

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-203/V1/21112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de enfortumab vedotina (Padcev®) en el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor del PD1/PD-L1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Enfortumab vedotina (Padcev®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	12
Grupo de expertos.....	13
Referencias.....	14

Introducción

Como cáncer urotelial es conocido aquel que surge en las estructuras que están recubiertas por el epitelio de las vías urinarias, también conocido como urotelio o epitelio de transición (también se les conoce como carcinomas de células de transición (CCT) y que comprenden las regiones de los cálices renales, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la parte proximal de la uretra. Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga urinaria, aproximadamente el 8% son pielocaliciales y el 2% restante corresponde a tumores en los uréteres y uretra (1). El 41% de los tumores del aparato urinario superior han presentado historia previa de tumor de vejiga y en el 17% de los casos, coexisten ambos tumores, vejiga y aparato urinario superior (2). Hay un pequeño porcentaje de tumores de vejiga que no son de origen urotelial como los de células escamosas y los mesenquimales neuroendocrinos (3).

Se trata de cánceres cuya incidencia lo posiciona como el cuarto tumor más frecuente entre los varones y el noveno en mujeres del mundo occidental. La incidencia de carcinoma vesical (CV) es cuatro veces mayor en hombres que en mujeres (4).

Entre los factores de riesgo, hasta la fecha, el tabaquismo ha sido identificado como el principal en los países de occidente (5). En las regiones donde la esquistomatososis es endémica (Sudamérica, Asia y regiones de África) esta



infección también se ha comportado como un factor de riesgo (6), y en menor medida existe una correlación entre este tumor y las dosis acumuladas de ciclofosfamida. Entre los pacientes con síndrome de Lynch también existe un riesgo aumentado de (CV).

En el año 2020 fueron diagnosticados a nivel mundial 573.278 casos nuevos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 9,5 en varones y 2,4 en mujeres por 100.000 habitantes. En Europa se diagnosticaron 203.983 casos en el año 2020, con una tasa de mortalidad anual del 7,1/100.000 habitantes. Entre los países europeos, España muestra una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga. En nuestro país en el año 2022 se estiman 22.295 nuevos tumores uroteliales (quinto tumor en incidencia) y unas 8.600 muertes constituyendo la quinta causa de muerte por cáncer (7). [Fuente: GLOBOCAN 2020]

El síntoma más común del cáncer de vejiga es la hematuria sin dolor, así que, ante este signo, se debe investigar siempre la causa del mismo. Otros síntomas comunes son la disuria, el aumento de la frecuencia urinaria y/o el tenesmo en ausencia de infección urinaria. Hasta el 50% de los nuevos diagnósticos se realizan entre los 55-74 años, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 73 años.

En el diagnóstico, la ecografía vesical o la fase excretora de la tomografía axial computerizada (TAC) con contraste ayudan a identificar la existencia de alguna masa intraluminal en la vejiga o vía urinaria, pudiendo ser necesario un exámen endoscópico de la vejiga, cistoscopia, o de la vía urinaria superior, ureterorenoscopia, combinada con citología. El diagnóstico definitivo se realiza con una toma de tejido mediante biopsia y/o resección transuretral (8). La urografía mediante TAC o la urografía con resonancia magnética se utilizan para detectar tumores papilares en el tracto urinario (9). En el 90% de los casos, aproximadamente, el diagnóstico tiene lugar sobre una enfermedad localizada, donde el 75 % de estos se muestran como una enfermedad confinada a la mucosa o tejido submucoso conocido como cáncer de vejiga no musculo invasivo (NMIBC) y el 25% invaden la muscularis propia o más allá y se denominan tumores musculo invasivos (MIBC). Hasta un 10% de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico, y aproximadamente un 40-50% de los pacientes con MIBC localizado terminan desarrollando metástasis tras el tratamiento del tumor primario.

El tratamiento del cáncer de vejiga localizado se basa en los resultados anatomopatológicos de la biopsia, en función de la histología, el grado y la profundidad de la invasión. Estas características permiten la clasificación de estos tumores en NMIBC o MIBC, diferenciarlos en bajo y alto grado y en los primeros nos permite categorizarlos en bajo, intermedio y alto riesgo (10). Para el carcinoma urotelial avanzado el tratamiento estándar, hasta la fecha, consiste en esquemas antineoplásicos (11) constituidos por platinos e inhibidores del eje PD1/PD-L1 (12) tanto en primera como en segunda línea o en terapias de mantenimiento (13). La elección del tratamiento de primera línea vendrá condicionada por la capacidad, o no, del paciente para tolerar los tratamientos basados en platino. En general, se trata de tumores con una elevada sensibilidad a la quimioterapia, sin embargo, tras este beneficio inicial es frecuente que se produzca una recaída (14) y aunque la inmunoterapia ha mostrado mejores resultados, y sobre todo, una mejor tolerancia que la quimioterapia de segunda línea, solo un bajo porcentaje de pacientes logran con ella una respuesta duradera. En la actualidad las medianas de supervivencia para el cáncer urotelial avanzado o metastásico se sitúan entre los 9-16 meses (15).

Desde el punto de vista molecular, estos tumores se caracterizan por mostrar una alta expresión de la proteína nectina-4, molécula de adhesión que contribuye al crecimiento y proliferación celular (16), lo que le ha convertido en una potencial diana terapéutica sobre la que actuar en este tipo de neoplasias, como sucede con el fármaco que nos acontece en el presente informe.

Enfortumab vedotina (Padcev®)

El presente informe analiza la indicación de enfortumab vedotina (EV) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor de PD1/PD-L1.

La dosis de EV debe de ser de 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg en pacientes de ≥ 100 kg) en infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

En caso de intolerancia al fármaco están recomendadas reducciones del fármaco en tres niveles en función de la gravedad y del tipo de toxicidad:

- Reducción de un nivel de dosis, a 1 mg/kg (hasta un máximo de 100 mg)
- Reducción de dos niveles de dosis, a 0,75 mg/kg (hasta un máximo de 75 mg)
- Reducción de tres niveles de dosis, a 0,5 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg)

Los pacientes que requieran de una reducción de la dosis pueden ser re-escalados en casos seleccionados a un nivel superior. Pero en el caso de que aparezca toxicidad ocular, si el paciente desarrolla un evento adverso (EA) de la córnea \geq grado 2 no se recomienda re-escalar la dosis.

Farmacología

EV es un conjugado de anticuerpos y fármacos dirigido a la nectina-4, una proteína de adhesión localizada en la superficie de las células cancerosas uroteliales. EV está constituido por un anticuerpo IgG1 *kappa* totalmente humanizado conjugado con el agente disruptor de la acción de los microtúbulos, el MMAE (monometilauristarina E) a través de un enlazador maleimidocaproil valina-citrulina escindible por proteasa. Los datos no clínicos sugieren que la actividad anticancerígena de EV se debe a la unión del anticuerpo a las células que expresan nectina 4, seguida de la internalización del complejo anticuerpo/nectina 4, y la posterior liberación del MMAE a través de la escisión proteolítica. La liberación de MMAE interrumpe la red de microtúbulos dentro de la célula, induciendo posteriormente la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica. El MMAE liberado por las células objetivo de EV puede difundirse también a las células cercanas con baja expresión de nectina 4.

La estimación media del volumen de distribución de EV fue de 12,8 L tras la administración de 1,25 mg/kg. *In vitro*, la unión de MMAE a las proteínas plasmáticas humanas osciló entre el 68% y el 82% y no es probable que el MMAE desplace o sea desplazado por medicamentos altamente ligados a proteínas. Los estudios *in vitro* indican que la MMAE es un sustrato de la glicoproteína P

El aclaramiento medio de EV y MMAE libre fue de 0,11 L/h y 2,11 L/h, respectivamente. La vida media de eliminación fue de 3,6 días para EV y de 2,6 días para MMAE.

El metabolismo de MMAE se produce a través de la oxidación por CYP3A4. La excreción de MMAE se produce principalmente en las heces con una proporción menor en la orina.

Eficacia

La indicación de EV para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor de PD1 o PD-L1 viene sustentada por los resultados del estudio EV-301 (17), que se trata de un estudio aleatorizado, abierto, internacional y multicéntrico fase III, en el cual se comparaba EV frente al tratamiento de quimioterapia elegido por el investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) En este estudio fueron incluidos un total de 608 pacientes aleatorizados a dos grupos: 301 pacientes al grupo

de EV (de los cuales, 296 recibieron tratamiento) y 307 al grupo de pacientes tratados con quimioterapia (291 recibieron tratamiento).

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG) y como objetivos secundarios se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios RECIST v1.1, así como la seguridad y tolerabilidad asociada al tratamiento, las tasas de respuesta objetivas, la duración de la respuesta, las tasas de control de la enfermedad y la calidad de vida. La evaluación de progresión, por pruebas de imagen, se realizó cada 56 días (\pm 7 días) desde la primera dosis de tratamiento.

El estudio incluyó pacientes con carcinoma urotelial (en vejiga, pelvis renal, uréter o uretra) localmente avanzado o metastásico. Se permitió la inclusión de pacientes con carcinoma urotelial (de células transicionales) que presentaban diferenciación escamosa u otros tipos celulares mixtos. Debían haber recaído durante o tras recibir un anti-PD-1/PD-L1 para enfermedad localmente avanzada o metastásica, aunque este tratamiento no fuera el último recibido. Además, debían haber recibido terapia con platino en neoadyuvancia, adyuvancia o en estadios localmente avanzados o metastásicos. Si recibieron el platino en neoadyuvancia o adyuvancia, debían haber recaído en los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento. El PS ECOG debía ser 0 o 1.

Fueron excluidos los pacientes con neuropatía sensitiva o motora de grado 2 o superior, los pacientes con metástasis del SNC activa (pudiendo participar en el estudio aquellos pacientes que presentaban afectación del sistema nervioso central, siempre y cuando estas lesiones hubiesen permanecido clínicamente estables, al menos, en las últimas 6 semanas), y los pacientes con diabetes mellitus no controlada (definido como una HbA_{1c} \geq 8%, o entre 7-8% y algún síntoma de diabetes) y los pacientes con úlceras corneales/queratitis activas.

En relación al *crossover* de los pacientes, en las tres primeras versiones del protocolo no se permitió. Sin embargo, a partir de la Enmienda 3 (versión 4.0 del protocolo, 14-SEP-2020), se implementó un estudio de extensión de cruces, ya que el análisis intermedio dio un resultado positivo: los sujetos elegibles del Brazo B (grupo de pacientes en tratamiento con quimioterapia) podían ser evaluados para la realizar el cruce al tratamiento EV a criterio del paciente y del investigador. A los pacientes asignados al brazo de quimioterapia no se les permitió cambiar a un tratamiento de quimioterapia diferente durante el tratamiento del estudio. Se estableció una estratificación de pacientes en base al ECOG (0 vs 1), región demográfica (Europa vs EE.UU. vs resto del mundo) y presencia/ausencia de metástasis hepáticas.

Tabla 1. Características de los pacientes, incluidos en el estudio EV-301

Characteristic	Enfortumab Vedotin (N=301)	Chemotherapy (N=307)
Median age (range) — yr	68.0 (34.0–85.0)	68.0 (30.0–88.0)
Age ≥75 yr — no. (%)	52 (17.3)	68 (22.1)
Sex — no. (%)		
Male	238 (79.1)	232 (75.6)
Female	63 (20.9)	75 (24.4)
Geographic region — no. (%)		
Western Europe	126 (41.9)	129 (42.0)
United States	43 (14.3)	44 (14.3)
Rest of the world	132 (43.9)	134 (43.6)
Tobacco use — no. (%)		
Former user	167 (55.5)	164 (53.4)
Current user	29 (9.6)	31 (10.1)
Never used	91 (30.2)	102 (33.2)
Not reported or unknown	14 (4.7)	10 (3.3)
History of diabetes or hyperglycemia — no. (%)	56 (18.6)	58 (18.9)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	120 (39.9)	124 (40.4)
1	181 (60.1)	183 (59.6)
Bellmunt risk score — no. (%)‡		
0–1	201 (66.8)	208 (67.8)
≥2	90 (29.9)	96 (31.3)
Not reported	10 (3.3)	3 (1.0)
Origin site of primary disease — no. (%)		
Upper urinary tract	98 (32.6)	107 (34.9)
Bladder or other site	203 (67.4)	200 (65.1)
Histologic type at initial diagnosis — no./total no. (%)		
Urothelial or transitional-cell carcinoma	229/301 (76.1)	230/305 (75.4)
Urothelial carcinoma, mixed types	45/301 (15.0)	42/305 (13.8)
Other§	27/301 (9.0)	33/305 (10.8)
Sites of metastasis — no./total no. (%)		
Lymph node only	34/301 (11.3)	28/306 (9.2)
Visceral site	234/301 (77.7)	250/306 (81.7)
Liver	93/301 (30.9)	95/307 (30.9)
Previous systemic therapies — no. (%)		
1–2	262 (87.0)	270 (87.9)
≥3	39 (13.0)	37 (12.1)
Best response among patients who previously received checkpoint inhibitor treatment — no. (%)¶		
Response	61 (20.3)	50 (16.3)
No response	207 (68.8)	215 (70.0)
Median time since diagnosis of metastatic or locally advanced disease (range) — mo	14.8 (0.2–114.1)	13.2 (0.3–118.4)

La mayoría de los pacientes (60,1% para EV y 59,6% para quimioterapia) presentaron un ECOG 1, y un 87% de los pacientes había sido tratados con 1-2 tratamientos sistémicos previos. La mayoría de los pacientes (68,8% en EV y 70,0% en quimioterapia) no habían mostrado respuesta al tratamiento con inmunoterapia (tabla 1).

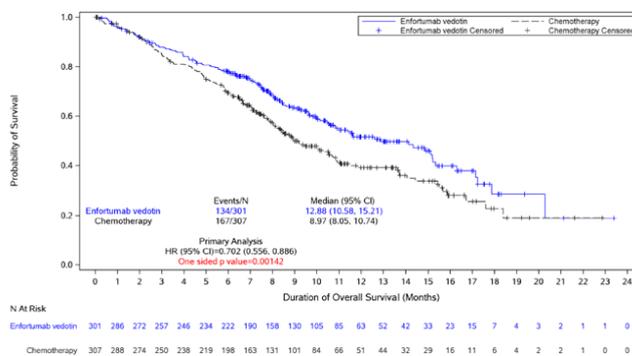
El primer análisis intermedio se realizó cuando se habían presentado el 65% de los eventos de muerte estimados como necesarios para el análisis final, y con un nivel de censura para la variable principal del 55,5% y el 45,6 % para EV y quimioterapia respectivamente. En relación a la eficacia del objetivo principal, SG, los resultados de este primer análisis intermedio se resumen en la tabla 2 y figura 1. Entre los pacientes con tratamiento con EV se observó una mejora en la SG de 12,88 meses frente a los 8,97 del grupo de quimioterapia (HR 0.70 (0.56-0.89), p=0,001. Estos resultados, aun contando con 301 eventos de muerte de los 439 calculados como necesarios para el análisis final, cumplieron con la condición preespecificada, al presentar un valor de p<0,00654. Estos resultados se confirman en el análisis final, con 444 eventos de muerte, con una mediana de SG de 12,91 meses para EV y 8,94 meses para el grupo de quimioterapia. El HR se mantuvo en 0,70 (IC95% 0,58 a 0,85 p=0.00015). (Figura 2) El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 12 meses fue del 51,2% (IC95% 44,8-58,0) y 39,2% (IC95% 32,6-45,6) para el grupo de EV y quimioterapia, respectivamente.



Tabla 2. Resultados en relación con la SG del estudio EV-301.

Variable	Padcev n = 301	Quimioterapia n = 307
Supervivencia global (SG)		
Muertes, n (%)	134 (44,5)	167 (54,4)
Duración SG (meses)		
Mediana (IC 95%)	12,88 (10,58; 15,21)	8,97 (8,05; 10,74)
Hazard ratio (IC 95%)	0,702 (0,556; 0,886)	
Valor p	0,00142*	
Tasa SG % (IC 95%)		
A los 6 meses	77,9 (72,74; 82,25)	69,5 (63,85; 74,38)
A los 12 meses	51,5 (44,63; 58,03)	39,2 (32,60; 45,64)

Figura 1. Curva Kaplan-Meier para la SG, estudio EV-301. Primer análisis intermedio.



La mejora en la SG se mantiene en la mayoría de los grupos analizados y parece independiente de la presencia o no de metástasis hepáticas (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de SG en subgrupos en el estudio EV-301.

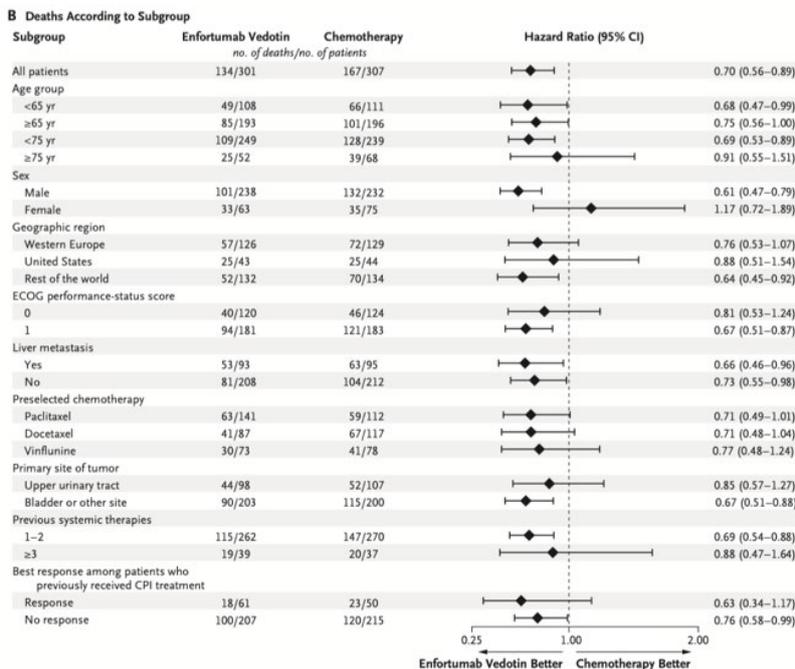
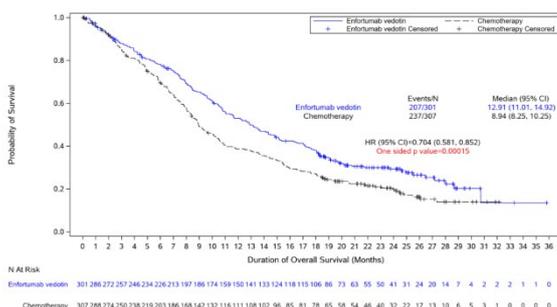
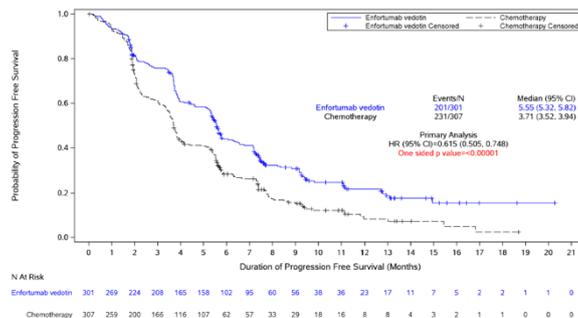


Figura 2. Curva Kaplan-Meier para la SG, estudio EV-301. Análisis final.



En relación a la SLP también se encontró una mejora entre los pacientes tratados con EV, con una mediana de SLP de de 5,5 meses, frente a los 3,7 meses del grupo de pacientes tratados con quimioterapia (HR 0,62 (95% CI, 0,51–0,75) P<0,001 (Figura 2).

Figura 3. Curva Kaplan-Meier para la SG, estudio EV-301.



Las tasas de respuesta global fueron superiores en el grupo de EV que en el grupo de quimioterapia (40,6% [IC 95%, 34,9-46,5] frente a 17,9% [IC 95%, 13,7-22,8]; P<0,001). Se observó una tasa de respuesta completa en el 4,9% de los

pacientes (14 de 288) en el grupo de EV y en el 2,7% de los pacientes (8 de 296) en el grupo de quimioterapia. Se alcanzó un control de la enfermedad (conjunto de respuestas completas, respuestas parciales y enfermedad estable) en el 71,9% (IC 95%, 66,3-77,0) y en el 53,4% (IC95%, 47,5-59,2), de los pacientes con EV y quimioterapia, respectivamente ($p < 0,001$). En los pacientes que tuvieron una respuesta completa o parcial, la mediana de la duración de la respuesta fue de 7,39 meses en el grupo de EV y de 8,11 meses en el grupo de quimioterapia.

Seguridad

El 93,9% de los pacientes del grupo de EV y el 91,8% de los del grupo de quimioterapia mostraron algún efecto adverso de cualquier grado relacionado con la medicación (tabla 4). Los eventos adversos más comunes de cualquier grado que sucedieron en al menos un 20% de los pacientes incluyeron la alopecia, la neuropatía sensitiva periférica, la fatiga y la pérdida de apetito. Las reacciones adversas de grado 3 o superiores se produjeron en un porcentaje similar en ambos grupos de tratamiento (en el 51,4% en el grupo de EV y en el 49,8% en el grupo de quimioterapia). De estas, las que más frecuentemente aparecieron (en más del 5% de los pacientes) fueron la erupción cutánea maculopapular (7,4%), fatiga (6,4%) y disminución del recuento de neutrófilos (6,1%) en el grupo de EV mientras que en el grupo de quimioterapia estas fueron disminución del recuento de neutrófilos (13,4%), anemia (7,6%), disminución del recuento de glóbulos blancos (6,9%), neutropenia (6,2%) y neutropenia febril (5,5%). Estos acontecimientos adversos dieron lugar a la reducción de la dosis, la interrupción del tratamiento o la retirada del mismo en el 32,4%, el 51,0% y el 13,5% de los pacientes del grupo de EV, respectivamente, y en el 27,5%, el 18,9% y el 11,3% del grupo de quimioterapia, respectivamente.

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas al tratamiento. Estudio EV-301.

Adverse Event	Enfortumab Vedotin Group (N = 296)		Chemotherapy Group (N = 291)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	278 (93.9)	152 (51.4)	267 (91.8)	145 (49.8)
Alopecia	134 (45.3)	0	106 (36.4)	0
Peripheral sensory neuropathy†	100 (33.8)	9 (3.0)	62 (21.3)	6 (2.1)
Pruritus	95 (32.1)	4 (1.4)	13 (4.5)	0
Fatigue	92 (31.1)	19 (6.4)	66 (22.7)	13 (4.5)
Decreased appetite	91 (30.7)	9 (3.0)	68 (23.4)	5 (1.7)
Diarrhea	72 (24.3)	10 (3.4)	48 (16.5)	5 (1.7)
Dysgeusia	72 (24.3)	0	21 (7.2)	0
Nausea	67 (22.6)	3 (1.0)	63 (21.6)	4 (1.4)
Maculopapular rash	48 (16.2)	22 (7.4)	5 (1.7)	0
Anemia	34 (11.5)	8 (2.7)	59 (20.3)	22 (7.6)
Decreased neutrophil count	30 (10.1)	18 (6.1)	49 (16.8)	39 (13.4)
Neutropenia	20 (6.8)	14 (4.7)	24 (8.2)	18 (6.2)
Decreased white-cell count	16 (5.4)	4 (1.4)	31 (10.7)	20 (6.9)
Febrile neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	16 (5.5)	16 (5.5)

De estos eventos adversos en relación con EV aquellos considerados de especial interés fueron la neuropatía periférica y las reacciones dermatológicas, donde la incidencia de todas las reacciones cutáneas y de las reacciones adversas cutáneas graves en el brazo de EV fue elevada en comparación con el brazo de quimioterapia (53,7% / 26,0% frente a 19,9% / 9,3%). Dentro de las reacciones adversas cutáneas graves, grado 3-4 fueron 5,4% en el brazo de EV frente a 0,7% en el brazo de quimioterapia. De hecho, la observación de toxicidad cutánea grave en un programa de uso expandido, aunque infrecuente en global, dio lugar a un aviso por parte de las autoridades sanitarias y la inclusión de recomendaciones específicas en ficha técnica relativas a la posibilidad de desarrollar un síndrome Stevens-Johnson o de necrólisis tóxica epidérmica así como otras manifestaciones cutáneas como intertrigo simétrico o exantema en flexuras.

Tabla 5. Inicio de la reacción adversa tras el inicio del tratamiento. Estudio EV-301.

	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Quimioterapia (n = 291)
Tiempo hasta la aparición del primer evento (cualquier grado) (meses)		
n	159	58
Mediana	0.46	0.66
Min, Max	0, 12.7	0.1, 9.6
Tiempo hasta la primera aparición de cualquier evento \geq Grado 3 (meses)		
n	43	2
Mediana	0.53	0.21
Min, Max	0.1, 6.0	0.2, 0.2

La neuropatía periférica se manifestó predominantemente como eventos sensitivos, y se produjo en el 46,3% de los pacientes del grupo de EV (grado 3 en el 3,7%) y en el 30,6% del grupo de quimioterapia (grado 3 en el 2,4%). La polineuropatía periférica sensitiva fue el evento adverso más frecuentemente relacionado con reducciones de dosis o interrupciones de tratamiento.

La hiperglucemia fue otro de los eventos que apareció con mayor incidencia entre los pacientes tratados con EV en comparación con el brazo de quimioterapia. Se presentó en el 6,4% (19 pacientes) de aquellos pacientes tratados con EV mientras que en el grupo de quimioterapia fue en el 0,3% (1 paciente). En el grupo de EV, 7 pacientes tuvieron hiperglucemia de grado 1 o 2, 11 tuvieron hiperglucemia de grado 3 y 1 murió en el contexto de una hiperglucemia con cetoacidosis y fallo multiorgánico. La hiperglucemia se produjo con mayor frecuencia entre los pacientes con hiperglucemias previas y entre los pacientes con un IMC superior a 30 kg/m².

Hubo diez muertes que se consideraron relacionadas con efectos adversos por el tratamiento. Siete (2,4%) en el grupo de EV y tres (1%) en el grupo de quimioterapia. En el grupo de EV las causas fueron: síndrome de disfunción multiorgánica en dos pacientes y función hepática anormal, hiperglucemia, absceso pélvico, neumonía y shock séptico en un paciente cada una de estas. En el grupo de quimioterapia las tres muertes fueron por sepsis neutropénica, sepsis y pancitopenia, respectivamente, en cada uno de los pacientes fallecidos.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (18) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que enfortumab vedotina es un tratamiento no curativo donde la ganancia de SG es de 3,9 meses y con un HR de 0,70 y la ganancia de SLP de 1,8 meses con un HR de 0,62. De acuerdo con la *scorecard* de ESMO para este fármaco, el nivel de beneficio clínico estimado es de 4 puntos (19), lo que se considera beneficio clínico relevante.

Discusión

La mayoría de los cánceres uroteliales corresponden al cáncer de vejiga (CV), aunque abarca otros menos frecuentes como los que se desarrollan en la pelvis renal y tumores en los uréteres y uretra.

Los cánceres uroteliales presentan diversas alteraciones moleculares que se están posicionando como potenciales dianas para el desarrollo de fármacos con acción dirigida frente a ellas (20).

Fundamentalmente la hematuria macroscópica, así como síntomas de vejiga irritativa, son los principales síntomas de esta neoplasia, donde la TC, la cistoscopia y la resección transuretral constituyen la base para el diagnóstico.

De los tratamientos disponibles la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica es el enfoque estándar para el CV con invasión muscular. En aquellos pacientes seleccionados que la deseen evitar o bien no puedan tolerar una cirugía por sus características, la preservación de la vejiga puede ser una opción existente. Las evidencias actuales indican que la quimioterapia neoadyuvante perioperatoria basada en cisplatino es la alternativa idónea y el uso del tratamiento adyuvante es controvertido (21,22).

En las situaciones metastásicas los esquemas antineoplásicos de cisplatino-gemcitabina (CG) o carboplatino-gemcitabina (CbG) [para aquellos pacientes considerados no candidatos a platino] se han posicionado como la primera línea de tratamiento estándar, puesto que las diferentes alternativas (como el esquema MVAC, con metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) presentan una eficacia similar, pero con un perfil de toxicidad desfavorable (23). Aunque la adición de taxanos a GC parece mostrar unas mayores tasas de respuestas, la neurotoxicidad grado ≥ 3 es superior y además esta combinación no consiguió demostrar un impacto en SG estadísticamente significativo en el análisis por ITT cuando se testó en un estudio fase III comparándose con cisplatino-gemcitabina (24).

En los pacientes no candidatos a cisplatino, que se estiman entorno al 30-50%, este puede ser sustituido por carboplatino (25). Las características que hacen a un paciente no candidato a recibir cisplatino, vienen definidas por, al menos, la presencia de uno de estos criterios: ECOG ≥ 2 , aclaramiento de creatinina < 60 mL/min, pérdida auditiva grado > 2 , neuropatía periférica ≥ 2 o fallo cardíaco clase III según NYHA. Algunos de estos factores, como el ECOG ≥ 2 y la neuropatía periférica grado ≥ 2 , fueron factores que condicionaron la exclusión del estudio EV-301 (13), por lo que los resultados del EV podrían no ser reproducibles en estos pacientes.

Hasta la fecha, para el tratamiento en primera línea no disponemos de estudios fase III con inmunoterapia sola o en combinación con quimioterapia que hayan demostrado una mejora en SG. Los resultados de dos estudios en fase II con pembrolizumab (26) y atezolizumab (27), así como resultados de análisis exploratorios de estudios en fase III para esta primera línea han hecho que la EMA apruebe estos dos fármacos en monoterapia en primera línea para pacientes considerados inelegibles para cisplatino cuyos tumores expresan PD-L1 (puntuación CPS $\geq 10\%$ o expresión tumoral de PD-L1 5% para pembrolizumab y atezolizumab, respectivamente).

Tras completar la primera línea de tratamiento en cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico con un esquema basado en platino, en aquellos pacientes donde su enfermedad alcanza una estabilización o bien hay una respuesta favorable (respuesta parcial o respuesta completa), el tratamiento estándar en este momento es iniciar mantenimiento con inmunoterapia. Este mantenimiento está basado en un reciente estudio fase III, JAVELIN Bladder 100, que comparó el mejor tratamiento de soporte frente al mantenimiento con avelumab, en pacientes tratados con CG o CbG que no habían progresado durante las 10 semanas posteriores a acabar la primera línea de tratamiento. Los resultados mostraron que el mantenimiento mejoraba de forma notable la SG con 21,4 meses frente a 14,3 meses HR: 0,69, IC del 95%: 0,56 a 0,86; $p = 0,001$) convirtiéndose el mantenimiento en el nuevo estándar de tratamiento (28).

En segunda línea, tras la progresión al tratamiento con platinos, el tratamiento con taxanos (carente de estudios aleatorizados) o con vinflunina no han demostrado beneficio en SG. Sin embargo, pembrolizumab ha demostrado mejoras en la SG (29) como segunda línea en pacientes refractarios al platino. En el ensayo abierto de fase III KEYNOTE-045 se comparó pembrolizumab con la quimioterapia estándar (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) y que no había recibido avelumab en mantenimiento. Los resultados actualizados tras más de 5 años de seguimiento revelaron una mediana de SG de 10,1 frente a 7,2 meses; HR 0,71 (IC 95%: 0,59-0,86) (30). También otros inmunoterápicos como atezolizumab demostraron cierta eficacia en este contexto –aunque sin mejora constatada en SG– y por ello han sido incorporados como tratamiento en segunda línea tras progresión a platinos.

El desarrollo clínico de los fármacos inmunoterápicos se ha realizado en entornos clínicos diferentes: Pembrolizumab y atezolizumab han tenido un mayor desarrollo clínico en el contexto posterior al fallo a tratamientos con platino, mientras que nivolumab o avelumab, si bien demostraron eficacia en este contexto en estudios fase I-II no progresaron a estudios aleatorizados en este ámbito clínico. Esto hace que sólo un 4,8% de los pacientes incluidos en el estudio EV-301 hubieran recibido previamente avelumab pues este fármaco no se ha incorporado de manera rutinaria a la segunda línea de tratamiento. El estudio EV-301 refleja el patrón de uso de los distintos inmunoterápicos en segunda línea en el momento del ensayo condicionado por factores como datos de eficacia, y accesibilidad en las distintas regiones.

Parameter	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
Type of Prior CPI received †, n (%)			
Nivolumab	21 (7.0)	13 (4.2)	34 (5.6)
Pembrolizumab	146 (48.5)	144 (46.9)	290 (47.7)
Atezolizumab	86 (28.6)	89 (29.0)	175 (28.8)
Avelumab	16 (5.3)	13 (4.2)	29 (4.8)
Durvalumab	35 (11.6)	56 (18.2)	91 (15.0)
Other	11 (3.7)	11 (3.6)	22 (3.6)

El perfil del paciente que recibe avelumab en mantenimiento (paciente que se beneficia de la quimioterapia de primera línea en algún grado) puede ser distinto al del paciente que progresa directamente a quimioterapia y recibe inmunoterapia como tratamiento de rescate, siendo esta segunda población de peor pronóstico. Dado que el perfil de la enfermedad en ambos tipos de pacientes puede ser diferente, cabe la posibilidad de que los resultados obtenidos por EV en el estudio EV-301 no resulten aplicables a los pacientes que han progresado tras el mantenimiento con avelumab. Sin embargo, teniendo en cuenta que no existe un tratamiento estándar a la progresión para ninguno de estos grupos y que no puede descartarse que exista un beneficio de EV en términos de incremento de SG para estos pacientes, parece prudente incluirlos entre los candidatos a recibir tratamiento.

Así, en el entorno de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que han progresado a quimioterapia basada en platino y a la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control disponemos de EV, que está indicado como tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor del PD1/PD-L1. Esta indicación está basada en los resultados del estudio fase III EV-301. Se trata de un estudio en el que fueron incluidos un total de 608 pacientes aleatorizados a dos grupos: 301 pacientes (de los 296 recibieron tratamiento) al grupo de EV y 307 (291 reciben tratamiento) al grupo de pacientes tratados con quimioterapia. Los pacientes del grupo de EV mostraron una mejoría en la SG de 12,88 vs 8,97 meses (HR 0.70 (0.55-0.88)). La SLP también fue superior en este grupo de pacientes (5,5 vs 3,7 meses, HR 0.62 (95% CI, 0.51-0.75) $p < 0.001$), al igual que las tasas de respuesta global (40,6 vs 17,9%, $p < 0,001$).

El análisis de subgrupos muestra consistencia en todos ellos, salvo con respecto al sexo, presentando incertidumbre del beneficio en el femenino. Teniendo en cuenta que la población de mujeres en el estudio fue reducida, que la plausibilidad biológica no está clara y que no hay más estudios con los que cotejar esta posible diferencia, no se puede descartar un efecto del azar o de la descompensación de las ramas en este subgrupo. Por tanto, este análisis de subgrupos carece de fiabilidad para sacar conclusiones sobre la inconsistencia del beneficio de EV en las mujeres, si bien es un aspecto que habría que seguir estudiando.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, en ambos brazos las tasas de eventos adversos fueron elevadas, apareciendo en más del 90% de los pacientes de ambos brazos de tratamiento. Las relacionadas con la quimioterapia fueron las esperadas con el descenso en la producción medular de células (anemia, neutropenia, neutropenia febril y descenso en el conteo de la serie blanca), mientras que en el grupo de pacientes con EV fueron significativamente más frecuentes las alteraciones dérmicas como rash maculopapular y la neuropatía periférica, sobre todo de tipo sensorial. Resultó de especial interés la hiperglucemia entre estos pacientes sobre todo teniendo en cuenta que estaban excluidos aquellos

pacientes con diabetes mellitus no controlada, y que se produjeron reacciones adversas de gravedad, incluyendo una reacción de desenlace mortal. Otro aspecto a considerar es el régimen posológico, que, en un entorno de enfermedad avanzada, es necesario que el paciente acuda al hospital de día a administrarse el tratamiento de forma semanal (día 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días). Además, los pacientes tratados con EV presentaron una mayor frecuencia de interrupción del tratamiento relacionada con los eventos adversos que en el brazo control (51,0% vs. 18,9%). Por otra parte, en aquellos subtipos histológicos donde la expresión de nectina-4 sea baja o nula como parece ser que sucede en los carcinomas sarcomatoides, podría ser que EV no tuviese la eficacia mostrada (31). Pero se trata de aproximaciones que necesitarán de su confirmación con el uso del fármaco.

Se trata de un fármaco que aumenta la supervivencia de los pacientes, con un perfil de eficacia y toxicidad diferente a las alternativas terapéuticas existentes hasta la fecha.

Conclusión

EV ha demostrado ser superior en SG y SLP a la quimioterapia con docetaxel, paclitaxel o vinflunina en pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor de PD1 o PD-L1, y que presenten un buen estado funcional (ECOG 0-1). Esta prolongación de la mediana de SG de 3,9 meses (12,88 meses EV frente a 8,97 meses quimioterapia), con un HR 0,70 (IC95%, 0,55 a 0,85) está sustentado por el estudio EV-301.

El perfil de toxicidad es diferente de la quimioterapia destacando la neuropatía sensorial, las alteraciones dérmicas que en algunos casos pueden llegar a ser severas, el fallo multiorgánico y la hiperglucemia que, aunque globalmente infrecuente, en un pequeño porcentaje puede ser severa o incluso tener consecuencias fatales (3,7% Grado 3; 0,3% Grado 5) a pesar de haberse excluido los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus no controlada.

La evidencia de uso de EV tras progresión en el contexto de mantenimiento con avelumab es reducida, (menos del 5% de los pacientes incluidos en el estudio recibieron esta estrategia terapéutica, al no ser el estándar de tratamiento en el momento del estudio). De tal forma que el uso de EV en estos pacientes debería ser considerado como una intervención con insuficiente evidencia (y la incertidumbre que genera). Si bien esto no debería limitar su uso en esta población.

Teniendo en cuenta los datos expuestos y la ausencia de una alternativa con impacto en SG en este contexto el tratamiento con EV debe considerarse como una opción terapéutica preferente en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con buena situación funcional (ECOG 0-1), que hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino e inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Fernando Gutiérrez Nicolás. Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés. El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación Española Contra el Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Referencias

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Versión 5.2017
2. Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893
3. Lopez-Beltran A, Henriques V, Montinori R, et al. Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74:77.
4. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
5. Sociedad Española de Oncología Médica (2021) Las cifras del cáncer en España 2021. ISBN 978-84-09-27704-9
6. Umberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(6):784–95.
7. Informe SEOM de Evaluación de avelumab (Bavencio®) en el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Avelumab_carcinoma_urotelial_avanzado.pdf
8. Hara T, Takahashi M, Gondo T, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*. 2009;16(3):293-298.
9. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(3):663-671.
10. Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T, Guix M, De Santis M, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi45-9. doi: 10.1093/annonc/mdr376. PMID: 21908503.
11. Warren M, Kolinsky M, Canil CM, Czaykowski P, Sridhar SS, Black PC, Booth CM, Kassouf W, Eapen L, Mukherjee SD, Blais N, Eigl BJ, Winquist E, Basappa NS, North SA; GUMOC. Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J*. 2019 Apr 26;13(10):318-327. doi: 10.5489/cuaj.6015. Epub ahead of print. PMID: 31059420; PMCID: PMC6788915.
12. Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. *J Immunother Cancer* 2017;5:68.
13. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:Suppl 3:iii40-iii48.
14. Bambury RM, Rosenberg JE. Advanced urothelial carcinoma: overcoming treatment resistance through novel treatment approaches. *Front Pharmacol* 2013;4:3
15. Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;76:10-21.
16. Zhang Y, Zhang J, Shen Q, et al. High expression of nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2018;15:8789-95
17. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125–35.
18. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
19. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Enfortumab+vedotin
20. Harper HL, McKenney JK, Heald B, et al. Upper tract urothelial carcinoma: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol*. 2017;30:146
21. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48(2):202–5.
22. Sternberg CN, Apolo AB. Everything old is new again! Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1868–70.
23. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602–8



24. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Raggi D, Naik G, Galsky MD, Bellmunt J, Necchi A. The impact of adding taxanes to gemcitabine and platinum chemotherapy for the first-line therapy of advanced or metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(4):624–33.
25. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30:191–9.
26. Donnell PH, Balar AV, Vuky J, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial cancer: response and survival results up to five years from the KEY- NOTE-052 phase 2. *J Clin Oncol.* 2021;39:4508.
27. Rosenberg JE, Galsky MD, Balar AV, et al. Atezolizumab monotherapy in cisplatin-ineligible patients with previously untreated metastatic urothelial carcinoma: 5-year response and survival analysis from the phase II IMvigor210 Study (Cohort 1). *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5):S678–724
28. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30.
29. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009;27:4454mkov
30. Bellmunt J, Necchi A, de Witt R, et al. Pembrolizumab versus investigator's choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: 5-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:4532.
31. Hoffman-Censits JH, Lombardo KA, Parimi V, et al. Expression of Nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and non-urothelial histotypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2021;29:619–25.