

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-384/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con enfortumab vedotina (Padcev®) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que son candidatos para quimioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología	4
Enfortumab vedotina (Padcev®)	4
Farmacología	4
Eficacia	5
Estudio principal (EV-302/KEYNOTE-A39)	5
Estudio de soporte (EV-103/KEYNOTE-869)	13
Seguridad	13
Discusión	15
Conclusión	16
Grupo de expertos	18
Anexo	19
Referencias	21

Introducción

El carcinoma urotelial (CU), también conocido como carcinoma de las células transicionales (CCT), tiene su origen en las células uroteliales, derivadas del urotelio, que revisten la uretra, vejiga, uréteres, pelvis renal y cálices renales (1). Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga urinaria, un 8% aproximadamente en la pelvis renal y un 2% en los uréteres y la uretra (2).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo, al que se le atribuyen hasta el 50% de los casos. Existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen la exposición a algunas sustancias químicas de uso industrial (ciertos metales, tintes y gomas) o fármacos como la ciclofosfamida (3). La esquistosomiasis también se considera un factor de riesgo; esta infección por *Schistosoma*, endémica en Asia, África y Sudamérica, se asocia especialmente al desarrollo de carcinoma

epidermoide de vejiga (3). Existe una relación entre el Síndrome de Lynch (Cáncer colorrectal hereditario no polipósico) y el desarrollo de tumores del tracto urinario superior. Sin embargo, no se ha descrito una alteración genética concreta que predisponga específicamente al cáncer de vejiga (3).

El CU es el noveno tumor más frecuente en el mundo. En 2022 se diagnosticaron a nivel mundial 614.298 casos nuevos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 9,3 en varones y 2,4 en mujeres por 100.000 habitantes. 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 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, 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 (5, 6). En el diagnóstico, la ecografía abdominal y de las vías urinarias permite detectar los tumores vesicales. El diagnóstico y la estadificación local del cáncer de vejiga se realiza mediante cistoscopia y la evaluación histológica por 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 (5, 6).

En el 90% de los casos, en el momento de diagnóstico, la enfermedad es localizada. En este momento 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), los cuales se extienden más allá del músculo detrusor invadiendo el tejido perivesical o incluso más allá, alcanzando otros órganos (2). Hasta un 10% de los pacientes tienen metástasis clínicamente identificables en el momento del diagnóstico (6). Patológicamente, todos los tumores MIBC se consideran de alto grado, mientras que los tumores NMIBC pueden ser de bajo o alto grado (5).

A nivel molecular, las alteraciones genéticas son frecuentes en el cáncer de vejiga, siendo considerado el tercer cáncer más mutado. Las principales mutaciones 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 (2, 7).

El tratamiento locorregional del cáncer de vejiga se establece en función de las características anatomopatológicas, localización, grado de invasión del tumor (NMIBC o MIBC) y en el caso de los NMIBC, según el riesgo: bajo, medio, alto o muy alto riesgo (5). El tratamiento estándar de la enfermedad avanzada o metastásica consiste, hasta la fecha, en esquemas antineoplásicos basados en platino e inhibidores del eje PD1/PD-L1, conocidos como inhibidores de punto de control inmunitario (Immune Checkpoint Inhibitors; ICIs) en primera o segunda línea y en terapias de mantenimiento, así como conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos contra la proteína nectina-4 o inhibidores de la tirosina cinasa frente a FGFR (factor de crecimiento del receptor de fibroblastos) en segunda línea (5).

El esquema de QT basada en platino, cisplatino-gemcitabina, junto con el MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino) son los regímenes de tratamiento en primera línea para los pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que tengan una adecuada función renal y puedan tolerar la QT basada en platino. La elección del tratamiento de primera línea estará condicionada por la susceptibilidad del paciente para tolerar los esquemas de quimioterapia (QT) basada en platino. Por lo que, cisplatino-gemcitabina se ha establecido como el régimen preferente de elección en primera línea por su beneficio en supervivencia, con una mediana de supervivencia global (SG) de 13-14 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7 meses aproximadamente. Alrededor de un 50% de los pacientes con CU metastásico no son candidatos a cisplatino, por lo que recibirán esquemas basados en

carboplatino, presumiblemente, menos eficaz con una mediana de SG de 9-11 meses (8). El esquema MVAC tiene resultados de eficacia similares, pero está limitado por su elevada toxicidad (2).

Los pacientes cuya enfermedad no ha progresado tras esquemas de QT basados en platino, pueden recibir avelumab como tratamiento de mantenimiento, de acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo Javelin 100, en el que se demostró una mediana de SG de 23,8 meses en el brazo de avelumab frente a los 15 meses del brazo control (9-11). Además, nivolumab en combinación con QT (cisplatino-gemcitabina) ha sido autorizado en el tratamiento en primera línea de pacientes con CU irresecable o metastásico en base a los resultados del ensayo Checkmate 901 en el que demostró una ganancia de 2,8 meses frente a QT sola (10, 12, 13).

El tratamiento con los ICIs, como pembrolizumab o atezolizumab en monoterapia debería considerarse para los pacientes con tumores positivos para PD-L1 y que no son elegibles a cisplatino, siendo pembrolizumab para pacientes con expresión de PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10 y atezolizumab para pacientes con una expresión de PD-L1 con una CPS $\geq 5\%$. (5, 10).

Sin embargo, existe una necesidad no cubierta para los pacientes con CU localmente avanzado o metastásico. Se estima que en Europa, la proporción de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que reciben tratamiento en primera línea varía entre el 45% y 85%, y una proporción de estos pacientes nunca llega a recibirlo. Tras la primera línea de tratamiento, menos de la mitad de los pacientes recibirán una segunda línea, siendo la mortalidad la principal causa de no recibirla (12, 13). Son muy pocos los avances recientes que han mejorado los resultados en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. Por lo que, se requiere el desarrollo de esquemas de tratamiento más efectivos y de mejor tolerancia para los pacientes con CU localmente avanzado o metastásico, sobre todo en el caso de pacientes más frágiles o de edad avanzada que no son elegibles para los tratamientos disponibles actualmente. (10, 12, 13).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina, ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico en adultos (12, 15).

Pembrolizumab (Keytruda®) también se encuentra autorizado en monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación CPS ≥ 10 ; y en monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

Keytruda® es para uso intravenoso. Se debe administrar mediante perfusión durante 30 minutos. No se debe administrar como inyección intravenosa rápida (bolus). Cuando pembrolizumab se administra en combinación con enfortumab vedotina, se debe administrar pembrolizumab después de enfortumab vedotina cuando se administren el mismo día. El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable hasta un máximo de 35 ciclos (2 años aproximadamente).

Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad. No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab.

Keytruda® (pembrolizumab) está disponible como concentrado para solución para perfusión a una concentración de 25 mg/mL en vial de 4 mL (15).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa uniéndose al PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2 (15).

Enfortumab vedotina (Padcev®)

Enfortumab vedotina (Padcev®) en combinación con pembrolizumab ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que son candidatos para quimioterapia basada en platino (16).

Enfortumab vedotina (Padcev®) también se encuentra autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 o del ligando de muerte celular programada 1.

La dosis recomendada de enfortumab vedotina, cuando se administra en combinación de pembrolizumab, es de 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de ≥ 100 kg) administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas (21 días) hasta que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes deben recibir pembrolizumab después de enfortumab vedotina cuando se administran en el mismo día.

Las reducciones de dosis recomendadas de enfortumab vedotina por reacciones adversas son las siguientes:

- Primera reducción de dosis: 1,0 mg/kg hasta 100 mg
- Segunda reducción de dosis: 0,75 mg/kg hasta 75 mg
- Tercera reducción de dosis: 0,5 mg/kg hasta 50 mg

Padcev® (enfortumab vedotina) está disponible como polvo para concentrado para solución para perfusión a dosis de 20 o 30 mg en vial (16).

Farmacología

Enfortumab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) dirigido frente a nectina-4, una proteína de adhesión que se encuentra en la superficie de las células tumorales del carcinoma urotelial. Se compone de un anticuerpo IgG1-kappa totalmente humano conjugado con el agente disruptor de microtúbulos monometilauristatina E (MMAE) mediante un conector de maleimidocaproil-valina-citrulina escindible por proteasa.

La combinación de enfortumab vedotina con inhibidores de PD-1 conduce a una mayor actividad antitumoral, compatible con los mecanismos complementarios de citotoxicidad celular inducida por MMAE y la inducción de muerte celular inmunogénica, además de la sobreexpresión de la función inmunológica por la inhibición de PD-1 (16).

Eficacia

Estudio principal (EV-302/KEYNOTE-A39)

La eficacia de enfortumab vedotina (EV) en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del CU irreseccable o metastásico se basa en los resultados del estudio pivotal EV-302/KEYNOTE-A39 de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de 2 brazos, abierto, controlado, global y en curso en el que se comparó el tratamiento con EV en combinación con pembrolizumab (Brazo A) frente al "Standard of Care" (SOC) (QT basada en platino -cisplatino o carboplatino- y gemcitabina) (Brazo B) (12, 13, 17).

El protocolo original incluía un tercer grupo (brazo C; EV + pembrolizumab + cisplatino o carboplatino), el cual se eliminó del protocolo en la Enmienda 2 sobre la base de datos de ensayos clínicos externos. Por lo que la sección de eficacia clínica solo se centrará en los resultados del brazo A (EV + pembrolizumab) y el brazo B (platino + gemcitabina) (12, 13).

Diseño del estudio

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

Brazo A: EV en perfusión intravenosa a una dosis de 1,25 mg/kg de peso corporal (máximo 125 mg por dosis) los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y pembrolizumab en infusión intravenosa a una dosis de 200 mg el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, administrado después de la infusión de EV.

Brazo B: Gemcitabina en perfusión intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas y cisplatino en perfusión intravenosa a una dosis de 70 mg/m² o carboplatino en infusión intravenosa a una dosis equivalente a un área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo de 4,5 a 5 mg/mL/min (calculado por medio de la fórmula de Calvert) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas.

La aleatorización se estratificó según la elegibilidad para recibir cisplatino (elegible o no elegible), el estado de expresión de PD-L1 (alto o bajo) y las metástasis hepáticas (presentes o ausentes). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, el inicio de un tratamiento antineoplásico posterior, la aparición de efectos tóxicos inaceptables o la finalización del número máximo de ciclos de tratamiento (QT: 6 ciclos; pembrolizumab: 35 ciclos; EV: sin un máximo establecido).

Tras una enmienda al protocolo, una vez iniciado el estudio, se permitió el uso de la terapia de mantenimiento (avelumab) en el grupo de QT en las regiones geográficas en las que la terapia de mantenimiento estaba disponible. No se permitió el cruzamiento entre los brazos.

Se permitieron reducciones de dosis de EV por toxicidad hematológica o no hematológica a criterio del investigador. Las reducciones de dosis debían ser como siguen: desde la dosis de 1,25 mg/kg a 1 mg/kg o hasta 0,75 mg/kg según el tipo y severidad de la toxicidad. No se permitieron reducciones de dosis para pembrolizumab, pero sí se permitió retrasar la administración por efectos adversos inmunomediados.

Se permitió la radioterapia paliativa en una lesión ósea no diana que no presentara progresión, sin considerarse una terapia anticancerosa posterior. Sin embargo, la radioterapia en cualquier lesión nueva o en progresión, según RECIST v1.1, ya fuera evaluada por el investigador o confirmada por BICR, sí se consideraba una terapia anticancerosa posterior, por lo que los pacientes no podrían reanudar el tratamiento del estudio.

Población del estudio

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con CU localmente avanzado irresecable o metastásico (cáncer de vejiga, pelvis renal, uréter o uretra) documentado histológicamente. Los pacientes con diferenciación escamosa o sarcomatoide, así como aquellos con tipos celulares mixtos fueron elegibles.
- Pacientes con enfermedad medible según la evaluación del investigador de acuerdo con los Criterios RECIST v1.1.
- Los pacientes no podían haber recibido tratamiento sistémico previo para el CU localmente avanzado o metastásico, con excepciones: se permitió terapia neoadyuvante previa, QT adyuvante basada en platino después de una cistectomía con recurrencia >12 meses después de completar la terapia.
- Pacientes considerados elegibles para recibir QT que contenga cisplatino o carboplatino. Los pacientes se consideraron no elegibles para cisplatino y recibirían carboplatino si cumplían al menos uno de los siguientes criterios:
 - Tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min pero ≥30 mL/min (medido por la fórmula de Cockcroft-Gault, Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) u orina de 24 horas). Los pacientes con una TFG ≥50 mL/min y sin otros criterios de inelegibilidad para cisplatino pueden considerarse elegibles para cisplatino según el juicio clínico del investigador.
 - Estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2.
 - Pérdida auditiva audiométrica de grado ≥2 según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).
 - Insuficiencia cardíaca (IC) de clase III de la New York Heart Association (NYHA)
- Antes de la aleatorización, se debía proporcionar tejido tumoral de CU invasivo muscular o una biopsia de CU metastásico para la prueba de PD-L1.
- Estado funcional ECOG de 0,1 o 2. Los pacientes con ECOG de 2 debían cumplir adicionalmente con los siguientes criterios: Hemoglobina ≥10 g/dL; TFG ≥50 mL/min; no tener IC de clase III de la NYHA.
- Pacientes con función hematológica y orgánica adecuada, incluido el aclaramiento de creatinina ≥30 mL/min.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que habían recibido previamente EV u otros anticuerpos conjugados basados en MMAE, o con un inhibidor de PD-(L)1 para cualquier neoplasia maligna, incluido CU en estadio temprano.
- Pacientes que previamente recibieron algún tratamiento previo con un agente dirigido a otro receptor de células T estimulador o coinhibidor.
- Pacientes que recibieron tratamiento con QT, fármacos biológicos o en investigación no prohibidos por los criterios de exclusión anteriores y que no se completaron 4 semanas antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.
- Pacientes con diabetes no controlada.
- Pacientes con una esperanza de vida estimada < 12 semanas.
- Pacientes con neuropatía sensitiva o motora en curso de grado 2 o superior.
- Pacientes con metástasis activas en el SNC.
- Pacientes con toxicidad clínicamente significativa en curso asociada con tratamiento previo (incluyendo radioterapia o cirugía) que no se había resuelto a ≤ Grado 1 o había regresado al valor basal.

- Pacientes con condiciones que requieren altas dosis de esteroides (> 10 mg/día, se excluyeron prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Se permitieron los esteroides inhalados o tópicos en ausencia de enfermedad autoinmune activa. Se permitieron dosis fisiológicas de reemplazo de corticosteroides para pacientes con insuficiencia suprarrenal.
- Pacientes con neumonitis u otras formas de enfermedad pulmonar intersticial.
- Pacientes con antecedentes de otra neoplasia maligna invasiva en los 3 años anteriores, o cualquier evidencia de enfermedad residual de una neoplasia maligna previamente diagnosticada. Se permitió el ingreso de pacientes con cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ de cualquier tipo (si se realizó una resección completa), o antecedentes de cáncer de próstata tratado con intención definitiva (quirúrgicamente o con radioterapia).

Objetivos del estudio

El estudio se diseñó para evaluar las variables primarias duales supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), y se consideró positivo si la comparación de SLP o SG por un Comité independiente (BICR por sus siglas en inglés) eran estadísticamente significativas entre el grupo experimental (brazo A; grupo EV + pembrolizumab) y el grupo control (brazo B; cisplatino o carboplatino + gemcitabina).

Los objetivos secundarios del estudio fueron comparar la tasa de respuesta objetiva (TRO) medida por BICR entre los brazos, el Tiempo Total hasta la Progresión del Dolor (TTPP), el cambio promedio en el peor dolor, evaluar la duración de la respuesta (DR) según BICR, la Tasa de Control de la Enfermedad (TCE), el perfil de seguridad de cada régimen de tratamiento y evaluar el impacto del tratamiento del estudio en la calidad de vida, el funcionamiento y los síntomas. Además, se evaluó la SLP y TRO mediante evaluación del investigador.

El tamaño muestral se calculó para proporcionar al menos un 90% de potencia para cada uno de los objetivos primarios, con un alfa inicialmente asignado de 0,005 (bilateral) para la SLP y de 0,045 (bilateral) para la SG. Para el criterio de valoración de SG, se requirieron 489 eventos para proporcionar un 93% de potencia para detectar una razón de riesgo (HR) de 0,73 utilizando una prueba de log-rank con un nivel alfa de 0,045 (bilateral), teniendo en cuenta un análisis intermedio aproximadamente al 72,8% del número objetivo de eventos (12, 13).

Se realizó un análisis de sensibilidad de SLP sin censurar los datos de los pacientes que recibieron tratamiento oncológico posterior antes de la progresión de enfermedad o muerte. Igualmente, para la SG se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el método de pesos de probabilidad inversa de censura (IPCW; Inverse Probability of Censoring Weights) con el fin de reducir el riesgo de sesgos en el análisis de SG. En el análisis de SG, se aplicó la función de gasto de Lan-DeMets con límites de O'Brien-Fleming para establecer los límites de eficacia en función del número real de eventos observados. En caso de que la diferencia en SG entre los grupos de tratamiento alcanzara significación estadística en el análisis intermedio, dicho análisis se consideraría definitivo (12, 13).

Resultados de eficacia

Inicialmente, se evaluaron 1297 pacientes para su inclusión en el estudio, pero la tasa de fallos en el screening fue del 30,6%, principalmente porque los pacientes no cumplían los criterios de elección del ensayo (66,2% del total de fallos de screening); por no cumplir los criterios de inclusión (43,8%) o por criterios de exclusión (22,9%). Finalmente, un total de 886 pacientes fueron aleatorizados para recibir EV + pembrolizumab (442 pacientes) o QT (platino+ gemcitabina) (444 pacientes). Hasta la fecha de corte de los datos (8 de agosto de 2023), la mediana de duración del seguimiento fue de 17,2 meses.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes estaban equilibradas en los dos grupos. La mediana de edad fue de 69 años, con un 23% de los pacientes ≥ 75 años, el 76,7% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0-1 (49,4% y 47,4%, respectivamente). El 45,6% de los pacientes no eran candidatos a recibir cisplatino en la aleatorización, principalmente por tener TFG < 60 mL/min. La enfermedad predominante fue el carcinoma urotelial (84,9% frente a un 11,6% de carcinoma urotelial mixto). En la mayoría de los pacientes, el tumor se originaba en el tracto urinario inferior (72,7%), era metastásico (94,9%) y presentaba afectación visceral (71,8%), frente a un 23,4% con afectación exclusiva de los ganglios linfáticos.

La expresión de Nectina-4, medida mediante el H-score en inmunohistoquímica (IHC), mostró valores homogéneos con una mediana de 275 [rango intercuartílico: 225,0 - 297,0]. Los tumores con alta y baja expresión de PD-L1 estuvieron bien representados con un 57,9% de los casos con CPS ≥ 10 y un 42,1% con CPS < 10 en la población de análisis por intención de tratar (ITT).

En la fecha de cierre de los datos, la proporción de pacientes que permanecieron en el estudio fue superior en el brazo EV + pembrolizumab (67%) que en el brazo de QT (45,7%). El tratamiento se mantuvo en el 32,6% de los pacientes del grupo EV + pembrolizumab, mientras que ningún paciente permanecía en tratamiento en el grupo de QT. En el grupo EV + pembrolizumab, las razones más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad (34,6%) y los eventos adversos (21,9%). En el grupo de QT, la progresión de la enfermedad (16,4%) y los eventos adversos (14,0%) representaron una proporción menor de los casos que no completaron los 6 ciclos de tratamiento, los cuales, en contraste, fueron administrados en su totalidad al 55% de los pacientes.

De los 356 eventos de SG planificados para el primer análisis intermedio (72,8% del total de 489 eventos requeridos para un análisis con potencia estadística), se observaron 359 fallecimientos en la fecha de corte de los datos (133 en el grupo de EV + pembrolizumab y 226 en el grupo de QT), por lo que los datos eran los suficientemente maduros para considerarlo análisis final.

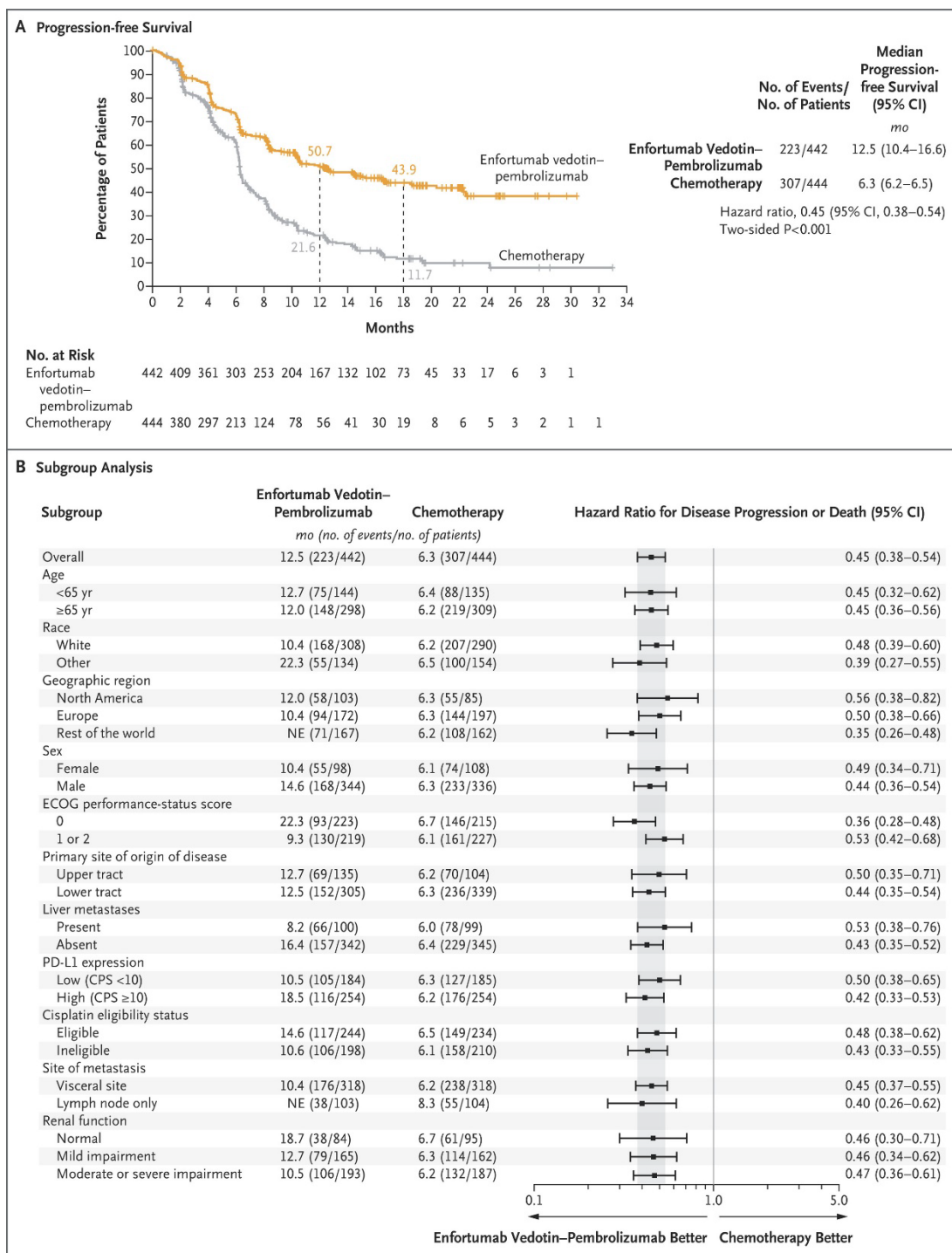
La mediana de SLP según BICR fue de 12,5 meses (Intervalo de Confianza (IC) 95%; 10,4 a 16,6) en el grupo EV + pembrolizumab y de 6,3 meses (IC 95%; 6,2 a 6,5) en el grupo de QT, Hazard Ratio (HR)= 0,45; IC 95%; 0,38 a 0,54 ($p < 0,00001$). La tasa de SLP fue del 50,7% y 21,6%, respectivamente, a los 12 meses, y del 43,9% y 11,7%, respectivamente, a los 18 meses. Los resultados del análisis de sensibilidad de SLP fueron consistentes con el análisis principal de SLP. En el análisis de subgrupos de la SLP, los resultados fueron consistentes entre los subgrupos preespecificados, siendo favorables para el brazo EV + pembrolizumab. Sin embargo, se observaron diferencias intragrupo significativas según el estado funcional ECOG 0 frente a ECOG 1-2 (p interacción calculada = 0,035), que indica que los pacientes con ECOG 0 obtienen aún mayor beneficio con el tratamiento EV + pembrolizumab en SLP. Los resultados se resumen en la tabla 1 y figura 1.

Tabla 1. Resultados de SLP del estudio EV-302/KEYNOTE-A39 (12, 13)

Variable	EV + pembro (n=442)	QT (platino+ gemcitabina) (n=444)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos, n (%)	223 (50,5)	307 (69,1)
Duración SLP, meses		
Mediana (IC 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard ratio (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
P-valor	<0,00001	
Tasa SLP % (IC 95%)		
A los 6 meses	72,8 (68,3; 76,8)	60,7 (55,7; 65,4)
A los 12 meses	50,7 (45,6; 55,5)	21,6 (17,2; 26,2)
A los 18 meses	43,9 (38,5; 49,1)	11,7 (8; 16,1)

Abreviaturas: EV + pembro: Enfortumab vedotina + pembrolizumab; QT: Quimioterapia; SLP: Supervivencia libre de progresión.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SLP y análisis de SLP por subgrupos del estudio EV-302/KEYNOTE-A39 (17).



La mediana de SG fue de 31,5 meses (IC 95%; 25,4 - no alcanzada) en el grupo de EV + pembrolizumab y de 16,1 meses (IC 95%; 13,9 a 18,3) en el grupo de QT; HR= 0,47 (0,38; 0,58), p< <0,00001. La proporción de pacientes vivos a los 12 meses fue del 78,2% y 61,4% respectivamente entre los brazos. A los 18 meses, la proporción fue de 69,5% y 44,7%, respectivamente. En el análisis de subgrupos solo se encontraron diferencias en la población de Norte América, donde el brazo de EV +

pembrolizumab obtuvo peores resultados (HR=0,70; IC 95%: 0,44 a 1,20). Los resultados se resumen en la tabla 2 y figura 2.

La TRO fue del 67,7% (IC 95%; 63,1 a 72,1) en el grupo de EV + pembrolizumab y del 44,4% (IC 95%; 39,7 a 49,2) en el grupo de QT; $p < 0,00001$. La proporción de pacientes que obtuvieron respuesta completa (RC) fue bastante superior en el brazo de EV + pembrolizumab (29,1%) frente a un 12,5% en el brazo de QT. La DR también fue significativamente superior en el brazo de EV + pembrolizumab. La mediana de la DR no fue alcanzada en el brazo de EV + pembrolizumab en el momento del análisis (IC 95%; 20,2 a -) y fue de 7 meses (IC 95%; 6,2 a 10,2) en el brazo de QT.

Respecto a los resultados de calidad de vida, no se encontraron diferencias en los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L ni en el TTPP respecto al estado basal ni hubo cambios en el tiempo en las puntuaciones de los mismos para ninguno de los brazos.

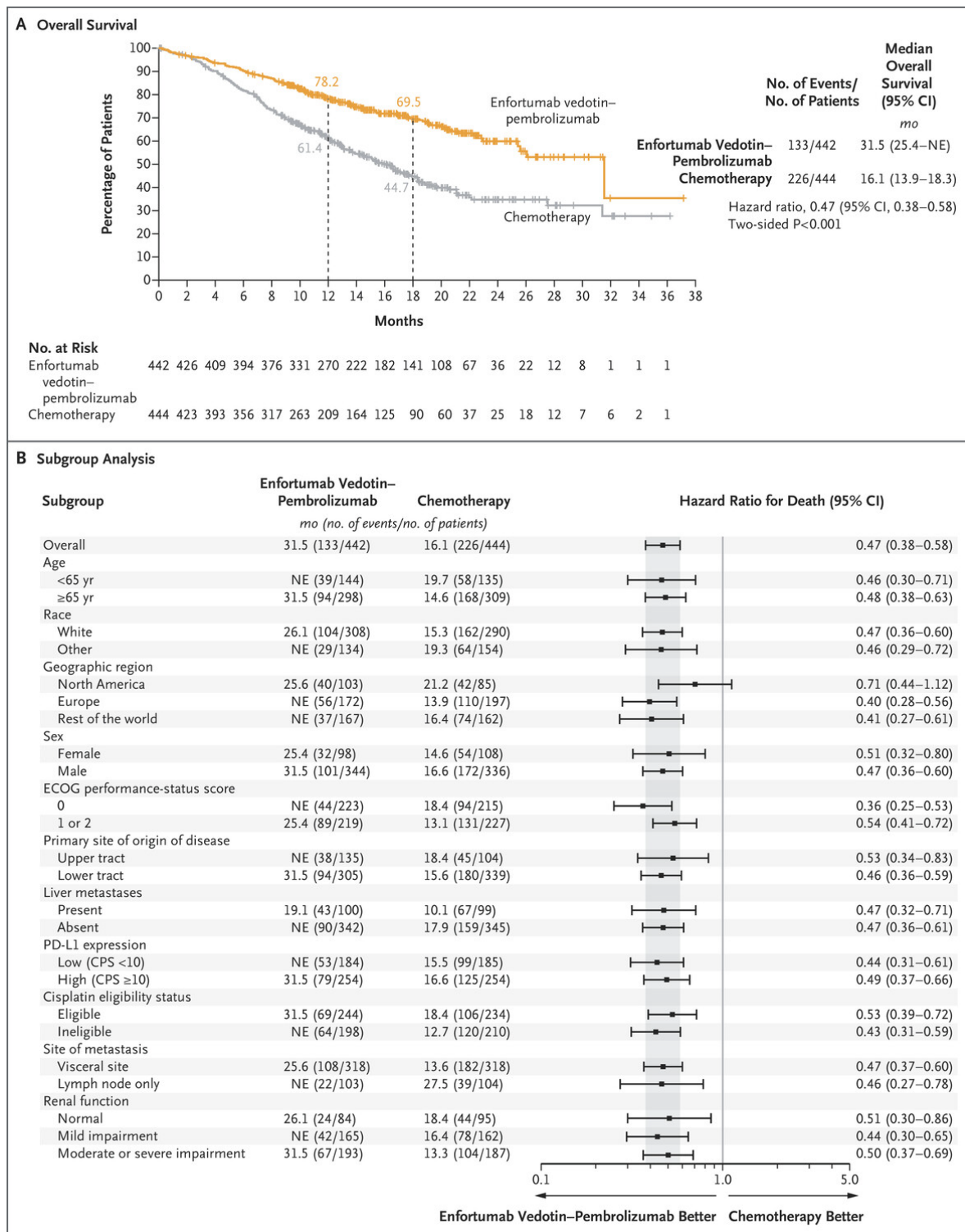
Tabla 2. Resultados de SG del estudio EV-302/KEYNOTE-A39 (12, 13)

Variable	EV+ pembro (n=442)	QT (Platino+ gemcitabina) (n=444)
Supervivencia global (SG)		
Eventos, n (%)	133 (30,1)	226 (50,9)
Duración SG, meses		
Mediana (IC 95%)	31,5 (25,4; -)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard ratio (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
P-valor	<0,00001	
Tasa SG % (IC 95%)		
A los 6 meses	90,2 (87; 92,6)	81,9 (77,9; 85,2)
A los 12 meses	78,2 (73,9; 81,9)	61,4 (56,6; 65,9)
A los 18 meses	69,5 (64,4; 74,1)	44,7 (39,2; 50,1)

Abreviaturas: EV+ pembro: Enfortumab vedotina + pembrolizumab; QT: Quimioterapia; SG: Supervivencia global.

El porcentaje de pacientes que recibieron terapias oncológicas posteriores fue superior en el brazo de QT (70,5%) que en el brazo de EV + pembrolizumab (31,7%). La mayoría de los pacientes recibieron una línea de tratamiento sistémica posterior en ambos grupos. Como primera línea sistémica posterior, los pacientes del brazo de EV + pembrolizumab recibieron QT basada en platino (24,9%) principalmente, y los del brazo de QT recibieron terapia de mantenimiento con un inhibidor PD-1/L1 (32,2%): principalmente, avelumab (30,4%) y un pequeño porcentaje, pembrolizumab (1,6%).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la SG y análisis de SG por subgrupos del estudio EV-302/KEYNOTE-A39 (17).



Estudio de soporte (EV-103/KEYNOTE-869)

Este estudio proporciona datos tanto de la combinación de EV + pembrolizumab, como de EV en monoterapia en 1 L en una población de pacientes no elegibles a cisplatino. No obstante, las características basales y de la enfermedad (como la distribución de Nectina-4 and PD-L1) fueron similares a las del ensayo pivotal, excepto la predominancia de Norte América (<90%) sobre Europa en los sitios de reclutamiento.

El estudio EV-103 es un estudio de fase 1b/2, multicéntrico, global y en curso, diseñado para evaluar la seguridad, la actividad antitumoral y la farmacocinética (PK) de EV como monoterapia o en combinación con pembrolizumab y/o QT, para el tratamiento de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico.

La parte del estudio EV-103 correspondiente a CU localmente avanzado o metastásico incluye una cohorte de escalada de dosis, cohortes de expansión (Cohortes A-G), así como una cohorte aleatorizada (Cohorte K) con 2 brazos de tratamiento (brazo de EV + pembrolizumab y brazo de EV en monoterapia). Los datos relevantes relativos a la evaluación de la eficacia de EV + pembrolizumab en la indicación prevista, provienen principalmente, de la Cohorte K, que proporciona un análisis controlado de EV + pembrolizumab frente a EV en monoterapia en cuanto a los resultados de eficacia.

En conclusión, los datos de EV + pembrolizumab de este estudio, fueron incluidos para demostrar la consistencia de la eficacia entre los estudios, ya que, éste proporciona evidencia de un efecto más favorable de la combinación EV+ pembrolizumab, en comparación con EV sola, en términos de tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) 64,5% frente 45,2%, respectivamente.

Seguridad

El resumen integrado de seguridad evalúa los datos de seguridad combinados de 7 estudios con enfortumab vedotina (1 estudio de combinación de EV + pembrolizumab, 1 estudio de monoterapia o combinación de EV + pembrolizumab, y 5 estudios de monoterapia), así como datos de referencia de seguridad de pembrolizumab en monoterapia provenientes de 21 estudios y un conjunto de 3 estudios de pembrolizumab en cáncer de vejiga (KEYNOTE-052, KEYNOTE-045 y KEYNOTE-361).

En total, se compararon 6 poblaciones diferentes:

- Un grupo de pacientes provenientes del ensayo pivotal EV-302:
 - EV + pembrolizumab (n=440)
 - QT (n=443)
- Una población global que recibió EV + pembrolizumab que incluía pacientes de los estudios EV-302 y EV-103 (n=564)
- Un grupo de referencia para EV en monoterapia (n=793)
- Un grupo de referencia para pembrolizumab en monoterapia (RSD; n=7631)
- Un grupo de referencia específico en cáncer de vejiga para pembrolizumab en monoterapia (n=938).

La dosificación de EV se realizó en base al peso, excepto para los pacientes con un peso ≥ 100 kg que se limitó a 125 mg. El 9,4% de los pacientes incluidos en el análisis de seguridad recibieron la dosis de 1,25 mg/kg. La dosis de pembrolizumab fue de 200 mg (12, 13).

La mediana de exposición en el brazo de EV + pembrolizumab del estudio EV-302 (9,43 meses) fue superior que en el brazo de QT (4,14 meses), lo cual no es inesperado, dado que el tratamiento recomendado para el brazo de QT consiste

en 6 ciclos administrados cada 3 semanas, mientras que EV se administra de forma continua hasta la progresión de la enfermedad y pembrolizumab hasta un máximo de 35 ciclos (cada 3 semanas) (12, 13).

La proporción de eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento de cualquier grado fue comparable en ambos brazos del estudio EV-302: 427 pacientes (97,0%) en el grupo de EV + pembrolizumab y en 414 pacientes (95,6%) en el grupo de QT (12, 13, 17).

Los EAs más comunes relacionados con el tratamiento, notificados con una alta frecuencia (>10% de diferencia) en el brazo de EV + pembrolizumab del estudio EV-302 en comparación con el brazo de QT del estudio EV-302, fueron la neuropatía sensorial periférica (52,0% frente a 10,2%), prurito (41,4% frente a 6,7%), erupción maculopapular (33,2% frente a 3,5%) y diarrea (37,7% frente a 15,9%). Estos EAs son bien conocidos para EV y/o pembrolizumab, y las diferencias se reflejan claramente en los EAs agrupados por sistemas de órganos de afectación (SOC). Por ejemplo, los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo tuvieron una frecuencia del 83,2% en el brazo de EV + pembrolizumab, en comparación con el 25,9% en el brazo de QT, mientras que los trastornos sanguíneos y del sistema linfático fueron notablemente más altos en el brazo de QT (35,7% y 78,5%, respectivamente) (12, 13).

Se produjeron EAs relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 en el 55,9% de los pacientes del grupo de EV + pembrolizumab y en el 69,5% de los pacientes del grupo de QT. Después del ajuste por la exposición al tratamiento, la tasa fue de 1273 eventos por paciente-año en el grupo de EV + pembrolizumab y de 5358 eventos por paciente-año en el grupo de QT. Los EAs de grado ≥ 3 más frecuentes del grupo de EV + pembrolizumab fueron: erupción maculopapular (7,7%), hiperglucemia (5,0%) y neutropenia (4,8%), mientras que en el grupo de QT los más frecuentes fueron: anemia (31,4%), neutropenia (30,0%) y trombocitopenia (19,4%) (17).

Los EAs de grado ≥ 3 de especial interés (AESI) previamente asociados con EV, fueron: reacciones cutáneas (15,5%), neuropatía periférica (6,8%) e hiperglucemia (6,1%); de estos eventos, solo las reacciones cutáneas ocurrieron también en el grupo de QT (0,2%). Para pembrolizumab, fueron: reacciones cutáneas graves (11,8%), neumonitis (3,6%) y hepatitis (1,8%); de estos eventos, solo la neumonitis ocurrió en el grupo de QT (0,2%) (17).

Los EAs relacionados con el tratamiento que resultaron en una reducción de dosis de cualquier tratamiento ocurrieron en el 40,7% de los pacientes en el grupo de EV + pembrolizumab y en el 37,9% en el grupo de QT. Los EAs relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión de cualquier tratamiento ocurrieron en el 35% y el 18,5% de los pacientes, respectivamente.

En el grupo de EV + pembrolizumab, los EAs relacionados con el tratamiento llevaron a la suspensión de enfortumab vedotina en el 29,5% de los pacientes y a la suspensión de pembrolizumab en el 21,4%. La suspensión de enfortumab vedotina y la de pembrolizumab no eran mutuamente excluyentes; se permitía a los pacientes continuar el tratamiento con uno de los fármacos tras la interrupción del otro. El evento adverso relacionado con el tratamiento más común que llevó a la suspensión de cualquier fármaco del ensayo fue la neuropatía sensorial periférica (en el 10,7% de los pacientes) en el grupo de EV + pembrolizumab y la anemia (2,8%) en el grupo de QT (17).

Los EAs relacionados con el tratamiento que resultaron en la muerte del paciente, ocurrieron en 4 pacientes (<1,0%) en el grupo de EV + pembrolizumab (1 por síndrome de disfunción multiorgánica, 1 por enfermedad pulmonar inmunomediada, 1 por diarrea y 1 por astenia) y en 4 pacientes (<1,0%) en el grupo de QT (1 por sepsis, 1 por neutropenia febril, 1 por sepsis neutropénica y 1 por infarto de miocardio) (17).

Seguridad en poblaciones especiales

En el análisis de seguridad de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos preespecificados. Aunque la incidencia de hiperglucemia, de EAs graves y de EAs que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue superior en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30

kg/m² que en los pacientes con un IMC < 30 kg/m². De acuerdo a lo esperado, los EAs relacionados con el tratamiento con EV + pembrolizumab, fueron superiores en los pacientes ≥65 años que en los pacientes con edad < 65 años, especialmente los EAs graves (56,3% y 35,3%, respectivamente) y los EAs de grado ≥ 3 (80,33% y 64,2%, respectivamente).

Discusión

El tratamiento de primera línea del CU en estadios avanzados, irresecable o metastásico consiste en esquemas de QT basados en platino (preferiblemente cisplatino), si el paciente es candidato, por ser un tumor altamente sensible a QT. Este escenario se actualizó, en primer lugar, con los resultados del ensayo fase III, JAVELIN Bladder 100 (9, 11), posicionando a avelumab en mantenimiento como una opción para los pacientes que han sido tratados con QT (cisplatino/carboplatino + gemcitabina) cuya enfermedad no había progresado en las 4-10 semanas posteriores a la última dosis administrada (5). Además, los resultados del subestudio Checkmate 901, han posicionado a nivolumab en combinación con QT (cisplatino + gemcitabina) como una opción de tratamiento para la primera línea del CU irresecable o metastásico (14, 18).

Sin embargo, a pesar de que estas combinaciones de tratamiento han conseguido prolongar la supervivencia de los pacientes consiguiendo ganancias de SG de 8,8 meses en el caso de avelumab frente al tratamiento de soporte óptimo (*best supportive care*, BSC)(11) y de 2,8 meses en el caso de nivolumab + QT (15) frente a QT sola, es necesario optimizar la primera línea de tratamiento del CU avanzado, irresecable o metastásico con tratamientos de mayor eficacia y tolerancia para los pacientes, teniendo en cuenta que tras la primera línea, menos de la mitad de los pacientes recibirán una segunda línea de tratamiento, siendo la mortalidad la principal causa de no recibirla (12, 13).

Así, la indicación de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico en pacientes adultos que son candidatos para quimioterapia basada en platino, se basa en los resultados de eficacia y seguridad del estudio pivotal EV-302/KEYNOTE-A39 (12, 13, 17). Los 886 pacientes incluidos en el ensayo se aleatorizaron en dos brazos en proporción 1:1 a recibir enfortumab vedotina + pembrolizumab (n=442) o QT (gemcitabina + cisplatino/carboplatino) (n=444). La estratificación se realizó según la elegibilidad para recibir cisplatino (elegible o no elegible), el estado de expresión de PD-L1 (alto o bajo) y las metástasis hepáticas (presentes o ausentes).

Cabe destacar que hubo una tasa de fallos en el screening del 30,6%, principalmente porque los pacientes no cumplían los criterios de elección del ensayo (66,2% del total de fallos de screening), lo cual podría condicionar la validez externa de estos resultados en la práctica clínica. Respecto a los criterios de inclusión y exclusión, aunque se permitió la inclusión de pacientes con ECOG 0-2, la inclusión de pacientes con ECOG 2 estaba supeditada a otras condiciones (hemoglobina ≥10 g/dL, TFG ≥ 50 mL/min y no tener IC clase III según NYHA). Además, no se incluyó ningún paciente con metástasis cerebrales.

El estudio se diseñó para evaluar la SLP según criterios BICR y la SG como variables primarias duales, de forma que se consideraba que el estudio había alcanzado su objetivo primario si se demostraba diferencias entre los dos brazos del estudio para la SLP o la SG. El uso de variables duras como variables primarias resulta adecuado y ayuda a minimizar los sesgos inherentes a un estudio abierto. En el momento del análisis, los eventos de SG y SLP fueron superiores a lo requerido en el protocolo, por lo que, los resultados se pueden considerar suficientemente maduros. Los pacientes del brazo de EV+ pembrolizumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SG de 15 meses respecto a la QT (31,5 meses frente a 16,1 meses, respectivamente) [HR= 0,47 (0,38; 0,58)]. La SLP también fue superior estadísticamente en este grupo de pacientes, 12,5 meses en el brazo de EV + pembrolizumab frente a 6,3 meses en el brazo de QT [HR= 0,45 (0,37 a 0,53)]. No hubo diferencias en la mejora de calidad de vida.

Los análisis de subgrupos mostraron una tendencia de respuesta al tratamiento similar, en términos de SG, SLP y ORR, entre los principales subgrupos preespecificados a favor del brazo de EV+ pembrolizumab. En el caso de la SLP, se observaron diferencias significativas entre grupos según el estado funcional, ECOG 0 frente a ECOG 1-2 (p interacción calculada = 0,035), lo que indicaría una respuesta aún más favorable al tratamiento para los pacientes con mejor estado funcional (ECOG 0) en términos de SLP.

El perfil de seguridad de la combinación EV + pembrolizumab fue consistente con el perfil de ambos en monoterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Se observaron diferencias esperadas en el perfil de seguridad entre los dos brazos de tratamiento en el estudio EV-302, debido a la naturaleza combinada del tratamiento y la mayor duración de exposición en el brazo de EV + pembrolizumab. Esta duración del tratamiento superior, que conlleva un aumento de los EAs, solo es relevante si existe un claro beneficio en la supervivencia y si los EAs son considerados tolerables por el paciente. Destaca una incidencia de erupción maculopapular del 36% en todos los grados (10% en los grados 3-4), que es superior a la observada en la monoterapia con pembrolizumab.

Las frecuencias de EAs de grado ≥ 3 fueron comparables entre los brazos del estudio EV-302 y reflejaron las diferencias observadas en los EAs comunes, con frecuencias notablemente más altas en el brazo de EV + pembrolizumab en los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (erupción maculopapular), trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica) y trastornos del metabolismo y la nutrición (principalmente hiperglucemia), mientras que en el brazo de QT fueron más frecuentes los trastornos sanguíneos y del sistema linfático. Los EAs comunes y los de grado ≥ 3 según término preferido (PT, por sus siglas en inglés) fueron, en general, similares entre el brazo de EV + pembrolizumab y la población de seguridad primaria. Aunque la neumonitis/ enfermedad pulmonar intersticial (EPI) tuvo una frecuencia del 3,5% en el grupo de seguridad primario de EV + pembrolizumab, esta cifra es significativamente mayor que en el brazo de QT (0,2%).

La escala ESMO-MCBS v1.1. desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables (19). La evaluación de pembrolizumab en combinación con enfortumab vedotina se enmarca en un escenario no curativo, donde la ganancia de SG es de 15,4 meses [HR= 0,47 (0,38; 0,58)], la ganancia de SLP es de 6,2 meses [HR= 0,45 (0,37 a 0,53)] y no ha demostrado una mejora en la calidad de vida. De acuerdo a estas variables, la puntuación de beneficio clínico (calculada con el formulario 2a) obtenida es de 4 puntos, lo que se considera beneficio clínico relevante.

Actualmente se dispone de datos con un seguimiento más prolongado del estudio EV-302/KEYNOTE-A39 (mediana de seguimiento 29,1 meses), los cuales corroboran y refuerzan el beneficio clínico observado en el análisis principal en todas las variables analizadas de eficacia y seguridad. La mediana de SLP en este segundo análisis fue de 12,5 meses (IC 95%, 10,4–16,6) para el brazo EV+pembrolizumab y de 6,3 meses (IC 95%, 6,2–6,5) para el brazo de QT [HR=0,48 (IC 95 %, 0,41–0,57)]. La mediana de SG fue de 33,8 meses (IC 95%, 26,1–39,3) para el brazo EV+pembrolizumab y de 15,9 meses (IC 95%, 13,6–18,3) para el brazo de QT [HR=0,51 (IC 95 %, 0,43–0,61)] (20).

A su vez, las últimas directrices de la Guía de Práctica Clínica de la ESMO recomiendan como nuevo estándar de tratamiento a la combinación de enfortumab vedotina + pembrolizumab para la primera línea del CU avanzado o metastásico (Categoría I, A = máximo nivel de recomendación) en base a los resultados de eficacia y seguridad descritos (10).

Conclusión

La combinación de pembrolizumab con enfortumab vedotina para el tratamiento de primera línea del CU irresecable o metastásico en pacientes adultos que son candidatos para quimioterapia basada en platino, ha demostrado ser superior a la QT (platino+ gemcitabina) en las variables primarias duales: SG y SLP.

Los resultados de eficacia y seguridad se basan en el estudio pivotal EV-302/KEYNOTE-A39 de fase III, multicéntrico, aleatorizado, de 2 brazos, abierto, controlado, global y en curso en el que se comparó el tratamiento con EV en combinación con pembrolizumab (Brazo A) frente al SOC (QT basada en platino-cisplatino o carboplatino- y gemcitabina) (Brazo B). La combinación de enfortumab vedotina + pembrolizumab alarga la mediana de SG en 15 meses respecto a la QT (31,5 meses frente a 16,1, respectivamente) con un HR= 0,47 (IC 95%: 0,38 a 0,58). Respecto a la SLP, también fue superior en este grupo de pacientes; 12,5 meses en el brazo de EV + pembrolizumab frente a 6,3 meses en el brazo de QT con un HR= 0,45 (IC 95%: 0,37 a 0,53). El tratamiento con enfortumab vedotina más pembrolizumab no ha demostrado diferencias en la mejora de la calidad de vida respecto a la QT.

El perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab y enfortumab vedotina es consistente con el perfil de seguridad de ambos en monoterapia. Aunque no se identificaron nuevos signos de seguridad, sí se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre los dos brazos de tratamiento en el estudio EV-302. Los EAs más comunes relacionados con el tratamiento, en el brazo de EV + pembrolizumab en comparación con el brazo de QT, fueron: trastornos de la piel (erupción maculopapular) y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica) y trastornos del metabolismo y la nutrición (hiperglucemia).

Considerando los resultados de eficacia y el perfil de seguridad descritos, la combinación de pembrolizumab y enfortumab vedotina se presenta como una opción de tratamiento preferente en primera línea frente a cualquiera de las demás opciones de tratamiento disponible en pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que sean candidatos para quimioterapia basada en platino.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Celia Castaño Amores. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Asociación española de urología (AEU), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Enfortumab vedotina+ pembrolizumab (15, 16)	Nivolumab + (cisplatino+ gemcitabina) (21)	Avelumab en mantenimiento tras respuesta a QT de platino* (22)	Cisplatino+ gemcitabina (23, 24)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	Enfortumab: 1,25 mg/kg días 1y 8 en ciclos c/21 días (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de $\geq$ 100 kg). Pembrolizumab: 200 mg c/3 semanas o 400 mg c/6 semanas.	360 mg c/ 3 semanas en combinación con QT y 240 mg c/2 semanas o 480 mg c/4 semanas en mantenimiento	800 mg cada 2 semanas	Cisplatino (70 mg/m ²) +gemcitabina (1000 mg/m ²) c/21 días hasta 6 ciclos
Indicación autorizada	Tratamiento de primera línea en adultos con CU irresecable o metastásico en pacientes candidatos a QT basada en platino	Primera línea en adultos con CU irresecable o metastásico en combinación con cisplatino+ gemcitabina	En mantenimiento de primera línea en adultos con CU localmente avanzado o metastásico que no han progresado a la QT basada en platino	Tratamiento de primera línea en adultos con CU localmente avanzado o metastásico
Eventos adversos	Muy frecuentes: Anemia, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, alopecia, prurito, erupción maculopapular, piel seca, erupción macular, hipotiroidismo, hiperglucemia, apetito disminuido, neuropatía sensitiva periférica, disgeusia, ojo seco, neumonitis/EPI**, alteración de enzimas hepáticas, peso disminuido. Frecuentes: Parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivo-sensitivo-motora periférica,	Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hipoalbuminemia, hiper/hipoglucemia, neuropatía periférica, tos, diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, dolor musculoesquelético, fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico), hipocalcemia, elevación de las enzimas hepáticas, hiponatremia, elevación de la amilasa, hipomagnesemia,	Muy frecuentes: Anemia, disminución del apetito, tos, disnea, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, dolor de espalda, artralgia, fatiga, pirexia, edema periférico, reacciones de perfusión Frecuentes: Linfopenia, trombocitopenia, hipo/hipertiroidismo, cefalea, mareo, neuropatía periférica, hiponatremia, hipertensión, neumonitis, prurito, erupción maculopapular, mialgia, astenia, escalofríos, síndrome pseudogripal, elevación de creatinina,	Muy frecuentes: Anemia, náuseas, neutropenia, fatiga, astenia, vómitos, trombocitopenia, estreñimiento, pirexia, fallo de médula ósea, leucopenia, hiponatremia, aumento de enzimas hepáticas, disnea, erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada a prurito, alopecia, hematuria, proteinuria leve,

	hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, reacciones relacionadas con la perfusión, erupción, exfoliación de la piel, conjuntivitis, dermatitis ampollar, ampolla, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, eritema multiforme, dermatitis, miositis, elevación de lipasa, extravasación en la localización de la perfusión, sepsis.	hipo/hiperpotasemia, elevación de la creatinina, elevación de la bilirrubina total y fosfatasa alcalina. Frecuentes: Insuficiencia renal, neumonía, neutropenia febril, diabetes mellitus, hipofosfatemia, vasculitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, hiperpigmentación de la piel, alopecia, piel seca, eritema, neumonitis, colitis, boca seca, taquicardia, fibrilación auricular, parestesia, mareo, cefalea, hipernatremia, hipercalcemia, hipermagnesemia, reacciones de infusión.	elevación de enzimas hepáticas, boca seca.	síndrome pseudogripal. Frecuentes: Prurito, rash, diarrea, neurotoxicidad, aumento de creatinina, alteraciones del ritmo cardíaco, flebitis, tromboembolismo venoso, eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores, neutropenia febril, tos, rinitis, cefalea, estomatitis, somnolencia, mialgia, edema.
Utilización de recursos	Administración cada 3 semanas	El mantenimiento es cada 4 semanas (aunque puede ser cada 2)	Administración cada 2 semanas	Administración cada 3 semanas
Otras características diferenciales	Indicación autorizada para pacientes candidatos a recibir QT basada en platino	Indicación solo autorizada en pacientes elegibles para tratamiento con cisplatino	Indicación autorizada para pacientes que han recibido QT basada en cisplatino o carboplatino y que no han progresado a esta.	

*QT: cisplatino/carboplatino + gemcitabina; **: Incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar autoinmune, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonía organizativa, neumonitis, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar y sarcoidosis.

Referencias

1. National Cancer Institute. Urothelial cancer. In: NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/urothelial-cancer>.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 4.2024.
3. Teoh JY, Huang J, Ko WY, Lok V, Choi P, Ng CF, 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 Dec;78(6):893-906. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.006.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [07 June 2024]
5. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
6. Valderrama, B.P., González-del-Alba, A., Morales-Barrera, R. et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 24, 613–624 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02815-w>
7. Ross JS, Wang K, Khaira D, Ali SM, Fisher HA, 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*. 2016 Mar 1;122(5):702-11. doi: 10.1002/cncr.29826.
8. De Santis, M., 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(2), 191-199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>
9. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Bavencio (avelumab). 2020. Available at: Bavencio; INN-avelumab (europa.eu)
10. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001.
11. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama B, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years follow-up. *J Clin Oncol* 2023 41 (19); 3486-3492.
12. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Keytruda (pembrolizumab). Disponible en: Keytruda, pembrolizumab (europa.eu) (Acceso: febrero 2025). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Padcev (enfortumab vedotina). Disponible en: Padcev, enfortumab vedotina (europa.eu) (Acceso: febrero 2025). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Opdivo (nivolumab). Disponible en: Opdivo, nivolumab (europa.eu). (Acceso: junio 2024)
15. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Keytruda (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. (Acceso: febrero 2025)
16. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Padcev (enfortumab vedotina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/padcev-epar-product-information_es.pdf. (Acceso: febrero 2025)
17. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma urotelial irreseccable o metastásico. V.1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-321-Opdivo-nivolumab-cisplatino-gemcitabina.pdf>. (Acceso: febrero 2025)

19. Cherny, N.I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J.M., Sobrero, A., Zielinski, C., et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti- cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 26(8), 1547–1573 (2015). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>
20. Powles TB, Van der Heijden MS, Loriot Y, Bedke J, Valderrama BP, Iyer G, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: 2.5-Year Median Follow-Up of the Phase III EV-302/KEYNOTE-A39 Trial. Ann Oncol. 2025 May 29:S0923-7534(25)00762-8. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.536
21. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Opdivo (Nivolumab). Disponible en: [Opdivo, Nivolumab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/Opdivo). (Acceso: febrero 2025)
22. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Bavencio (Avelumab). Disponible en: [Bavencio, INN-avelumab](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/Bavencio). (Acceso: febrero 2025)
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de cisplatino farmacia 1 mg/mL concentrado para solución para perfusión efg. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA CISPLATINO PHARMACIA 1 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG](https://www.aemps.gob.es/cima/ficha-tecnica-cisplatino-pharmacia-1-mg-ml-concentrado-para-solucion-para-perfucion-efg) (Acceso: febrero 2025)
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de gemcitabina hospira 1000 mg concentrado para solución para perfusión. Disponible en: [:: CIMA :: FICHA TECNICA GEMCITABINA HOSPIRA 1000 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION](https://www.aemps.gob.es/cima/ficha-tecnica-gemcitabina-hospira-1000-mg-concentrado-para-solucion-para-perfucion). (Acceso: febrero 2025)