

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-372/V1/20062025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de erdafitinib (Balversa®) en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irresecable o metastásico

Fecha de publicación: 20 de junio de 2025

Índice

Introducción	1
Erdafitinib (Balversa®) (2,12)	3
Farmacología (2,12)	4
Eficacia.....	4
Ensayo <i>BLC3001 (THOR)</i>	4
Seguridad.....	7
Discusión	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	25

Introducción

El carcinoma urotelial (CU) es aquel cáncer que se forma en las células uroteliales, que revisten la uretra, la vejiga, los uréteres, la pelvis renal y algunos otros órganos. Estas células uroteliales también se llaman células de transición, por lo que el CU también se denomina cáncer de células de transición (CCT) (1). El 90 % de todos los casos de CU se originan en la vejiga, seguido de la pelvis renal (8 %), uréteres y uretra (2 %) (2,3).

El CU es el noveno tumor más frecuente en el mundo. En 2022 se diagnosticaron a nivel mundial 614.298 casos nuevos, mientras que en Europa se diagnosticaron 224.777 casos nuevos, con una tasa anual de mortalidad 9,4/100.000 habitantes. En nuestro país, se diagnosticaron 21.418 casos nuevos en 2022 (quinto tumor en incidencia) y 5.832 muertes, constituyendo la sexta causa de muerte por cáncer (4). El cáncer de vejiga es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres, con una incidencia de 9,5/100.000 y 2,4/100.000 en todo el mundo, respectivamente. Las diferencias entre sexos en la incidencia del cáncer de vejiga urotelial probablemente se deban a diferentes hábitos tabáquicos y a



la exposición a carcinógenos exógenos. Esta incidencia aumenta con la edad y alcanza su máximo en la séptima y octava décadas de la vida (2,3).

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante, representando aproximadamente el 50-65 % de los casos nuevos cada año, y la exposición a toxinas ocupacionales y ambientales, que representa aproximadamente el 18 % de los casos nuevos cada año. La esquistosomiasis es un factor de riesgo común en determinadas regiones (África y Oriente Medio), asociado con el carcinoma de células escamosas de la vejiga. Otro factor de riesgo conocido son las dosis acumuladas de ciclofosfamida, y los pacientes con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores uroteliales, especialmente en el tracto superior (2,3).

El síntoma más común del cáncer de vejiga es la hematuria sin dolor y se debe investigar la causa del mismo en todos los casos. Otros síntomas frecuentes son la disuria, el aumento de la frecuencia urinaria y/o urgencia miccional, así como síntomas obstructivos en tumores localmente avanzados. La edad media al diagnóstico es de 73 años (3,5,6). En el diagnóstico, la ecografía abdominal y de las vías urinarias permite detectar los tumores vesicales. El *gold standard* para el diagnóstico y la estadificación local del cáncer de vejiga es la cistoscopia y la evaluación histológica mediante biopsia y/o resección transuretral. Una vez confirmado el diagnóstico, el estadiaje se debe completar con tomografía axial computarizada (TAC). La urografía mediante TAC o la urografía con resonancia magnética permiten detectar tumores papilares en el tracto urinario (3,6).

En el 90 % de los casos, en el momento de diagnóstico la enfermedad es localizada, donde el 75 % de los casos se presentan como enfermedad confinada en la mucosa o en la lámina propia, conocidos como cáncer no músculo invasivo (NMIBC). El 25 % restante son conocidos como tumores músculo invasivos (MIBC) ya que se extienden más allá del músculo detrusor invadiendo el tejido perivesical o incluso más allá, alcanzando otros órganos (3,5). Hasta un 10 % de los pacientes tienen metástasis clínicamente identificables en el momento del diagnóstico (3). Patológicamente, todos los tumores MIBC se consideran de alto grado, mientras que los tumores NMIBC pueden ser de bajo o alto grado (6).

A nivel molecular, las alteraciones genéticas son frecuentes en el cáncer de vejiga, siendo considerado el tercer cáncer más mutado. Las principales mutaciones en CU avanzado se han identificado en los genes CDKN2A (34 %), FGFR3 (21 %), PIK3CA (20 %), y ERBB2 (17 %), considerados dianas terapéuticas de interés de próximos fármacos para el CU (5,7).

El CU es una enfermedad progresiva donde una parte de los pacientes presentan o progresan a CU localmente avanzado o metastásico. El CU metastásico (CUM) no tratado se asocia con una mediana de tiempo de supervivencia que inusualmente excede los 3-6 meses. A pesar de la baja frecuencia de la enfermedad metastásica de novo, aproximadamente la mitad de los pacientes con CU localmente avanzado progresan hasta la enfermedad metastásica en los dos años siguientes a la cistectomía. El CU localmente avanzado o metastásico es una enfermedad incurable que se asocia con una morbilidad significativa y un pronóstico desalentador, presentando una elevada necesidad médica no cubierta. Entre los pacientes tratados con un régimen que contiene cisplatino como primera línea de tratamiento, la mediana de la supervivencia global (SG) es aproximadamente de 12 a 14 meses y la tasa de mortalidad a los 5 años supera el 85 %.

En el CU, la enfermedad localmente avanzada puede ser resecable o irreseccable. Si la enfermedad se considera resecable, se aplica un enfoque multidisciplinario, el cual puede incluir terapia sistémica neoadyuvante + cirugía + terapia sistémica adyuvante +/- radioterapia (la terapia sistémica puede incluir quimioterapia y/o inmunoterapia). Si la enfermedad se considera irreseccable, se trata como metastásica. El CUM es incurable y la terapia sistémica se administra con la intención de paliar los síntomas asociados al cáncer, retrasar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia a la vez que se mantiene la calidad de vida.

Las terapias sistémicas disponibles en la UE pueden clasificarse a grandes rasgos en regímenes de quimioterapia (QT) basada en platino, otros regímenes de QT, anticuerpos dirigidos al receptor de muerte programada-1 o al ligando de

muerte programada-1 (anti-PD-(L)1), y conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs). Debido a una toxicidad y morbilidad significativas, en particular la disfunción renal y la neuropatía periférica, una proporción relevante de los pacientes no recibe QT sistémica y el número de pacientes elegibles para las terapias posteriores disminuye con cada línea de tratamiento (2).

Actualmente, las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) y la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan la combinación de enfortumab vedotina + pembrolizumab (EV/P) como la terapia sistémica de primera línea preferente (8-10). La mayoría de los pacientes son aptos para recibir este tratamiento, independientemente de su elegibilidad para recibir platino. A pesar de las altas tasas de respuesta observadas con EV/P, incluyendo muchas respuestas duraderas, la mayoría de los pacientes acaban desarrollando resistencias a este esquema de tratamiento (11). Tras la progresión con EV/P, se recomienda la terapia estándar con QT basada en platino sin mantenimiento con avelumab en pacientes no seleccionados o erdafitinib en pacientes con alteraciones *FGFR* (9).

Para aquellos subgrupos de pacientes no elegibles para EV/P (por ejemplo, aquellos con una contraindicación para pembrolizumab o diabetes no controlada) se deben considerar otras alternativas, como QT basada en platino. Tras esta primera línea de tratamiento de QT basada en platino y un inhibidor de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) (administrado de forma concurrente, secuencial o como segunda línea de tratamiento), se recomienda la administración de enfortumab vedotina (EV) en monoterapia, sacituzumab govitecán (SaGov), erdafitinib (en pacientes con alteraciones *FGFR*) y otros regímenes de QT, que incluyen vinflunina y taxanos. (Ver Tabla A1 del Anexo) (2,6,8,9).

Estas recomendaciones muestran que actualmente no se dispone de un tratamiento de segunda y posteriores líneas ampliamente aceptado como estándar de tratamiento en pacientes con CUM que han recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-(L)1. En este contexto, erdafitinib es el primer tratamiento para pacientes con CUM dirigido a pacientes que expresan específicamente un determinado biomarcador (FGFR).

Erdafitinib (Balversa®) (2,12)

Erdafitinib en monoterapia ha recibido autorización de comercialización en el tratamiento de pacientes adultos con CU irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas *FGFR3* que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irresecable o metastásico.

Se presenta como comprimidos recubiertos con película, de 3, 4 o 5 mg de administración oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Antes de la administración de erdafitinib, se debe confirmar la existencia de alteraciones genéticas específicas de *FGFR3* evaluadas por medio de un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (IVD) con marcado CE con el fin correspondiente al que está destinado. Si no hay ningún dispositivo IVD con marcado CE disponible, deberá utilizarse una prueba validada alternativa.

La dosis inicial recomendada es de 8 mg por vía oral una vez al día. Esta dosis se debe mantener y la concentración sérica de fosfato se debe evaluar entre los días 14 y 21 después del inicio del tratamiento. Aumentar la dosis a 9 mg una vez al día si la concentración sérica de fosfato es < 9,0 mg/dL (< 2,91 mmol/L) y no se observa toxicidad relacionada con el fármaco. Si la concentración sérica de fosfato es de 9,0 mg/dL o más elevada, se deben seguir las modificaciones de dosis recogidas en la Ficha Técnica (FT) (12). Después del día 21 no se utilizará la concentración sérica de fosfato para guiar la decisión de aumentar la dosis. La información detallada sobre la pauta de reducción de dosis y gestión de reacciones adversas se encuentra recogida en su correspondiente FT (12). El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando erdafitinib debido a la potente inhibición del CYP3A4, así como el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C9 o CYP3A4 e inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Farmacología (2,12)

La familia de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFRs) son proteínas tirosina quinasa que comprenden 4 miembros (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4). Las mutaciones activadoras y translocaciones en los genes de FGFR se han asociado con la progresión neoplásica y la vascularización tumoral en múltiples tipos de cáncer, incluyendo el CU. La desregulación de la señalización de FGFR (por ejemplo, a través de la mutación de *FGFR* y la fusión de genes) puede estar involucrada en la patogénesis del cáncer de vejiga. En el CUM, estas mutaciones de *FGFR* y fusión de genes se observan en aproximadamente el 20 % de los pacientes (13).

En este contexto, erdafitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa pan-FGFR altamente selectivo y potente, con alta afinidad y actividad inhibitoria a niveles nanomolares bajos para todos los miembros de la familia FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4). En las líneas celulares cancerosas activadas por la vía FGFR, la concentración requerida para la inhibición del crecimiento tumoral del 50 % (IC50) se encuentra en el intervalo nanomolar bajo de 0,1 a 129,2 nM.

Erdafitinib ha demostrado actividad antitumoral en las líneas celulares impulsadas por FGFR y en los modelos de xenoinjerto derivados de múltiples tipos de tumores, incluyendo el cáncer de vejiga. La actividad dirigida a FGFR tiene el objetivo de inhibir de forma simultánea el crecimiento, supervivencia y migración de las células tumorales, así como la angiogénesis tumoral.

Eficacia (2,12,14)

La autorización de comercialización de erdafitinib como nuevo medicamento en esta indicación se ha fundamentado en los resultados del estudio principal de fase III *BLC3001 (cohorte 1)* (14).

Ensayo *BLC3001 (THOR)*

Diseño

El estudio *THOR* es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, multicéntrico, controlado y abierto con dos cohortes independientes:

- Cohorte 1 (que fundamenta la autorización de comercialización en esta indicación), que evalúa erdafitinib en monoterapia vs docetaxel o vinflunina (a criterio del investigador) en pacientes con CU avanzado y susceptible de alteraciones de FGFR, que habían progresado durante o tras 1 o 2 línea(s) de terapia previas, con al menos 1 línea que incluía anti-PD-(L)1 en monoterapia o en combinación; y no más de 2 líneas previas de terapia sistémica.
- Cohorte 2, que evalúa erdafitinib en monoterapia vs pembrolizumab en pacientes con CU avanzado y susceptible de alteraciones de FGFR, que habían progresado durante o después de 1 línea previa de tratamiento sistémico y que no habían recibido un tratamiento previo con un agente anti-PD-(L)1.

Dado que la eficacia de erdafitinib en esta indicación se fundamenta en los resultados de la cohorte 1, en adelante se desarrollan en exclusiva los datos procedentes de esta cohorte.

El objetivo principal fue demostrar la superioridad de la eficacia de erdafitinib en monoterapia frente a la QT seleccionada por el investigador mediante la evaluación de la SG.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años; con demostración histológica de CCT del urotelio; CUM o irreseccable quirúrgicamente; progresión de la enfermedad documentada (definida como cualquier progresión que requiera un

cambio en el tratamiento) antes de la aleatorización; tratamiento previo con un agente anti-PD-(L)1 en monoterapia o en combinación y no más de 2 líneas previas de tratamiento sistémico. El tratamiento previo con un agente anti-PD-(L)1 podía haberse administrado como neoadyuvante, adyuvante o en una línea de tratamiento metastásico como terapia de primera línea o como terapia de mantenimiento. Se considera que, los sujetos que recibieron quimioterapia o inmunoterapia neoadyuvante o adyuvante y mostraron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores a la última dosis, recibieron terapia sistémica en el entorno metastásico. Los pacientes debían cumplir con los criterios de elegibilidad molecular apropiados, de forma que los tumores debían tener al menos una de las siguientes fusiones del gen *FGFR*: *FGFR2-BICC1*, *FGFR2-CASP7*, *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; o una de las siguientes mutaciones del gen *FGFR3*: *R248C*, *S249C*, *G370C*, *Y373C*.

Como criterios de exclusión, destacan: el tratamiento con otro agente en investigación o la participación en otro ensayo clínico con intención terapéutica en los 30 días previos a la aleatorización; neoplasias activas (excepto CU, cáncer de piel tratado en los últimos 24 meses y considerado como completamente curado, cáncer de próstata localizado con una puntuación de Gleason de 6 y cáncer de próstata localizado con una puntuación de Gleason de 3+4 que ha sido tratado más de 6 meses antes del período de selección y que se considera que tiene un riesgo muy bajo de recurrencia); administración previa de un tratamiento con inhibidores de FGFR; metástasis sintomática del sistema nervioso central; retinopatía serosa central (RSC) actual o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina de cualquier grado; antecedentes de enfermedad cardiovascular no controlada; capacidad de cicatrización de heridas deteriorada, definida como úlceras en la piel o por decúbito, úlceras crónicas en las piernas, úlceras gástricas conocidas o incisiones sin cicatrizar.

Los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 1:1 a cada brazo de tratamiento, y se estratificaron según los siguientes factores:

- Región geográfica (Norteamérica vs UE vs el resto del mundo).
- Estado de desempeño funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 o 1 vs 2).
- Distribución de la enfermedad (presencia vs ausencia de metástasis visceral) (sí vs no).

Los pacientes aleatorizados al brazo del tratamiento experimental recibieron erdafitinib vía oral con o sin comida a una dosis inicial de 8 mg una vez al día durante 21 días en un ciclo de 21 días. La dosis de erdafitinib debía titularse a 9 mg una vez al día si el nivel de fosfato sérico en el día 14 del ciclo 1 era <9,0 mg/dL, y no había toxicidad relacionada con el fármaco. Los pacientes aleatorizados al brazo control recibieron vinflunina o docetaxel (la elección fue tomada a nivel del centro por el investigador y antes de la inscripción de los pacientes). Vinflunina se administró a una dosis de 320 mg/m² en infusión intravenosa de 20 minutos una vez cada 3 semanas. Docetaxel se administró a una dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora una vez cada 3 semanas. Todos los pacientes debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, revocación del consentimiento o decisión del investigador de interrumpir el tratamiento.

Se evaluó la supervivencia global (SG) como variable principal, medida desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento del paciente. Si el sujeto estaba vivo o se desconocía su estado vital, el paciente era censurado en la última fecha en la que se conocía que el paciente estaba vivo.

Como variables secundarias clave se evaluaron las siguientes (evaluadas jerárquicamente según el siguiente orden si se establecía la superioridad de erdafitinib vs QT para la variable principal):

- Supervivencia libre de progresión (SLP), entendida como la duración en días desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad (o recidiva desde la respuesta completa [RC]) o del fallecimiento y evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

- Tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron la RC o la respuesta parcial (RP) y evaluada por el investigador según RECIST v1.1.
- Tiempo hasta el deterioro sintomático del cáncer urinario de vejiga (TUSD-3) entendido como la puntuación de los síntomas (US) de cáncer de vejiga a partir de 3 ítems del FACT-BI (BL1: incontinencia urinaria; BL2: frecuencia urinaria; BL3: dolor urinario), y se define como la primera vez que aumenta la puntuación US desde el día de aleatorización más allá de un umbral de cambio significativo en comparación con el basal.

La evaluación de los tumores se realizó cada 6 semanas durante los 6 primeros meses y después cada 12 semanas los 6 meses siguientes. Después del primer año, las evaluaciones se debían realizar según lo indicado clínicamente. La evaluación de las respuestas de los tumores sólidos debía realizarse conforme a los criterios RECIST v1.1.

Los análisis de eficacia de la variable principal y las variables secundarias clave se realizaron para la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los sujetos que fueron aleatorizados.

Se planificó un análisis intermedio de eficacia y futilidad tras una fracción de información de aproximadamente el 65 %. Se estableció la interrupción temprana por eficacia en caso de que el p -valor bilateral fuera inferior a 0,019. Por el contrario, se estableció la interrupción por futilidad si el hazard ratio en el análisis intermedio superaba el 1,0.

Resultados

Se incluyeron 266 pacientes (136 en el brazo erdafitinib y 130 en el brazo QT). Las características demográficas estaban equilibradas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad del estudio en el momento de la selección completa fue de 67 años (intervalo: 32 a 86 años) y la mayoría de los pacientes tenían 65 años o más: 19,9 % de 65 a 69 años; 19,9 % de 70 a 74 años; 21,1 % de 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran varones (71,4 %), de raza blanca (54,1 %), de Europa (60,9 %) y con metástasis visceral (74,4 %). En el brazo erdafitinib, el 77,0 % de los pacientes incrementó la dosis de 8 a 9 mg. Por otro lado, el 48,9 % mantuvo la dosis de 8 mg o más sin reducción de dosis.

Todos los pacientes tenían CCT y un pequeño porcentaje (5,3 %) de los pacientes tenían componentes menores (< 50 % en total) de variantes histológicas. La localización del tumor principal fue en las vías superiores (pelvis renal y uréteres) en el 33,5 % de los pacientes y en las inferiores (vejiga, uretra) en el 66,5 %. Los pacientes tenían puntuaciones ECOG iniciales de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) o 2 (9,4 %).

Con respecto a la idoneidad molecular, el 99,2 % de los pacientes presentaba alteraciones genéticas de *FGFR* (2 pacientes no presentaban alteraciones del gen *FGFR* debido a un resultado falso positivo). El 80,8 % de los pacientes presentaba mutaciones del gen *FGFR3*, el 16,5 % presentaba fusiones del gen *FGFR3* y el 1,9 % presentaba mutaciones y fusiones del gen *FGFR3*. No se observó que ningún paciente presentara alteraciones del gen *FGFR2* en esta cohorte del estudio. Un tumor con alteraciones genéticas específicas del gen *FGFR3* es un tumor con al menos 1 de las siguientes fusiones del gen *FGFR*: *FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*; o 1 de las siguientes mutaciones del gen *FGFR3*: R248C, S249C, G370C, Y373C. Todos los pacientes de la cohorte del estudio con alteraciones del gen *FGFR* tenían al menos 1 alteración del gen *FGFR3*. *FGFR3-S249C* fue la alteración más prevalente (46,6 %), seguida de *FGFR3-Y373C* (16,9 %) y la fusión *FGFR3-TACC3* (9,8 %) (12,14).

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento antineoplásico que debía incluir un anti-PD-(L)-1. Más de la mitad de los pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido un agente anti-PD-(L)-1 en monoterapia como terapia de segunda línea (55,9 % en el brazo erdafitinib vs 58,5 % en el brazo QT). Por el contrario, el 33,1 % de los pacientes del brazo erdafitinib y el 25,4 % del brazo QT habían recibido una línea de terapia sistémica previa (14). Los tratamientos con anti-PD-(L)1 recibidos con mayor frecuencia fueron pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) y atezolizumab (19,5 %). A pesar de que no era necesario el tratamiento previo con QT, la mayoría de los pacientes (89,1 %) había recibido al menos una línea previa de QT. Casi todos los pacientes recibieron QT basada en platino (89,7 % en el

grupo de erdafitinib, 85,4 % en el grupo de QT): con mayor frecuencia cisplatino (55,9 % en el grupo de erdafitinib, 45,4 % en el grupo de QT) seguido de carboplatino (27,2 % en el grupo de erdafitinib, 31,5 % en el grupo de QT).

Los tres factores de estratificación separaron a los pacientes totales en 24 subgrupos cuando se tuvo en cuenta el brazo de tratamiento. Debido al limitado número de eventos en cada brazo de tratamiento por estrato, para la SG y la SLP por brazo de tratamiento se aplicó un algoritmo de agrupación preespecificado, resultando en un análisis no estratificado para la SG y SLP.

El análisis intermedio de la cohorte 1 tuvo lugar tras la observación de una fracción de información de aproximadamente un 75 %. Como se expone a continuación, se observó un p -valor bilateral inferior a 0,019, por lo que el ensayo en esta cohorte 1 finalizó y se permitió a los pacientes cambiar al tratamiento con erdafitinib. Dado que la cohorte 1 se detuvo, el análisis intermedio se consideró como el análisis final.

La variable principal de eficacia demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (Hazard Ratio [HR]: 0,64; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 0,47; 0,88; p -valor=0,0050). La mediana de la SG fue de 12,1 meses (IC 95 %: 10,3; 16,4) en el brazo erdafitinib vs 7,8 meses (IC 95 %: 6,5; 11,1) en el brazo QT, y cada brazo con aproximadamente un 40 % de pacientes censurados. La mediana de seguimiento de la supervivencia fue de 15,90 meses (IC 95 %: 13,57; 19,22).

En cuanto a las variables secundarias clave, el análisis de la SLP demostró una mejora estadísticamente significativa en los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (HR: 0,58; IC 95 %: 0,44; 0,78; p -valor= 0,0002), y una mediana de 5,55 meses (IC 95 %: 4,40; 5,65) vs 2,73 (IC 95 %: 1,81; 3,68), respectivamente. La TRO fue de 45,6 % para el brazo erdafitinib (RC 6,6 % y RP 39,0 %) y 11,5 % para el brazo QT (RC 0,8 % y RP 10,8 %) (Riesgo Relativo [RR]: 3,94; IC 95 %: 2,37; 6,57; p <0,001), y la mediana de la duración de la respuesta (DR) de 4,86 meses (IC 95 %: 3,84; 7,46) vs 5,55 (IC 95 %: 2,14; 6,01), respectivamente. De la misma forma, la TRO confirmada (dos o más evaluaciones consecutivas) fue 35,3 % vs 8,5 %, respectivamente (RR: 4,16; IC 95 %: 2,27; 7,64), y la mediana de la DR confirmada 5,55 vs 5,75 meses. El 32,4 % de los pacientes del brazo erdafitinib y el 36,9 % del brazo QT recibieron terapias subsiguientes.

El resumen de los resultados de eficacia se encuentra recogido en la Tabla A2 del Anexo de este informe.

Seguridad

Los datos clave sobre la seguridad de erdafitinib proceden de la cohorte 1 del ensayo *THOR*. Adicionalmente, para caracterizar el perfil de seguridad global de erdafitinib, se establecieron los siguientes 2 conjuntos de datos:

- Conjunto erdafitinib *THOR*: conformado por los datos de seguridad de 308 pacientes tratados con erdafitinib en las dos cohortes del estudio *THOR* (cohorte 1 con brazo control de QT, y cohorte 2 con brazo control de pembrolizumab). Para un mayor contexto sobre el perfil de seguridad de erdafitinib en el CUM, se incluyó la información de seguridad de los brazos control de ambas cohortes.
- Conjunto CUM: integra datos procedentes de múltiples estudios, incluyendo 479 pacientes con CUM o localmente avanzado tratados con erdafitinib en monoterapia. Los estudios incluidos en este conjunto fueron el estudio *BLC3001 (THOR)*, *BLC2001 (15)*, *BLC2002 (16)* y *EDI1001 (17)*.

Con respecto al conjunto erdafitinib *THOR*, la mediana de duración del tratamiento fue 4,6 meses (0,1 a 43,4), mientras que en el brazo QT y brazo pembrolizumab de este mismo ensayo fueron 1,4 (0,0 a 26,9) y 3,5 (0,0 a 50,5) meses, respectivamente. Para el conjunto CUM, la mediana de duración del tratamiento fue de 4,8 meses (rango: 0,1 a 43,4), donde un 15 % de los pacientes recibió erdafitinib durante más de 12 meses. La mediana de la intensidad de dosis relativa fue del 75,1 %.

En el conjunto erdafitinib *THOR*, un 99,4 % de los pacientes experimentaron eventos adversos (EA), frente a un 97,3 % y un 96,5 % en los brazos QT y pembrolizumab, respectivamente. En el conjunto CUM, el 99,6 % de los pacientes notificaron

EA, siendo los más frecuentes hiperfosfatemia (78,5 %), diarrea (55,5 %), estomatitis (52,8 %), sequedad de boca (39,9 %), apetito disminuido (31,7 %), piel seca (28,0 %), retinopatía serosa central (RSC) (28 %), anemia (28,2 %), estreñimiento (27,3 %), disgeusia (26,3 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (25,5 %), entre otros.

Los EA relacionados con el tratamiento se notificaron por un 97,4 % de pacientes del conjunto erdafitinib *THOR*, y un 86,6 % y 60,7 % en los brazos QT y pembrolizumab, mientras que en el conjunto CUM se notificaron por un 96,9 % de los pacientes. En este conjunto, los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron hiperfosfatemia (75,4 %), estomatitis (50,5 %) y diarrea (46,3 %), entre otros, mientras que para el brazo QT fueron anemia (27,7 %), alopecia (21,4 %) y náusea (19,6 %); y en el brazo pembrolizumab prurito (12,1 %), astenia (10,4 %) e hipotiroidismo (10,4 %).

En el ensayo *THOR* se notificaron EA de grado ≥ 3 por un 64,0 % de pacientes del conjunto erdafitinib *THOR*, un 64,3 % del brazo QT y un 50,9 % del brazo pembrolizumab. En el conjunto CUM, se notificaron por un 67,0 % de pacientes, y los más frecuentes fueron estomatitis (10,6 %), hiponatremia (8,8 %), SEPP (7,9 %), onicólisis (4,8 %), diarrea (4,0 %), hiperfosfatemia (2,9 %), apetito disminuido (2,5 %) y distrofia ungueal (2,5 %).

Con respecto a los EA graves, estos se notificaron por un 40,6 % de los pacientes del conjunto erdafitinib, 42,0 % del brazo QT y 46,2 % del brazo pembrolizumab del ensayo *THOR*. En el conjunto CUM se notificaron por un 42,6 % de los pacientes, de los cuales un 12,9 % se consideraron relacionados con el tratamiento.

En total, en el conjunto CUM fallecieron un 66,2 % de los pacientes, la mayoría debido a la progresión de la enfermedad y un 4,8 % debido a EA. Con respecto al conjunto erdafitinib *THOR*, un 3,9 % de las muertes fueron debidas a EA, mientras que en los brazos QT y pembrolizumab fueron un 6,3 % y 6,9 %, respectivamente.

En el ensayo *THOR*, un 84,1 %, 46,4 % y 32,9 % de los pacientes del conjunto erdafitinib, el brazo QT y el brazo pembrolizumab, respectivamente, notificaron EA que derivaron en la reducción y/o interrupción de dosis. Sumado a ello, los EA que obligaron a suspender el tratamiento se notificaron por un 16,9 %, 17,9 % y 11,0 %, respectivamente. En el conjunto CUM, el 82,3 % de los pacientes experimentaron EA que derivaron en reducción y/o interrupción de la dosis. La estomatitis (15,4 %), el SEPP (9,6 %), la onicólisis (7,3 %) y la hiperfosfatemia (5,2 %) fueron los EA más frecuentes que derivaron en reducción de la dosis. El 19,4 % de los pacientes experimentaron EA que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento. El desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (1,7 %) y la estomatitis (1,5 %) fueron los EA más frecuentes que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento.

La RSC se ha identificado como EA de especial interés en el tratamiento con erdafitinib, siendo un efecto de clase conocido de los inhibidores de FGFR. En el conjunto erdafitinib *THOR* y el conjunto CUM, se notificó con una incidencia del 20,1 % y 21,5 %, respectivamente, mientras que en los brazos de QT y pembrolizumab del estudio *THOR* no se notificaron EA de RSC. No se notificaron eventos de ceguera en los ensayos clínicos.

Otros efectos de clase conocidos de los inhibidores de FGFR son la hiperfosfatemia, trastornos oculares (distintos de la RSC) y trastornos ungueales. Como EA de especial interés también destacan los trastornos gastrointestinales, identificados en base a los hallazgos clínicos. Todos estos EA se notificaron con frecuencias similares en los conjuntos erdafitinib *THOR* y CUM y se observaron con menor frecuencia en los brazos QT y pembrolizumab del estudio *THOR*.

En vista de otros inhibidores de FGFR ya aprobados (pemigatinib y futibatinib), también se debe prestar atención a una posible toxicidad renal y hepática. En el conjunto erdafitinib *THOR* se notificó un aumento de la creatinina en sangre en un 14,9 % de los pacientes, en comparación con un 6,3 % y un 7,5 % en los brazos QT y pembrolizumab, respectivamente. Adicionalmente, se notificó un aumento de las transaminasas en 21,1 % (ALT) y 18,5 % (AST) de los pacientes del conjunto erdafitinib *THOR*, en comparación con un 3,6 % (ALT) y 2,7 % (AST) del brazo QT y 7,5 % (ALT) y 8,1 (AST) del brazo pembrolizumab.

Con respecto a las poblaciones especiales, los pacientes de ≥ 65 años notificaron más EA graves, de grado 4, EA que llevaron a la interrupción del tratamiento y EA que llevaron a la muerte. Este grupo de pacientes también notificó RSC con mayor frecuencia.

Discusión

Los datos de eficacia de erdafitinib en CUm se fundamentan en los resultados de la cohorte 1 del estudio principal *BLC3001 (THOR)* (14). En esta cohorte 1 del ensayo fase III, aleatorizado, controlado y abierto se evaluó erdafitinib en monoterapia vs docetaxel o vinflunina en pacientes adultos con CU avanzado y portadores de alteraciones genéticas de *FGFR*, que habían progresado durante o tras una o dos líneas previas, con al menos una línea que incluía un anti-PD-(L)1 en monoterapia o en combinación, y no más de dos líneas previas de terapia sistémica.

Las características basales y demográficas estuvieron suficientemente balanceadas entre los brazos de tratamiento, siendo la mayoría de los pacientes varones, de origen europeo y con una edad de 65 años o más. Asimismo, la terapia previa recibida por los pacientes estuvo bien balanceada entre los brazos de tratamiento. Hubo un mayor número de pacientes aleatorizados al brazo de QT que finalmente no recibieron el tratamiento en estudio en comparación con el brazo erdafitinib (18 vs 1 paciente, respectivamente). Esta diferencia representa un desequilibrio relevante. A pesar de ello, las características basales y demográficas de los pacientes aleatorizados y tratados y los pacientes aleatorizados pero no tratados eran suficientemente comparables, por lo que no existen preocupaciones razonables sobre censuras informativas.

Los resultados de la variable principal de eficacia mostraron una mejora en la SG de los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (HR: 0,64; p -valor=0,0050), con una mediana de SG de 12,06 meses en el brazo erdafitinib y 7,79 meses en el brazo QT. Esta diferencia en la SG se considera estadística y clínicamente significativa. Al tratarse de un tratamiento no curativo donde la ganancia de SG es de 4,3 meses y un límite inferior de HR para la SG inferior a 0,65, de acuerdo con la puntuación de la escala ESMO-MCBS v1.1 para este fármaco, el nivel de beneficio clínico estimado es de 4 puntos, lo que se considera beneficio clínico sustancial (18,19).

El análisis de la variable secundaria clave SLP demostró una mejora estadísticamente significativa para los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (HR: 0,58; p -valor=0,0002), siendo su mediana de 5,55 meses vs 2,73 meses, respectivamente. En cuanto a la TRO, fue de 45,6 % para el brazo erdafitinib y 11,5 % para el brazo QT (RR: 3,94; p <0,001). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, y el análisis de la TRO confirmada fue consistente con la TRO. La mediana de DR fue de 4,86 vs 5,55 meses, respectivamente.

Con respecto al TUSD-3, no se ha establecido como variable validada de resultados notificados por los pacientes, por lo que su relevancia clínica es incierta. Sumado a esto, debido al diseño abierto del ensayo y al desequilibrio de censuras ya comentado, no se pueden extraer conclusiones razonables de esta variable.

Como se mencionaba anteriormente, no era necesario que los pacientes hubieran recibido un tratamiento previo con QT. Sin embargo, la mayoría de los pacientes había recibido al menos una línea previa de QT, y casi todos los pacientes recibieron QT basada en platino (87,6 %). Se realizó una comparación cruzada post-hoc en la subpoblación que no había sido tratada previamente con platino para la cohorte 1 de *THOR* y los estudios de fase II no controlados *BLC2001* y *BLC2002*, cuyos resultados para la TRO, SG y SLP fueron en general comparables con los resultados del ensayo principal *THOR* para la población ITT. A pesar de ello, se debe tener en cuenta que el número absoluto de pacientes que mostraron respuestas fue limitado y que estos análisis son de carácter post-hoc, lo que dificulta extraer conclusiones sólidas de estos datos (2,20).

Con respecto al test de diagnóstico in vitro utilizado para la detección de alteraciones en *FGFR*, se utilizó el test "Qiagen theascreen FGFR RGQ RT-PCR" como test de confirmación central en el 86,8 % de los pacientes, mientras que los pacientes restantes se incluyeron en el estudio a partir de test locales utilizando diferentes métodos analíticos. Para el

test “Qiagen theascreen” se proporcionó el umbral utilizado que define a los pacientes *FGFR*-positivos. Sin embargo, no se definió el umbral clínico, por lo que todavía existe incertidumbre sobre si estos umbrales aplicados en el estudio *THOR* fueron óptimos o si un umbral mayor o menor para definir a los pacientes *FGFR*-positivos habría llevado a una mejor relación beneficio-riesgo. A pesar de esta incertidumbre, se ha demostrado el beneficio clínico para la población seleccionada con este test (2,20).

El perfil de seguridad de erdafitinib se basa principalmente en la información procedente de dos conjuntos de datos: conjunto erdafitinib *THOR*, con datos de pacientes tratados con erdafitinib en las dos cohortes del estudio *THOR* (cohorte 1 con brazo control de QT, y cohorte 2 con brazo control de pembrolizumab); y el conjunto CUM, que integra datos procedentes de múltiples estudios de pacientes con CUM o localmente avanzado tratados con erdafitinib en monoterapia.

Los EA más frecuentes del conjunto CUM fueron hiperfosfatemia, diarrea, estomatitis, sequedad de boca, apetito disminuido, piel seca, RSC, anemia, estreñimiento, disgeusia, y SEPP, entre otros. Estos EA son compatibles con el perfil de seguridad conocido de otros inhibidores de FGFR.

La frecuencia de EA totales, EA de grado ≥ 3 , EA graves e interrupciones del tratamiento debido a EA fueron similares en los conjuntos erdafitinib *THOR* y CUM, así como en los brazos QT y pembrolizumab del ensayo *THOR*. Sin embargo, los EA relacionados con el tratamiento y las modificaciones de dosis debidas a EA tuvieron lugar con mayor frecuencia en los pacientes tratados con erdafitinib que los tratados con QT y con pembrolizumab.

Otros EA de especial interés incluyen la RSC, hiperfosfatemia, otros trastornos oculares, ungueales y cutáneos, todos ellos efectos de clase de los inhibidores de FGFR. Otros EA de especial interés identificados en los ensayos clínicos son los trastornos gastrointestinales. Todos estos EA se observaron con una frecuencia similar en el conjunto erdafitinib *THOR* y CUM, y con menor frecuencia en los brazos QT y pembrolizumab.

En vista de otros inhibidores de FGFR ya aprobados (pemigatinib y futibatinib), también se debe prestar atención a una posible toxicidad renal y hepática. Concretamente, en el conjunto erdafitinib *THOR* se notificó un aumento de las transaminasas con mayor frecuencia que en los brazos QT y pembrolizumab, de forma que existe un nivel relativamente alto de incertidumbre en cuanto a si erdafitinib puede producir daños hepáticos en ciertas poblaciones de pacientes.

Los riesgos derivados de la toxicidad de erdafitinib se consideran clínicamente relevantes, pero controlables mediante la interrupción del tratamiento y la modificación de dosis, que ocurrieron de forma frecuente.

El CUM es una enfermedad muy heterogénea para la que hasta hace poco la QT representaba la única opción de tratamiento disponible. En estos últimos años, el panorama de tratamiento del CUM ha sido testigo de muchos avances, empezando por la introducción de los ICIs, seguido por una terapia mucho más dirigida, como erdafitinib en pacientes con alteraciones FGFR (21). Por ello, las guías recomiendan testar a los pacientes con CUM, para la identificación de alteraciones *FGFR3*, idealmente, al diagnóstico de metastásico para poder planificar de manera óptima el tratamiento del paciente (22).

Actualmente, las guías ESMO, NCCN y EAU recomiendan la combinación de EV/P como nuevo tratamiento estándar en primera línea para los pacientes que se consideran aptos para la terapia combinada (8–10,22). Tras la progresión con EV/P, se recomienda la terapia estándar con QT basada en platino sin mantenimiento con avelumab en pacientes no seleccionados o erdafitinib en pacientes con alteraciones FGFR (9).

En pacientes no elegibles para EV/P, se recomienda la administración de QT basada en platino con la incorporación de un ICI (administrado de forma concurrente, secuencial o como segunda línea de tratamiento). En líneas de tratamiento posteriores se recomienda la administración de EV en monoterapia, SaGov, erdafitinib (en pacientes con alteraciones FGFR) y otros regímenes de QT, que incluyen vinflunina o taxanos (2,6,8,9,22).

Como se exponía anteriormente, hasta hace poco la QT basada en platino constituía el tratamiento de elección en primera línea. La combinación gemcitabina + cisplatino era la más ampliamente utilizada, y en menor medida los regímenes de gemcitabina + cisplatino + paclitaxel y metotrexato + vinblastina + doxorubicina + cisplatino (MVAC) (23). Aunque es un régimen que ha sido ampliamente utilizado en primera línea de tratamiento, se utiliza con menos frecuencia para la enfermedad refractaria, y los datos sobre este régimen después de EV o ICIs son limitados (11). Actualmente solo se dispone de datos procedentes de estudios retrospectivos multicéntricos. Uno de estos estudios retrospectivos comparó la reexposición a un régimen basado en platino vs EV en monoterapia tras la administración previa de un ICI (pembrolizumab) y platino. Este estudio incluyó 25 pacientes que recibieron terapia basada en platino (mayoritariamente cisplatino), que notificaron una TRO del 32 % y unas medianas de SLP y de SG de 8 meses y 12 meses, respectivamente, consistentes con los resultados observados en la cohorte EV (11,24). Sin embargo, estos datos proceden de un estudio de carácter retrospectivo que incluye un número limitado de pacientes, por lo que para su posicionamiento sería necesario disponer de datos de un ensayo clínico diseñado específicamente para su evaluación en segunda línea de tratamiento. Otros factores que limitan el uso de QT basada en platino después del tratamiento con EV/P incluyen el estado funcional y las toxicidades del tratamiento en primera línea, especialmente la neuropatía periférica en pacientes con intención de recibir terapia basada en cisplatino (11).

La eficacia de EV en monoterapia se evaluó en el ensayo *EV-301* (25,26), estudio abierto de fase III en pacientes con CUm o localmente avanzado que han recibido previamente QT basada en platino y han progresado en la enfermedad durante o tras el tratamiento con un inhibidor PD-1 o PD-L1. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir EV (a una dosis de 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 en un ciclo de 28 días) o QT (docetaxel, paclitaxel o vinflunina, a elección del investigador), administrada el día 1 de un ciclo de 21 días. La variable principal fue la SG. Se aleatorizaron 608 pacientes (301 se asignaron al brazo EV y 307 al brazo QT). En términos generales, las características basales de ambos brazos estuvieron bien balanceadas. La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años y el 77,3 % eran hombres. La SG fue superior en el brazo EV en comparación con el brazo QT, con una mediana de 12,88 vs 8,97 meses, respectivamente (HR: 0,70; IC 95 %: 0,56; 0,89; $p=0,001$). De la misma forma, la SLP fue mayor en el brazo EV vs QT, con una mediana de 5,55 vs 3,71 meses, respectivamente (HR: 0,62; IC 95 %: 0,51; 0,75; $p<0,001$). La TRO en el brazo EV fue del 40,6 % vs 17,9 % en el brazo QT, y la DR de 7,39 vs 8,11 meses, respectivamente. Con respecto a la incidencia de EA relacionados con el tratamiento, fue similar en ambos brazos (93,9 % vs 91,8 %, respectivamente). En el brazo de EV tuvieron especial interés los EA de reacciones cutáneas, neuropatía periférica e hiperglucemia.

Posteriormente, un análisis exploratorio evaluó la eficacia y la seguridad de EV vs QT tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, demostrando que EV mantenía una SG y SLP clínicamente significativas con respecto a QT, consistente con los resultados del análisis principal del ensayo *EV-301*. De la misma forma, la seguridad y tolerabilidad de EV y QT fueron consistentes con los resultados del análisis principal, y no se observaron nuevos problemas de seguridad.

Otro hecho a tener en cuenta con respecto al tratamiento con EV es que actualmente es el estándar de tratamiento en primera línea en combinación con pembrolizumab, por lo que la mayoría de pacientes son candidatos a recibir EV/P en primera línea, limitando el número de pacientes que podrían recibir EV en monoterapia a partir de la segunda línea de tratamiento (10). Adicionalmente, el tratamiento con EV se ha asociado con EA tales como fatiga, reacciones cutáneas, neuropatía periférica e hiperglicemia, entre otras toxicidades, por lo que no puede administrarse en aquellos pacientes con hiperglucemia no controlada y neuropatía basales (27).

Otro posible tratamiento es SaGov, fármaco que cuenta con indicación en el tratamiento del cáncer de mama irresecable o metastásico, pero que a fecha de redacción de este informe en la Unión Europea (UE) no cuenta con indicación aprobada en CUm (28). Sin embargo, SaGov ha demostrado su actividad preliminar en CUm (29,30) y su eficacia y seguridad se están evaluando en el ensayo *TROPHY-U-01* (27,31), ensayo de fase II, abierto y multicéntrico. La cohorte 1 de este estudio incluyó pacientes con CUm, localmente avanzado o irresecable que han progresado tras

terapia previa con QT basada en platino e ICI. Los pacientes recibieron SaGov a una dosis de 10 mg/kg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La variable principal fue la TRO. Esta cohorte incluyó 113 pacientes, con una mediana de edad de 66 años, 78 % varones y una mediana de tres terapias previas. Tras una mediana de seguimiento de 10,5 meses, la TRO fue del 28 % (IC 95 %: 20,2; 37,6) y la mediana de la DR de 8,2 meses (IC 95 %: 4,7; 13,7), y las medianas de SLP y SG fueron de 5,4 meses (IC 95 %: 3,5; 6,9) y 10,9 meses (IC 95 %: 8,9; 13,8), respectivamente. La mayoría de los pacientes notificaron EA relacionados con el tratamiento (94,7 %), siendo los más frecuentes diarrea, náusea y fatiga, entre otros.

Con el objetivo de confirmar estos resultados, se ha evaluado la eficacia y seguridad de SaGov en el ensayo *TROPiCS-04* (32), estudio aleatorizado, abierto y controlado de fase III en pacientes con CU avanzado cuya enfermedad ha progresado tras el tratamiento previo con QT basada en platino e ICI. Los pacientes se aleatorizaron para recibir SaGov (10 mg/kg en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días) o QT (paclitaxel 175 mg/m², docetaxel 75 mg/m² o vinflunina 320 mg/m² en el día 1 de un ciclo de 21 días). La variable principal de eficacia fue la SG. Se incluyeron 355 pacientes en el brazo SaGov y 356 en el brazo QT, con una mediana de edad de 67 años y mayoritariamente varones (78-80 %). Tras una mediana de seguimiento de 9,2 meses no se alcanzó la variable principal (mediana de SG para SaGov vs QT: 10,3 vs 9,0 meses; HR: 0,86; IC 95 %: 0,73; 1,02; $p=0,087$). La mediana de la SLP fue 4,2 vs 3,6 meses, respectivamente (HR: 0,86; IC 95 %: 0,72; 1,03), la TRO del 23 % vs 14 % y la mediana de DR de 7,2 vs 6,5 meses, respectivamente. El 99 % de los pacientes del brazo SaGov y el 95 % del brazo QT notificaron EA, siendo los más frecuentes fatiga, anemia y diarrea, entre otros, y de especial interés la neutropenia.

Teniendo estos resultados en cuenta, el tratamiento con SaGov no demostró una mejora estadísticamente significativa en SG o SLP en comparación con QT. A pesar de la falta de este beneficio, la TRO obtuvo mejores resultados en el brazo SaGov vs QT, siendo consistente con los resultados observados previamente en el estudio *TROPHY-U-01*. Además, debido a las complicaciones neutropénicas observadas, se necesita una mayor validación de la actividad de SaGov en ensayos aleatorizados y prospectivos que utilicen una profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECCG) a partir del ciclo 1 para mitigar el riesgo de complicaciones derivadas de la neutropenia de alto grado relacionada con el tratamiento con SaGov (32).

Actualmente no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre erdafitinib, QT basada en platino y SaGov, pero se dispone de una comparación indirecta ajustada con emparejamiento (MAIC) que compara la eficacia y seguridad de erdafitinib vs EV para la población reponderada del ensayo *THOR* y *EV-301* (33). Ambos ensayos son ampliamente comparables con respecto a los controles activos utilizados, el diseño del estudio y los resultados. No obstante, existen varias diferencias, dentro de las que destacan el hecho de que el ensayo *THOR* solo incluyó pacientes con alteraciones *FGFR* que hubieran recibido previamente hasta 2 terapias sistémicas, sin requerir específicamente el tratamiento previo con platino. Por el contrario, los pacientes del estudio *EV-301* fueron seleccionados independientemente de las alteraciones genéticas, y habían recibido hasta 3 líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo platino. Además, la mediana de seguimiento fue diferente en ambos estudios, siendo de 15,9 meses en el ensayo *THOR* y de 23,75 meses en el ensayo *EV-301*.

El HR recalculado en este MAIC (intervalo creíble del 95 %) para erdafitinib vs EV fue 0,92 (0,54; 1,57) para la SG y 0,93 (0,55; 1,56) para la SLP, lo que proporcionó probabilidades bayesianas de que erdafitinib fuera mejor que EV en un 62,1 % y 60,5 %, respectivamente. En cuanto al análisis de seguridad, los pacientes tratados con erdafitinib tuvieron más probabilidades de notificar cualquier EA en comparación con EV, pero tuvieron menos probabilidades de notificar EA de alto grado en comparación con EV.

Este MAIC refleja una eficacia para erdafitinib vs EV comparable para la SG y SLP, teniendo erdafitinib una mayor probabilidad de alcanzar respuestas más intensas. No obstante, la existencia de posibles sesgos debido a modificadores del efecto del tratamiento no medidos o desconocidos es una limitación inherente a los MAIC que no podemos descartar, así como la imposibilidad de ajustar las diferencias entre los pacientes con alteraciones *FGFR* y las terapias previas recibidas. Es por ello que estos resultados deben interpretarse con cautela.

Por último, otra característica diferencial de erdafitinib es que se presenta como comprimidos recubiertos con película de administración oral, mientras que el resto de tratamientos abordados en este informe son de administración intravenosa en forma de perfusión. Este hecho puede ser relevante a la hora de las preferencias del paciente, ya que supone un régimen de tratamiento sencillo y cómodo, pero con una gran influencia de la adherencia en la eficacia del tratamiento.

Conclusión

Erdafitinib en monoterapia se ha autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas *FGFR3* que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irreseccable o metastásico. La autorización de erdafitinib en esta indicación se fundamenta en los resultados de la cohorte 1 del ensayo *THOR*, estudio de fase III, aleatorizado, controlado y abierto que evalúa erdafitinib en monoterapia vs docetaxel o vinflunina.

Los resultados del estudio *THOR* mostraron una mejora estadística y clínicamente significativa en la SG de los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (HR: 0,64; p -valor=0,0050), con una mediana de 12,06 meses en el brazo erdafitinib y 7,79 meses en el brazo QT. La SLP mostró una mejora estadísticamente significativa para los pacientes tratados con erdafitinib vs QT (HR: 0,58; p -valor=0,0002), siendo su mediana de 5,55 meses vs 2,73 meses, respectivamente. En cuanto a la TRO, mostró un porcentaje mayor para los pacientes del brazo erdafitinib (45,6 %) que para el brazo QT (11,5 %) (RR: 3,94; p <0,001), con una mediana de DR de 4,86 vs 5,55 meses, respectivamente.

En cuanto al perfil de seguridad, erdafitinib ha mostrado una elevada incidencia y gravedad de los eventos notificados. Los principales riesgos identificados en el tratamiento con erdafitinib son hiperfosfatemia, RSC, trastornos oculares, ungueales, cutáneos y gastrointestinales y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los riesgos derivados de la toxicidad de erdafitinib se consideran clínicamente relevantes, pero controlables mediante la interrupción del tratamiento y la modificación de dosis, que ocurrieron de forma frecuente.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, erdafitinib ha demostrado su superioridad frente a docetaxel y vinflunina. Con respecto a otras opciones de tratamiento, se dispone de una comparación indirecta entre erdafitinib vs EV utilizando la metodología MAIC, la cual mostró una eficacia comparable entre ambos tratamientos, si bien erdafitinib mostró una mayor probabilidad de alcanzar respuestas más intensas. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a dicha comparación. Por otra parte, no se dispone de comparaciones directas o indirectas entre erdafitinib y QT basada en platino y entre erdafitinib y SaGov.

Erdafitinib es el primer fármaco dirigido específicamente a pacientes con CUM portadores de alteraciones específicas *FGFR3*. En función del tratamiento recibido en primera línea, existen dos tipos de pacientes candidatos a recibir erdafitinib: pacientes con alteraciones en *FGFR3* que han progresado tras el tratamiento con un anti-PD-(L)1 en primera línea (pacientes que actualmente recibirían la combinación EV/P); y pacientes con alteraciones genéticas específicas *FGFR3* que han progresado tras recibir QT basada en platino en primera línea y un ICI.

En aquellos pacientes con alteraciones en *FGFR3* que han progresado tras el tratamiento estándar en primera línea con EV/P, los tratamientos disponibles son erdafitinib en monoterapia y QT basada en platino. En este contexto, erdafitinib se ha evaluado mayoritariamente en pacientes que han recibido al menos una línea previa de QT basada en platino (87,6 % de los pacientes de la cohorte 1 del ensayo *THOR*), por lo que todavía existen incertidumbres sobre su administración en segunda línea tras EV/P. En cuanto a la QT basada en platino, actualmente se disponen de escasos datos sobre su administración en segunda línea. Teniendo en cuenta esta limitada evidencia para ambos tratamientos, erdafitinib y la QT basada en platino se presentan como opciones de tratamiento con las incertidumbres que quedan por aclarar, y la elección de tratamiento deberá basarse en las características y comorbilidades individuales del paciente, así como el perfil de seguridad de cada tratamiento.

Para los pacientes con alteraciones genéticas específicas *FGFR3* que han progresado tras recibir QT basada en platino en primera línea de tratamiento y un ICI (administrado de forma concurrente, secuencial o como segunda línea de tratamiento), tanto erdafitinib como EV en monoterapia se presentan como opciones de tratamiento, con perfiles de seguridad cuantitativamente similares pero cualitativamente distintos, de forma que la elección entre un tratamiento u otro deberá realizarse teniendo en cuenta las características y comorbilidades del paciente. Con respecto a SaGov, erdafitinib se presenta como una opción de tratamiento preferente, ya que se ha observado una supervivencia absoluta mayor para erdafitinib, mientras que SaGov no ha demostrado una mejora estadísticamente significativa en SG y SLP frente a paclitaxel, docetaxel y vinflunina. Por último, erdafitinib ha demostrado su superioridad frente a vinflunina y docetaxel (taxanos), posicionándose como una opción preferente respecto a estos.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Erdaftinib (12)	Enfortumab vedotina (34)	Sacituzumab govitecán (28)	Quimioterapia basada en platino (cisplatino + gemcitabina) (35,36)	Taxanos (docetaxel) (37)	Vinflunina (38)
Presentación	Comp. rec. con película 3, 4 y 5 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión 20 y 30 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión 200 mg	<p>Cisplatino: 1 mg/mL concentrado para solución para perfusión</p> <p>Gemcitabina: concentrado para solución para perfusión 200, 1000 y 2000 mg</p>	Concentrado para solución para perfusión 20 mg/1 mL; 80 mg/4 mL; 160 mg/8 mL	Concentrado para solución para perfusión 25 mg/mL
Posología	<p>8 mg una vez al día. Aumentar a 9 mg una vez al día si la concentración sérica de fosfato es < 9,0 mg/dL y no se observa toxicidad.</p> <p>El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>	1,25 mg/kg administrada intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	10 mg/kg administrados como perfusión intravenosa una vez a la semana el día 1 y el día 8 de ciclos de tratamiento de 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m ² , administrada en perfusión de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. La dosis recomendada de cisplatino es 70 mg/m ² administrada el día 1, después de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días.	75 mg/m ² en infusión intravenosa de 1 hora una vez cada 3 semanas.	<p>320 mg/m² administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.</p> <p>En pacientes con estadio funcional de la OMS/ECOG (PS) igual a 1 o igual a 0 con irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m². En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar</p>

						retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará la dosis hasta un máximo de 320 mg/m ² administrados cada 3 semanas en los ciclos posteriores.
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CUM portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un anti-PD-(L)1 en el contexto del tratamiento irreseccable o metastásico.	Sí. EV en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un anti-PD-(L)1.	No. Indicación en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irreseccable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada; y tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, HER2 negativo, que hayan recibido tratamiento basado en terapia endocrina y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el contexto avanzado.	Sí. Indicación en carcinoma de vejiga metastásico o avanzado.	No. Indicación en cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, adenocarcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello.	Sí. Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.
Efectos adversos¹	Muy frecuentes: Hiperfosfatemia, hiponatremia, apetito disminuido, disgeusia,	Muy frecuentes: Anemia, hiperglucemia, apetito disminuido,	Muy frecuentes: Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior,	Muy frecuentes: Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia,	Muy frecuentes: Infecciones, neutropenia, anemia,	Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia,



<p>RSC, ojo seco, epistaxis, diarrea, estomatitis, sequedad de boca, estreñimiento, náusea, vómitos, dolor abdominal, paroniquia, onicólisis, onicomadesis, distrofia ungueal, alteración ungueal, cambio de color de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, piel seca, astenia, fatiga, anemia, pérdida de peso, elevación de la creatinina en sangre, elevación de ALT, elevación de AST.</p> <p>Frecuentes: Hiperparatiroidismo, hipercalcemia, hipofosfatemia, queratitis ulcerosa, queratitis, conjuntivitis, xeroftalmia, catarata, blefaritis, aumento del lagrimeo, sequedad nasal, dispepsia, onicalgia, onicoclasia, estriación ungueal, grietas cutáneas, prurito, exfoliación cutánea, xerodermia, hiperqueratosis, lesión cutánea, eczema, erupción cutánea, lesión renal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal, citólisis</p>	<p>neuropatía sensitiva periférica, disgeusia, ojo seco, diarrea, vómitos, náuseas, alopecia, prurito, erupción, erupción maculopapular, piel seca, fatiga, ALT elevada, AST elevada, peso disminuido.</p> <p>Frecuentes: Sepsis, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivo-motora periférica, parestesia, hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neumonitis, EPI, erupción medicamentosa, exfoliación de la piel, conjuntivitis, dermatitis ampollar, ampolla, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, extravasación en la localización de la perfusión, reacción relacionada con la perfusión.</p>	<p>neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, hipersensibilidad, apetito disminuido, hipocalcemia, hipomagnesemia, insomnio, cefalea, mareo, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, alopecia, erupción, prurito, dolor de espalda, artralgia, fatiga.</p> <p>Frecuentes: Sepsis, neumonía, gripe, bronquitis, nasofaringitis, sinusitis, herpes oral, neutropenia febril, trombocitopenia, deshidratación, hiperglucemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, ansiedad, disgeusia, hipotensión, epistaxis, tos productiva, rinorrea, congestión nasal, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, colitis neutropénica, colitis, estomatitis, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, erupción maculopapular, hiperpigmentación de la piel, dermatitis acneiforme, piel</p>	<p>anemia, hiponatremia, pirexia, disnea, vómitos, náuseas, aumento AST y ALT y fosfatasa alcalina, erupción cutánea alérgica, hematuria, proteinuria leve, síndrome pseudogripal, edema/edema periférico.</p> <p>Frecuentes: Sepsis, neurotoxicidad, arritmia, bradicardia, taquicardia, flebitis, tromboembolismo venoso, neumonía, fallo respiratorio, eritema, úlcera cutánea, dolores, infecciones, neutropenia febril, anorexia, cefalea, insomnio, somnolencia, tos, rinitis, diarrea, estomatitis, úlceras bucales, estreñimiento, aumento de la bilirrubina, picor, sudoración, dolor de espalda, mialgia, astenia, escalofríos.</p>	<p>trombocitopenia, anorexia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, alopecia, reacciones cutáneas, astenia, retención de líquidos, dolor.</p> <p>Frecuentes: Neutropenia febril, hipersensibilidad (no grave), neuropatía motora periférica, arritmia, hipotensión, estreñimiento, alteraciones de las uñas, mialgia, aumento de bilirrubina en sangre.</p>	<p>trombocitopenia, hiponatremia, disminución del apetito, neuropatía sensorial periférica, síncope, cefalea, mareos, neuralgia, disgeusia, neuropatía, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, náuseas, estomatitis, diarrea, alopecia, mialgia, astenia, reacción en el lugar de inyección, pérdida de peso.</p> <p>Frecuentes: Infección neutropénica, infecciones, neutropenia febril, hipersensibilidad, deshidratación, insomnio, dolor de oído, taquicardia, hipertensión, trombosis venosa, flebitis, hipotensión, disnea, tos, íleo, disfagia, trastornos bucales, dispepsia, erupción, urticaria, prurito, hiperhidrosis, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en la mandíbula, dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor</p>
---	---	--	--	---	--



	<p>hepática, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia.</p>		<p>seca, dolor torácico musculoesquelético, espasmos musculares, hematuria, proteinuria, disuria, dolor, escalofríos, peso disminuido, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, lactatodehidrogenasa en sangre elevada.</p>			<p>musculoesquelético, dolor en el pecho, escalofríos, dolor, edema.</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Administración oral con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días.</p>	<p>Administración intravenosa. La dosis recomendada debe administrarse por perfusión intravenosa durante 30 minutos. EV no debe administrarse en forma de perfusión intravenosa rápida o bolo intravenoso.</p>	<p>Administración intravenosa. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario con experiencia en la manipulación de tratamientos antineoplásicos. Se debe administrar como perfusión intravenosa, no como inyección intravenosa o bolo.</p> <p>Primera perfusión: la perfusión se debe administrar durante un período de 3 horas.</p> <p>Perfusiones posteriores: la perfusión se debe administrar durante un período de 1 a 2 horas si se toleraron las perfusiones anteriores.</p>	<p>Administración intravenosa</p>	<p>Administración intravenosa como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.</p>	<p>Administración intravenosa. Debe administrarse mediante una perfusión intravenosa de 20 minutos y no debe administrarse en forma de bolus intravenoso rápido.</p> <p>Para la administración de vinflunina pueden usarse tanto vías periféricas como un catéter central.</p>

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Antes de iniciar el tratamiento con erdafitinib, se debe realizar un examen oftalmológico inicial que incluya una prueba de rejilla de Amsler, oftalmoscopia, agudeza visual y, si es posible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).</p> <p>Las concentraciones séricas de fosfato se deben monitorizar durante el tratamiento con erdafitinib y las interrupciones de tratamiento.</p> <p>El uso concomitante de erdafitinib con inhibidores moderados del CYP2C9, inhibidores potentes del CYP3A4 e inductores moderados del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis.</p>	<p>Se debe monitorizar a los pacientes desde el primer ciclo y durante el tratamiento para detectar las reacciones cutáneas.</p> <p>Se ha producido hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con EV, incluidos casos mortales. Los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar antes de la dosis y periódicamente a lo largo del tratamiento según esté clínicamente indicado en pacientes con diabetes mellitus, hiperglucemia o con riesgo de padecerlas.</p>	<p>Antes de cada administración de SaGov, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ).</p> <p>Las variantes genéticas del gen <i>UGT1A1</i>, tales como el alelo <i>UGT1A1*28</i>, dan lugar a una actividad enzimática reducida de la <i>UGT1A1</i>. Las personas homocigotas para el alelo <i>UGT1A1*28</i> tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia, neutropenia febril y anemia, y un mayor riesgo de presentar otras reacciones adversas tras el inicio del tratamiento con SaGov. Los pacientes con actividad reducida conocida de <i>UGT1A1</i> deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones adversas. Cuando se desconozca este dato, no se requerirán pruebas del estado de <i>UGT1A1</i> porque el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las modificaciones de dosis recomendadas,</p>	<p>Cisplatino está contraindicado en pacientes con disfunción renal, deshidratación, mielosupresión, deterioro auditivo, neuropatía causada por cisplatino y en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla.</p>	<p>Contraindicado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³ y en pacientes con insuficiencia hepática grave.</p>	<p>Contraindicado en infección grave actual o reciente; recuentos basales RAN <1500/mm³ en la primera administración, recuentos basales RAN <1000/mm³ en administraciones posteriores; plaquetas <100000/mm³.</p>
---	---	--	--	--	--	---

			será el mismo para todos los pacientes.			
--	--	--	---	--	--	--

¹ Dado que docetaxel no cuenta con indicación autorizada para el carcinoma urotelial metastásico, los efectos incluidos en la tabla reflejan los efectos adversos de docetaxel 75 mg/m² en monoterapia para otras indicaciones autorizadas.



Tabla A2. Resumen de los resultados de eficacia de la cohorte 1 del estudio *BLC3001*.

	Erdafitinib (N=136)	Quimioterapia (N=130)
Variable principal		
Supervivencia global (SG)¹		
Número de eventos (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediana, meses (IC 95 %)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)
HR (IC 95 %)	0,64 (0,47; 0,88)	
p-valor	0,0050	
Variables secundarias clave		
Supervivencia libre de progresión (SLP)¹		
Número de eventos (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Mediana, meses (IC 95 %)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)
HR (IC 95 %)	0,58 (0,44; 0,78)	
p-valor	0,0002	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)², confirmada		
TRO (RC+RP) (%)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
RR (IC 95 %)	4,16 (2,27; 7,64)	
p-valor	<0,001	
Duración de la respuesta (DR)², confirmada		
Mediana, meses (IC 95 %)	5,55 (4,17; 8,31)	5,75 (4,86; 7,16)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

1. Análisis no estratificado.

2. Análisis estratificado.

Todos los p-valores notificados son bilaterales.

Figura A1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global – Análisis no estratificado (ITT) (cohorte 1 del estudio BLC300)

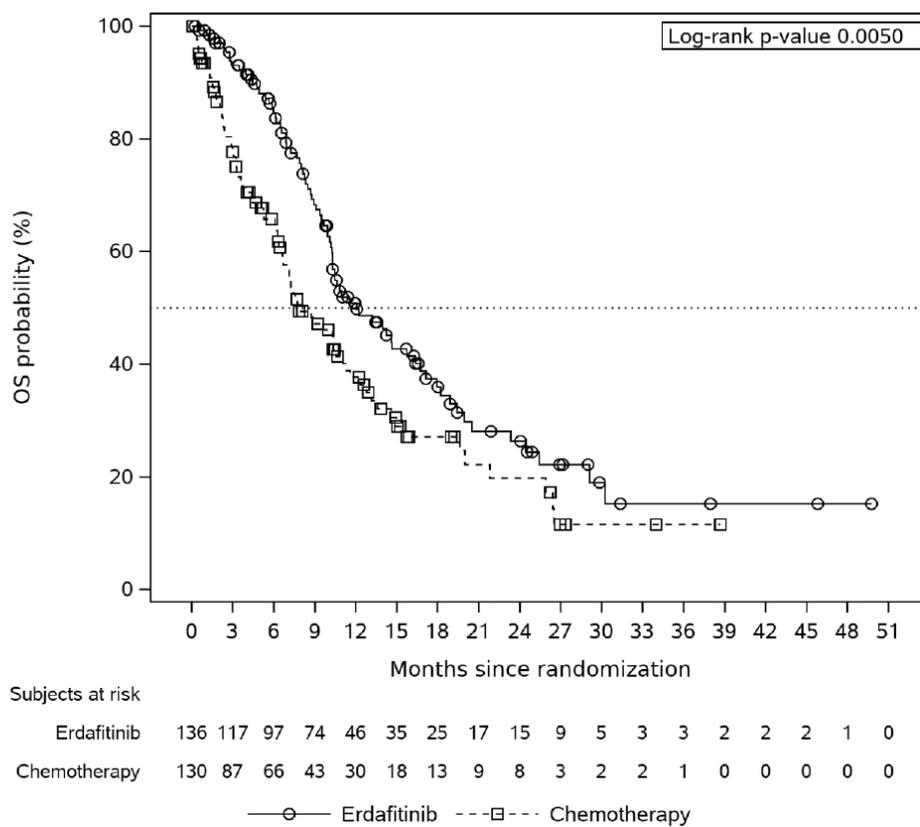
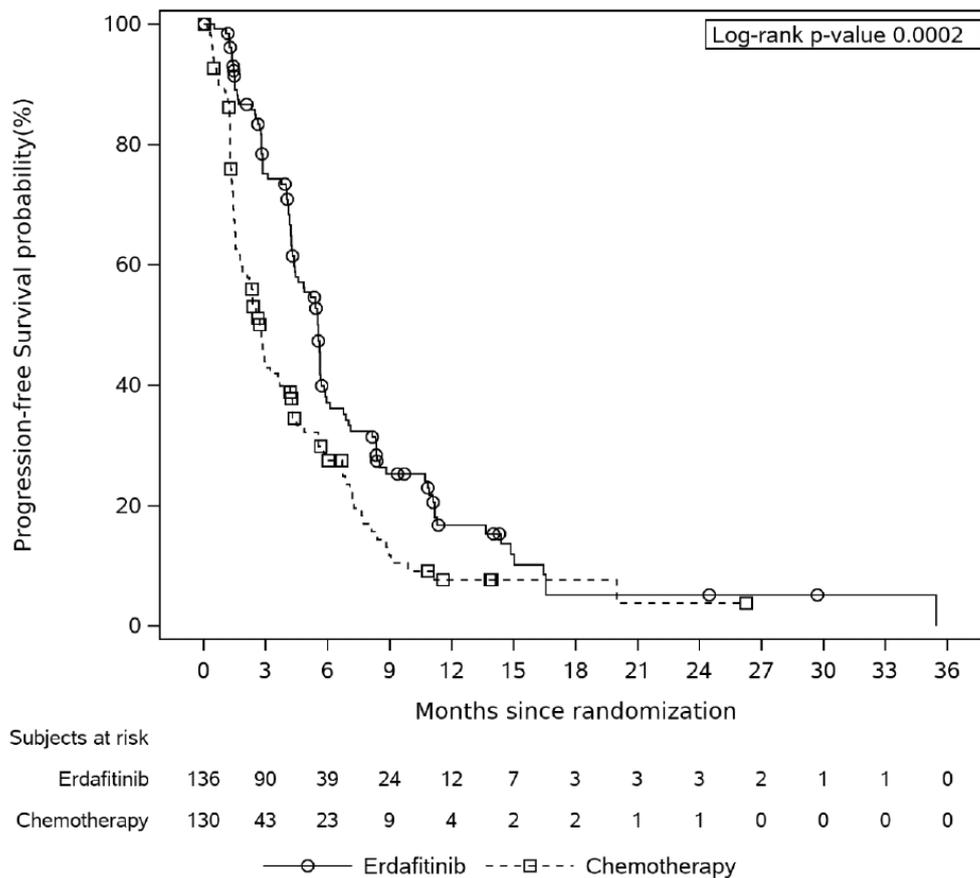


Figura A2. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión – Análisis no estratificado (ITT) (cohorte 1 del estudio *BLC300*)



Referencias

1. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. [citado 21 de enero de 2025]. Definición de cáncer urotelial - Diccionario de cáncer del NCI - NCI. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-urotelial>
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Balversa® (erdafitinib).
3. Valderrama BP, González-del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(4):613-24.
4. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization [Internet]. [citado 21 de enero de 2025]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 4.2024.
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2022;33(3):244-58.
7. Ross JS, Wang K, Khaira D, Ali SM, Fisher HAG, Mian B, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer*. 1 de marzo de 2016;122(5):702-11.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 6.2024. National Comprehensive Cancer Network; 2025 ene.
9. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis MD, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology*. 2024;35(6):485-90.
10. Witjes, J a, Compérat, E, Cowan, N C, Santis, M De, Gakis, G, Lebrét, T, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Association of Urology*. 2024;
11. Brown JR, Koshkin VS. Therapies After Progression on Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab: Navigating Second-line Options for Metastatic Urothelial Carcinoma in the New Treatment Landscape. *European Urology Focus*. 1 de marzo de 2024;10(2):231-3.
12. Ficha Técnica Balversa® (erdafitinib) en español.
13. Necchi A, Lo Vullo S, Raggi D, Gloghini A, Giannatempo P, Colecchia M, et al. Prognostic Effect of FGFR Mutations or Gene Fusions in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Results from a Large, Single-institution Cohort. *Eur Urol Focus*. septiembre de 2019;5(5):853-6.
14. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 23 de noviembre de 2023;389(21):1961-71.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. An Efficacy and Safety Study of Erdafitinib (JNJ-42756493) in Participants With Urothelial Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02365597>
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. A Study of Erdafitinib in Participants With Metastatic or Locally Advanced Urothelial Cancer. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03473743>
17. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493 in Adult Participants With Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01703481>
18. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards [Internet]. [citado 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*. 1 de octubre de 2017;28(10):2340-66.



20. Informe SEOM de Evaluación de Fármacos. Erdafitinib [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos>
21. Tonni E, Oltrecolli M, Pirola M, Tchawa C, Roccabruna S, D'Agostino E, et al. New Advances in Metastatic Urothelial Cancer: A Narrative Review on Recent Developments and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2024;25(17):9696.
22. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Association of Urology* [Internet]. 2025; Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>
23. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis MD, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2022;33(3):244-58.
24. Taguchi S, Kawai T, Ambe Y, Kishitani K, Sugimoto K, Miyakawa J, et al. Enfortumab vedotin versus platinum rechallenge in post-platinum, post-pembrolizumab advanced urothelial carcinoma: A multicenter propensity score-matched study. *International Journal of Urology*. 2023;30(12):1180-6.
25. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 24 de marzo de 2021;384(12):1125-35.
26. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma☆. *Annals of Oncology*. 1 de noviembre de 2023;34(11):1047-54.
27. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 28 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03489>
28. Ficha técnica Trodelvy® (sacituzumab govitecán) [Internet]. [citado 4 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211592001/FT_1211592001.html
29. Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, Saylor PJ, Bardia A, Hajdenberg J, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *JCO*. marzo de 2019;37(7_suppl):354-354.
30. Faltas B, Goldenberg DM, Ocean AJ, Govindan SV, Wilhelm F, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan, a Novel Antibody-Drug Conjugate, in Patients With Metastatic Platinum-Resistant Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 de febrero de 2016;14(1):e75-9.
31. Loriot Y, Petrylak DP, Rezazadeh Kalebasty A, Fléchon A, Jain RK, Gupta S, et al. TROPHY-U-01, a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors: updated safety and efficacy outcomes. *Annals of Oncology*. 1 de abril de 2024;35(4):392-401.
32. Powles T, Tagawa S, Vulsteke C, Gross-Goupil M, Park SH, Necchi A, et al. Sacituzumab govitecan in advanced urothelial carcinoma: TROPiCS-04, a phase III randomized trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 11 de febrero de 2025 [citado 4 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753425000158>
33. Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, Stubbs K, Triantos S, Yuan Z, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Erdafitinib vs Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Health Econ Outcomes Res*. 11(2):49-57.
34. Ficha Técnica Padcev® (enfortumab vedotina) [Internet]. [citado 4 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211615001/FT_1211615001.html
35. Ficha Técnica cisplatino Pharmacia EFG [Internet]. [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html



36. Ficha Técnica gemcitabina Hospira [Internet]. [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74082/FT_74082.html
37. Ficha Técnica docetaxel Accord EFG [Internet]. [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12769003/FT_12769003.html
38. Ficha Técnica Javlor® (vinflunina) [Internet]. [citado 13 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09550001/FT_09550001.html