INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-423/V2/05052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de durvalumab (Imfinzi®), en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) resecable

Fecha de publicación: 05 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Durvalumab (Imfinzi®)(21,22) 3
Farmacología(22) 3
Eficacia(21) 3
Ensayo D933R00001 (NIAGARA)(23) 3
Seguridad(21) 7
Discusión 11
Conclusión 16
Grupo de expertos 18
Anexo 19
Referencias 26

Introducción

El carcinoma urotelial (CU) o carcinoma de células transicionales es la forma histológica más común de cáncer de vejiga (CV) y representa el 95% de todos los casos(1–3), entre el 2% y el 7% son carcinomas de células escamosas y el 2% son adenocarcinomas(4). El término urotelial hace referencia al epitelio que recubre las vías urinarias (urotelio o epitelio de transición), que comprenden los cálices renales, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra. Más del 90% de los tumores del tracto urotelial se originan en la vejiga urinaria, mientras que hasta un 10% se corresponde con tumores originados en el tracto urinario superior (uréteres y/o pelvis y cálices renales)(5,6). Estos tumores son similares en su comportamiento biológico al cáncer de vejiga y su manejo, salvo aspectos concretos, es similar.

Desde el punto de vista clínico, los tumores uroteliales de vejiga se clasifican en CU/CV no músculo invasivo (CVNMI) y CU/CV músculo invasivo (CVMI)(1). Aproximadamente el 75% de los tumores se presentan sin invasión muscular al diagnóstico(1–4), hasta un 50% o más de los pacientes con CVNMI y de alto riesgo pueden progresar a enfermedad

invasiva(3) y aproximadamente el 15% de los CU se presentan con enfermedad metastásica o finalmente progresan a ella(7,8). La recurrencia local supone un 30% de las recidivas, mientras las metástasis a distancia son la causa más frecuente de progresión(9).

El CVMI se considera una enfermedad agresiva, con una alta tasa de diseminación sistémica temprana y una influencia directa sobre la supervivencia global (SG) a 5 años. La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral es el tratamiento quirúrgico de elección, con el que se obtienen tasas de supervivencia a 5 años del 50% para los tumores T2 (1–3). La recurrencia de la enfermedad suele ser más frecuente a distancia (20-50%) que a nivel local o regional (5-15%). La profundidad de la invasión y el estado de los ganglios linfáticos constituyen dos de los principales factores pronósticos. El grado histológico se estratifica en bajo y alto grado, con implicaciones pronósticas.

El cáncer de vejiga constituye la quinta causa de cáncer en España. Para el año 2025 se estiman 22 435 nuevos casos (18 281 en hombres y 4154 en mujeres). En el año 2023, se notificaron 4499 muertes por tumor maligno de la vejiga (3570 en hombres y 929 en mujeres)(10). La incidencia es tres veces mayor en hombres que en mujeres (3:1) con una mediana de edad al diagnóstico de 73 años (11,12). Globalmente la mortalidad por carcinoma urotelial se correlaciona con las lesiones músculo invasivas, asociadas o no a metástasis a distancia(13). La supervivencia relativa a cinco años era del 79,0% en 2021(12).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de CU y se le atribuyen el 50% de los casos(14,15). Otros factores de riesgo, aunque menos frecuentes en nuestro medio, incluyen, la exposición ocupacional a determinados carcinógenos (aminas aromáticas o hidrocarburos aromáticos policíclicos, utilizados en la industria de la goma y el aluminio, entre otras) o la infección por *Schistosoma haematobium*, más prevalente en regiones tropicales y subtropicales, principalmente de África(6).

El tratamiento del CU va a depender principalmente del estadio de la enfermedad. El estado funcional, la edad, las preferencias del paciente y la calidad de vida influyen en la elección del tratamiento. En enfermedad locorregional, la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica es el estándar de tratamiento, asociada habitualmente a quimioterapia (QT) perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) (1–3). Otras alternativas a la cistectomía radical, como la combinación de radioterapia con QT radiosensibilizante y una resección transuretral máxima del tumor (terapia trimodal), se pueden plantear en pacientes seleccionados que quieran evitar o que no se prevea que sean capaces de tolerar una cistectomía radical(2).

Aunque la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino antes de la cistectomía en pacientes que puedan recibirla ha sido, hasta hace unos años, el tratamiento recomendado(1–3), entre un 30-50% de los pacientes no son candidatos a recibirla(16,17). En pacientes que no hayan recibido QT en neoadyuvancia, no hay un consenso sobre el tratamiento adyuvante de elección, si bien la guía de SEOM publicada en 2025 establece, para los pacientes que no han recibido QT neoadyuvante, una diferenciación entre los no candidatos a recibir cisplatino, en los que recomienda, si se trata de pacientes de alto riesgo, el uso de nivolumab durante un año [I,B], mientras que en los candidatos a cisplatino recomienda la QT basada en platino (cisplatino + gemcitabina durante 4 ciclos) [I,A] (1–3).

En los últimos años, se ha autorizado nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante en CVMI con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales con alto riesgo de recurrencia (18), y en 2025, durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, objeto de este informe.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con CVMI se ve afectada por la aparición de la enfermedad, especialmente en cuanto al funcionamiento físico y cognitivo, la imagen personal y la función sexual en aquellos que se someten a cistectomía radical(19). Cualquiera que sea la opción de tratamiento considerada, ésta deberá ir acompañada de control analgésico, apoyo psicológico y psicosocial, así como de estrategias de control de todas aquellas circunstancias que puedan impactar en la calidad de vida del paciente (1–3,20).

Durvalumab (Imfinzi®)(21,22)

El presente informe analiza la indicación de durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) resecable.

También dispone de indicación autorizada en la UE en cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de vías biliares, carcinoma hepatocelular y cáncer de endometrio.

Durvalumab se encuentra disponible en España en forma de concentrado para solución para perfusión. La posología recomendada en esta indicación es de 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (Q3W) durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg cada 4 semanas (Q4W) en monoterapia hasta 8 ciclos después de la cirugía. Los pacientes con CVMI con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de durvalumab basada en el peso de 20 mg/kg. No se recomienda escalado o reducción de la dosis. Puede ser necesario suspender o interrumpir el tratamiento, según lo establecido en ficha técnica. La duración del tratamiento será la siguiente: durante la fase neoadyuvante, se administrará durvalumab hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable; y durante la fase adyuvante, hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos después de la cirugía.

Farmacología(22)

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo inmunoglobulina G1 κ (IgG1κ), que bloquea de manera selectiva la interacción de PD-L1 con PD1 y CD80 (B7.1). Durvalumab no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El bloqueo selectivo de las interacciones de PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 potencia las respuestas inmunitarias antitumorales e incrementa la activación de las células T.

Eficacia(21)

Ensayo D933R00001 (NIAGARA)(23)

El ensayo NIAGARA es un estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante antes de la cistectomía radical en pacientes con CVMI, seguido de tratamiento adyuvante con durvalumab (brazo D+G+C), en comparación con gemcitabina y cisplatino neoadyuvantes antes de la cistectomía radical sin tratamiento adyuvante (brazo G+C).

Los principales criterios de inclusión en el ensayo fueron los siguientes:

- Pacientes con carcinoma de células transicionales (CCT, también conocido como carcinoma urotelial [CU]) de vejiga documentado histológica o citológicamente con invasión muscular.
- Pacientes con histologías de tipo transicional y mixto (transicional/no transicional)—incluyendo adenocarcinoma, carcinoma escamoso o variantes transicionales como micropapilar, plasmocitoide, sarcomatoide, variante anidada, linfoepitelioide, etc. Los pacientes con histologías puras no transicionales o con histología de células pequeñas no fueron elegibles.
- Pacientes con estadio clínico T2–T4aN0/1M0 según el Manual de Estadificación del Cáncer de la AJCC, 8ª edición. La enfermedad cN1 se definió como la presencia de un solo ganglio linfático pélvico verdadero (perivesical, obturador, ilíaco interno o externo, o sacro) con diámetro corto < 20 mm (metástasis de pequeño volumen) y resecable según la linfadenectomía planificada. Los ganglios linfáticos con diámetro corto < 10 mm se

consideraron no patológicos conforme a RECIST 1.1. Este criterio se modificó durante la enmienda 3 del protocolo. Se limitó al 40% la inclusión de pacientes que presentaran enfermedad en estadio T2.

- Pacientes aptos para recibir tratamiento neoadyuvante antes de la cistectomía radical, a criterio del investigador.
- Pacientes aptos para someterse a cistectomía radical en el momento de la inclusión y aleatorización.
- No haber recibido quimioterapia o inmunoterapia sistémica previa para el tratamiento del CVMI, ni haber estado expuesto a otros anti PD-L1/anti PD-1 o anti-CTLA-4., Se permitió quimioterapia intravesical local en cualquier momento, así como inmunoterapia intravesical previa (p. ej., BCG) si se completó al menos 6 semanas antes del inicio del tratamiento del estudio.
- ECOG 0 o 1.
- El estado tumoral de PD-L1 debía conocerse antes de la aleatorización.
- Todos los pacientes debían dar consentimiento informado para proporcionar una biopsia tumoral nueva de CVMI durante el período de selección (preferido) o una muestra tumoral archivada obtenida ≤ 3 meses antes. La muestra debía corresponder a un tumor con CVMI confirmado (no se aceptaban muestras de enfermedad no músculo-invasiva). Las muestras debían ser suficientes para la medición inmunohistoquímica de PD-L1, la evaluación retrospectiva de invasión muscular y otros análisis exploratorios de biomarcadores.

Los principales criterios de exclusión en el ensayo fueron los siguientes:

- Evidencia de enfermedad ganglionar avanzada (N2–3) o metastásica (M1) de carcinoma de células transicionales/urotelial, tumor extravesical que invada la pared pélvica o abdominal (T4b), histología puramente no urotelial, cualquier histología de células pequeñas, o tumor urotelial primario no vesical (es decir, del uréter, uretra o pelvis renal).
- Los pacientes con cN1 y metástasis ganglionares adicionales sospechosas por imagen dentro o fuera de la pelvis debían excluirse si el eje corto del ganglio era ≥10 mm en TC o RM con contraste.Si un ganglio agrandado (≥10 y <15 mm) podía confirmarse como lesión benigna mediante biopsia o PET-TC, el paciente podía ser considerado elegible.
- Según el juicio del investigador, si se requiere una nefroureterectomía en el momento de la aleatorización por tumor del uréter medio, pelvis renal o sistema colector.
- Presencia de un tumor ureteral proximal a las arterias ilíacas comunes que requiera ureterectomía adicional a la cistectomía planificada.
- Tumores inoperables con fijación a la pared pélvica en el examen clínico.
- Trastornos autoinmunes o inflamatorios activos o previos, salvo excepciones contempladas en el protocolo.
- Enfermedad intercurrente no controlada.
- Infarto de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización, debido al riesgo de cardiotoxicidad con gemcitabina.
- Antecedente de otro tumor primario, excepto: cáncer de próstata ≤T2cN0M0 sin recurrencia bioquímica ni progresión, neoplasia tratada con intención curativa sin enfermedad activa ≥5 años y bajo riesgo de recurrencia, cáncer de piel no melanoma o lentigo maligno adecuadamente tratados sin evidencia de enfermedad, carcinoma in situ adecuadamente tratado sin evidencia de enfermedad.

- Infección activa, incluyendo tuberculosis activa, hepatitis B o C, infección por VIH, o uso de medicación inmunosupresora dentro de los 14 días previos a la primera dosis de durvalumab (excepto corticosteroides en dosis fisiológicas o como premedicación).
- Insuficiencia cardíaca clase III o IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).
- Terapia oncológica concurrente (quimioterapia, fármacos en investigación, biológicos o terapia hormonal). Se permitió el uso de terapia hormonal para condiciones no relacionadas con cáncer (p. ej., terapia de reemplazo hormonal).
- Radioterapia pélvica previa dentro de los 2 años anteriores a la aleatorización del estudio.

Los pacientes fueron estratificados 1:1 a recibir durvalumab + gemcitabina + cisplatino, seguido de durvalumab tras la cistectomía radical, o gemcitabina + cisplatino. La aleatorización fue estratificada según los siguientes factores: estadio tumoral (T2N0 versus >T2N0 (incluyendo T2N1, T3 y T4a), función renal (adecuada (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min) versus función renal limítrofe (CrCl ≥ 40 mL/min y < 60 mL/min)) y estado de PD-L1 (alto versus bajo/negativo).

En el brazo experimental, se utilizó una dosis fija intravenosa de durvalumab de 1500 mg Q3W en combinación con gemcitabina (1000 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas) + cisplatino durante 4 ciclos antes de la cistectomía radical, seguida de durvalumab en monoterapia Q4W durante 8 ciclos adicionales después de la cirugía. En pacientes con función renal adecuada (aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min), la posología de cisplatino fue de 70 mg/m² el día 1 de cada ciclo de tres semanas, mientras que pacientes con función renal limítrofe (aclaramiento de creatinina ≥ 40 ml/min y < 60 mL/min), fue de 35 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de tres semanas. En el brazo control, se administró gemcitabina + cisplatino a las mismas dosis y frecuencias durante la fase neoadyuvante, mientras que en la fase adyuvante los pacientes no recibieron ningún tratamiento.

Se realizó una evaluación tumoral basal antes del tratamiento y otra al finalizar la terapia neoadyuvante (antes de la cirugía). Después de la cirugía, las evaluaciones según RECIST 1.1 se efectuaron cada 12 semanas durante los primeros 24 meses, cada 24 semanas durante los siguientes 36 meses, y posteriormente cada 52 semanas hasta la progresión, finalización del estudio o muerte.

El objetivo principal del ensayo fue dual: se utilizaron como variables primarias duales la respuesta patológica completa (RPC) según revisión patológica central y la supervivencia libre de evento (SLE).

La tasa de RPC se definió como la proporción de pacientes cuyo estadio patológico fue T0N0M0, según la revisión patológica central de las muestras obtenidas mediante cistectomía radical tras el tratamiento neoadyuvante. La RPC se calculó en la población por intención de tratar (ITT) y fue evaluada por revisión patológica central.

La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de la enfermedad después de la cistectomía radical, o hasta la primera progresión documentada en pacientes médicamente no aptos para cistectomía radical, el momento previsto de la cirugía en pacientes que rechazan someterse a cistectomía, o la falta de realización de la cistectomía en pacientes con enfermedad residual, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. La SLE se evaluó mediante tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) y estudios patológicos realizados conforme a los estándares locales y según indicación clínica.

Para controlar de forma estricta el error de tipo I a un nivel alfa bilateral del 5 %, se utilizó un procedimiento de pruebas múltiples con una estrategia de reciclaje exhaustivo del alfa: las hipótesis se contrastaron en un orden predefinido, dividiendo inicialmente el alfa global del 5 % en 0,1 % y 4,9 % para RCP y SLE, respectivamente. La jerarquía de análisis permitía que el resultado de la RPC fuera no significativo pero se continuara con el análisis estadístico del resto de variables, empezando por SLE. Se asumió que la tasa de RPC en la población ITT del brazo control sería del 35%. Para el brazo experimental, se asumió una RPC del 50%. Con 525 pacientes por brazo, el estudio tendría al menos un 95% de poder para demostrar una diferencia estadísticamente significativa con un nivel alfa bilateral de 0,1%. El efecto de

tratamiento esperado para la SLE, bajo la hipótesis alternativa, fue un HR promedio de 0,733 para el brazo experimental vs el brazo control. Con 451 eventos de SLE, el estudio tendría al menos un 90% de poder para demostrar una diferencia estadísticamente significativa con un nivel alfa bilateral global de 4,90%. Se planificaron dos análisis intermedios (IA, por sus siglas en inglés), aproximadamente cuando hubieran ocurrido el 67% y 91% del número objetivo de eventos.

Resultados

En total se incluyeron 1063 pacientes, de los cuales 533 se incluyeron en el brazo experimental y 530 en el brazo control. La edad mediana fue de 65,0 años (rango: 34-84) en el brazo experimental y 66.0 años (32-83) en el brazo control. El porcentaje de pacientes de 65 años o más fue de 51,8% en el brazo experimental y 54,5% en el brazo control. La proporción de pacientes de 75 años o más fue, respectivamente, del 10,9% y del 11,9%. El sexo masculino predominó en ambos grupos, representando el 82,0% y 81,7%, respectivamente. La raza blanca fue la más frecuente (66,4% en el brazo experimental y 67,5% en el control), seguida de la asiática (28,5% y 27,4%). Por región geográfica, Europa aportó el 51,7% de los pacientes, Norteamérica y Australia el 12,0%, Asia el 27,7%, y Sudamérica el 8,4%. El 78,4% de los pacientes del brazo experimental y el 78,3% en el brazo control presentaban un ECOG 0, mientras que el resto presentaban ECOG 1.

El estadio clínico T2N0 se observó en el 40,3% de los pacientes en el brazo experimental y el 40,2% en el brazo control y los estadios >T2N0 representaron el resto de la población incluida. El 94,7% de los pacientes del brazo experimental y el 94,3% del brazo control presentaba enfermedad N0. El tipo histológico predominante fue carcinoma urotelial puro, presente en 85,7% de los pacientes del brazo experimental y 83,2% del brazo control. En todos los casos, la localización principal del tumor correspondió a la vejiga. El estado de PD-L1 tumoral fue alto en 72,8% del brazo experimental y 73,2% del brazo control, mientras que bajo o negativo en los restantes. El aclaramiento de creatinina basal indicó función renal adecuada (≥60 mL/min) en 81,1% de los pacientes de ambos brazos.

La mediana de duración del seguimiento fue de 42,3 meses (rango: 0,26–64,62) en el brazo experimental y de 39,6 meses (rango: 0,03–64,66) en el brazo control.

Variable primaria dual: SLE (IA-2)

En el análisis intermedio 2 (fecha de corte de datos: 29 de abril de 2024) en el brazo experimental se produjeron 187 eventos (35,1%), mientras que en el brazo control se produjeron 246 (46,4%), y el HR fue de 0,68 (IC 95%: 0,558, 0,817; valor bilateral <0,0001; mediana de EFS no alcanzada (IC95%: NA,NA) en el brazo experimental vs. 46,1 (IC95%: 32,2-NA) meses para el brazo comparador.

Variable primaria dual: RPC según revisión patológica central (Análisis final)

En el análisis final, 180 pacientes (33,8%) del brazo experimental alcanzaron RPC; mientras que en el brazo control fueron 137 (25,8%), y el odds ratio fue de 1,49 (IC 95%: 1,138-1,958; valor p bilateral 0,0038, no significativo ya que el umbral predefinido era p=0,001).

En el análisis exploratorio actualizado con los datos disponibles a fecha de 29 de abril de 2024, 199 pacientes (37,3%) del brazo experimental alcanzaron RPC; mientras que en el brazo control fueron 146 (27,5%), y el odds ratio fue de 1,60 (IC 95%: 1,227-2,084; valor p bilateral nominal 0,0005). Se ha de tener en cuenta que, aunque son datos más actualizados, es un análisis exploratorio ya que se había realizado previamente el análisis final siguiendo el plan estadístico del ensayo.

Supervivencia global (IA-2)

A fecha del análisis intermedio 2 (fecha de corte de datos: 29 de abril de 2024), en el brazo experimental habían muerto 136 pacientes (25,5%%), mientras que en el brazo control fueron 169 (31,9%), y el HR fue de 0,75 (IC 95%: 0,594, 0,934; valor bilateral 0,0106; mediana de SG no alcanzada (IC95%: NA,NA) en ambos brazos de tratamiento.

Supervivencia libre de metástasis (IA-2)

En el análisis intermedio 2 (fecha de corte de datos: 29 de abril de 2024) en el brazo experimental se produjeron 152 eventos (28,5%), mientras que en el brazo control se produjeron 201 (37,9%), y el HR fue de 0,67 (IC 95%: 0,541, 0,826; p bilateral 0,0002; mediana de SLM no alcanzada (IC95%: NA,NA) en el brazo experimental vs. NA (IC95%: 48,0-NA) meses para el brazo comparador.

SLE en pacientes sometidos a cistectomía radical, según revisión central independiente enmascarada (RCIE) o revisión patológica central (IA-2)

En el análisis intermedio 2 (fecha de corte de datos: 29 de abril de 2024) en el brazo experimental se había practicado cistectomía radical a 469 pacientes (88,0% del total de pacientes del brazo experimental), mientras que en el brazo control se practicaron 441 (83,2%). En este mismo análisis, se produjeron 132 eventos (recurrencia de la enfermedad o muerte) en el brazo experimental (28,1% de los pacientes que habían sido intervenidos de cistectomía radical), mientras que en el brazo control se produjeron 166 eventos (37,6%), y el HR fue de 0,70 (IC 95%: 0,554, 0,877; valor p bilateral 0,0020; mediana no alcanzada (IC95%: 21,2,NA) en el brazo experimental vs. NA (IC95%: 13,9-NA) para el brazo comparador.

Resultados comunicados por los pacientes (PROM)

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud comunicados por los pacientes se evaluaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. Este cuestionario estaba programado para ser completado el día 1 de cada ciclo de tratamiento, antes de cualquier discusión sobre la progresión de la enfermedad o el ajuste de la dosis.

El cambio medio ajustado desde el valor basal y el tiempo hasta el deterioro definitivo (TTD) en las escalas del EORTC QLQ-C30 fueron variables secundarias preespecificados del ensayo pivotal. Los dominios priorizadas fueron el estado global de salud/calidad de vida, la función física, la fatiga y el dolor. La tasa de cumplimiento basal del EORTC QLQ-C30 fue del 69,8 % en el brazo experimental y del 72,8 % en el brazo control, observándose un descenso progresivo del cumplimiento en ambos brazos a lo largo del estudio.

No se detectaron diferencias entre brazos en el cambio desde el valor basal en los dominios priorizados (estado global de salud/calidad de vida, función física, fatiga y dolor).

Análisis de subgrupos

La aleatorización se estratificó según los siguientes factores:

- Estadio tumoral: T2N0 versus >T2N0 (incluyendo T2N1, T3 y T4a).
- Función renal: función renal adecuada (aclaramiento de creatinina (ClCr) ≥ 60 mL/min) versus función renal limítrofe (ClCr≥ 40 mL/min y < 60 mL/min).
- Estado de PD-L1 tumoral: alto versus bajo/negativo.

En todos ellos, la p de interacción calculada para los resultados en SLE no alcanza significación estadística, por lo que las diferencias numéricas observadas podrían deberse al azar. En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que los resultados de los análisis de subgrupos son tan solo exploratorios y no confirmatorios.

Seguridad(21)

Los datos de seguridad que respaldaron la solicitud de autorización de comercialización de durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga

músculo invasivo (CVMI) resecable proceden de los datos de seguridad del análisis intermedio 2 (fecha de corte de datos: 29 de abril de 2024) del ensayo pivotal NIAGARA (conjunto de análisis de seguridad, N=1056).

Se aportaron asimismo datos de seguridad complementarios en forma de un conjunto integrado de datos (D Pan-Tumor Pool, N=4045) procedente de 13 estudios clínicos finalizados con durvalumab en monoterapia, realizados en diversos tipos de tumores sólidos. También se presentaron datos de seguridad complementarios seleccionados de tres ensayos que investigan durvalumab en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico (estudio CASPIAN, N=531), tumores de vías biliares (estudio TOPAZ-1, N=680) y cáncer de endometrio (estudio DUO-E, N=471).

En el ensayo NIAGARA, la mediana de duración del seguimiento en todos los pacientes fue de 42,3 meses (rango: 0,26–64,62) en el brazo experimental y de 39,6 meses (rango: 0,03–64,66) en el brazo control. Cada paciente fue seguido para la evaluación de seguridad hasta completar el periodo de seguimiento definido por el protocolo, de 90 días.

En el brazo experimental, dicho periodo se definió como los 90 días posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio o a la fecha de la cirugía (lo que ocurriera más tarde), la fecha de la primera dosis de un tratamiento antineoplásico posterior o la fecha del corte de datos. En el brazo control, se definió como los 90 días posteriores al último tratamiento neoadyuvante, la fecha de la cirugía o la visita adyuvante del estudio (lo que ocurriera más tarde), la fecha de la primera dosis de un tratamiento antineoplásico posterior o la fecha del corte de datos.

Tras el periodo de seguimiento de 90 días, únicamente se recogieron datos de seguridad en caso de que un evento adverso (EA) o un evento adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés) se considerara atribuible a toxicidad tardía relacionada con el fármaco en investigación. En el momento del corte de datos del análisis intermedio 2, todos los pacientes habían completado el periodo de seguimiento de seguridad y se consideró finalizada la recogida programada de datos de seguridad del estudio NIAGARA.

El número total de años en riesgo de presentar un EA (incluido el periodo de seguimiento de 90 días por paciente) fue de 540,3 años en el brazo experimental y de 551,7 años en el brazo control.

En el periodo global del estudio, prácticamente todos los pacientes experimentaron al menos un EA: el 99,4 % en el brazo experimental y el 99,8 % en el brazo control.

Durante el periodo neoadyuvante, la frecuencia fue igualmente elevada (98,1 % en el brazo experimental y 97,9 % en el brazo control), mientras que en el periodo adyuvante se documentaron EA en el 86,4 % y 71,3 % de los pacientes, respectivamente.

- EA más frecuentes:

En el periodo global, los EA más frecuentes (≥30% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron: náuseas (53,6 % en el brazo experimental y 48,5 % en el brazo control), fatiga (36,0 % y 32,1 %), estreñimiento (38,7 % y 38,6 %), anemia (38,7 % y 40,5 %) e infecciones urinarias (30,0 % y 29,1 %)

Por su parte, en el periodo neoadyuvante, los EA más frecuentes (≥30% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron: náuseas (50,6 % y 45,6 %), fatiga (33,4 % y 30,0 %), estreñimiento (30,8 % y 31,6 %), anemia (27,4 % y 31,7 %) y neutropenia (25,7 % y 31,2 %).

En el periodo adyuvante, los EA más frecuentes (≥10% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron las infecciones urinarias (18,0 % y 17,0 %) y el prurito (12,8 % y 2,6 %).

- EA graves (SAE):

Los SAE se registraron en el 61,5 % de los pacientes del brazo experimental y en el 54,6 % del brazo control.

Durante el periodo neoadyuvante, los SAE afectaron al 23,6 % y 22,4 % de los pacientes, respectivamente, mientras que en el periodo adyuvante se observaron en el 26,4 % de los pacientes del brazo experimental y en el 22,2 % del brazo control.

Los SAE más frecuentes (≥5% en alguno de los brazos del ensayo) durante el periodo global fueron las ITU (11,1% y 13,1%, respectivamente), y el cáncer de próstata (6,6% y 5,1%)

- EA de grado ≥3:

En el periodo global del estudio, el 66,6% y el 63,9% de los pacientes de los brazos experimental y control notificaron al menos un EA de grado 3 o 4. En el periodo neoadyuvante, la frecuencia fue del 46,8% y del 50,8%, respectivamente, mientras que durante el periodo adyuvante, fue del 30,5% y del 23,5%. De entre los pacientes que recibieron durvalumab, el 11,5% notificó un EA grado 3 o 4 posiblemente relacionado con el mismo en el periodo global, mientras que, en los periodos neoadyuvante y adyuvante, los porcentajes fueron del 7,7% y del 4,4%.

En el periodo global, los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes (≥5% en alguno de los brazos de tratamiento) en el brazo experimental frente al brazo control fueron: neutropenia, presente en el 14,3 % de los pacientes del brazo experimental y en el 16,9 % del brazo control; seguida de las infecciones del tracto urinario (14,2 % frente a 13,3%), anemia (13,8 % frente a 15,0 %), y disminución del recuento de neutrófilos (7,0 % frente al 6,7 %).

Durante el periodo neoadyuvante, los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron la neutropenia (14,3% vs. 16,7%) y la disminución del recuento de neutrófilos (7,0 % frente al 6,7 %).

Durante el periodo adyuvante, los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron las infecciones del tracto urinario, 7,6 % en el brazo experimental frente a 6,8 % en el control. Todos los demás eventos de grado 3 o 4 ocurrieron en menos del 5 % o no se reportaron en este periodo.

En el periodo global, los EA con resultado de muerte ocurrieron en el 5,1 % de los pacientes del brazo experimental y en el 5,5 % del brazo control. Durante el periodo neoadyuvante, las tasas fueron del 1,1 % y 1,9 %, respectivamente, y en el periodo adyuvante, del 1,8 % y 1,6 %. Las muertes consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 0,6 % de los pacientes en cada brazo durante el periodo global.

- Muertes:

Se registraron un total de 135 muertes (25,5%) en el brazo experimental y 168 muertes (31,9%) en el brazo control durante todo el periodo del estudio. En la fase neoadyuvante, se notificaron 7 muertes (1,3%) en el brazo experimental y 8 (1,5%) en el brazo control. En el periodo tras la cirugía, los fallecimientos fueron 14 (3,0%) en el brazo experimental y 13 (2,9%) en el brazo control. En la fase adyuvante, se observaron 15 muertes (3,9%) en el brazo experimental y 14 (3,7%) en el brazo control.

En cuanto a la causa, la enfermedad bajo investigación fue responsable de la mayoría de las muertes: 82 (15,5%) en el brazo experimental y 110 (20,9%) en el brazo control. Hubo pocos casos en los que la muerte se relacionó tanto con la enfermedad como con un evento adverso (2 en el brazo experimental y 3 en el brazo control). Los EA con resultado de muerte se produjeron en 25 pacientes (4,7%) en el brazo experimental y 25 (4,8%) en el brazo control. La mayor parte de los EA que tuvieron resultado de muerte se debieron a infecciones (1,9% vs. 1,3%) y trastornos cardiacos (1,1% vs. 0,8%).

- EA de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés):

Los AESI más frecuentes en el brazo experimental respecto al brazo control fueron las reacciones dermatológicas o rash, con una incidencia del 34,2 % frente al 16,9 %, seguidas de diarrea o colitis, 21,5 % frente a 14,6 %, y los eventos renales (20,6 % frente a 16,3 %). Los eventos hepáticos se registraron en el 12,8 % frente al 11,0 %, y los eventos pancreáticos en el

10,0 % frente al 6,7 %. Los eventos hipertiroideos afectaron al 6,2 % y 2,3 % respectivamente, mientras que los hipotiroideos afectaron al 12,8% frente al 2,5%.

Los AESI grado 3 o 4 más frecuentes fueron los eventos hepáticos (3,0 % frente a 1,1 %), renales (2,5 % frente a 0,8 %) y pancreáticos (2,3 % frente a 1,5 %). La mayoría de los eventos se resolvió, con la excepción de los AESI hipotiroideos (a fecha de corte de datos, 52 de los 68 eventos (76,5%) que se produjeron en el brazo experimental no se había resuelto), y la mayoría no llevó a la discontinuación del tratamiento.

- EA inmunomediados (EAIM):

En el periodo global, la incidencia total de EAIM fue superior en el brazo experimental frente al brazo control, con un 20,9 % frente a un 3,0 % de pacientes afectados. Los EAIM de grado 3 o 4 se notificaron en el 3,0 % de los pacientes del brazo experimental y en solo el 0,2 % del brazo control, mientras que los EAIM graves (incluidos aquellos con desenlace mortal) se observaron en el 3,4 % frente al 0,2 %, respectivamente. Ningún evento inmunomediado relacionado con el tratamiento resultó mortal en el brazo experimental, mientras que se notificó un EAIM con resultado de muerte en el brazo control.

En cuanto a la relación causal con el tratamiento de estudio, los EAIM considerados posiblemente relacionados fueron mucho más frecuentes en el brazo experimental (18,1 %) que en el brazo control (1,1 %). De estos, los de grado 3 o 4 representaron el 3,0 % y el 0,2 %, respectivamente. Los EAMI graves relacionados también siguieron el mismo patrón (3,2 % frente a 0,2 %).

Desde el punto de vista de las intervenciones médicas requeridas, el uso de corticosteroides sistémicos fue más frecuente en el brazo experimental (10,8 %) que en el control (1,3 %). El tratamiento endocrino se utilizó en el 12,3 % de los pacientes del brazo experimental, frente al 1,7 % en el grupo control. Finalmente, los EAMI condujeron a la interrupción del tratamiento en el 4,3 % de los pacientes del brazo experimental y en ninguno del control.

Por periodos, durante la fase neoadyuvante la frecuencia de EAIM fue del 8,3 % en el brazo experimental frente al 1,5 % en el control, aumentando posteriormente en la fase adyuvante hasta el 13,1 % frente al 2,1 %.

Los EAIM más frecuentes fueron el hipotiroidismo (10,4% vs. 1,0%), el hipertiroidismo (2,5% vs. 0,8%), la dermatitis o rash (2,3% vs. 0,8%) y los eventos renales (1,7% vs. 0%).

- Reacciones a la infusión/hipersensibilidad:

En el ensayo pivotal, el 3,2% de los pacientes del brazo experimental y el 2,7% de los pacientes del brazo control experimentaron un EA relacionado con reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. En ambos brazos de tratamiento, las reacciones anafilácticas (0,4% vs. 0,2%) y el shock anafiláctico (0,2% en ambos brazos) fueron poco frecuentes.

- Discontinuaciones de tratamiento:

En el periodo global, el 21,1% de los pacientes del brazo experimental y el 15,2% del brazo control tuvo al menos un EA que llevó a la discontinuación del tratamiento. Los principales EA fueron neutropenia (1,7% vs. 2,1%), anemia (1,3% en ambos grupos) y el incremento de creatinina en sangre (1,3% vs. 0,8%).

- Pacientes que no se sometieron a cistectomía y relación con EA:

La proporción de pacientes que no se sometieron a cistectomía fue de 63 (11,8 %) en el brazo experimental frente a 84 (15,8%) en el brazo control. Las razones más frecuentes para no realizar la cistectomía en el estudio fueron: decisión del paciente (6,0 % frente a 6,8 %), progresión de la enfermedad (1,7 % frente a 1,7 %), interrupción del estudio (0,6 % frente a 2,3 %), acontecimiento adverso (1,1 % frente a 1,3 %) y fallecimiento (0,9 % frente a 1,5 %).

- Seguridad en subgrupos seleccionados:

- Edad

En el periodo global del ensayo NIAGARA, el número de pacientes de edad mayor o igual a 75 años fue de 57 en el brazo experimental y de 63 en el brazo control. El porcentaje de pacientes con al menos un EA posiblemente relacionado con durvalumab fue mayor en el subgrupo de ≥ 75 años (70,2%) que en los pacientes ≥65 y <75 (57,2%) o ≥50 y <65 (64,2%). El porcentaje de EA de grado 3 o 4 posiblemente relacionados con durvalumab también fue superior en los pacientes de ≥75 años frente a los pacientes ≥65 y <75 (12,3%, vs. 9,3%), pero fue menor que en los pacientes ≥50 y <65 (12,9%). Sin embargo, los SAE fueron menos frecuentes en los pacientes de ≥ 75 años que en los de edad ≥65 y <75 (59,6% vs. 68,4%).

Discusión

El CVMI representa aproximadamente el 25-30% de los casos de cáncer urotelial. A pesar del uso de estrategias como la quimioterapia neoadyuvante seguida de cistectomía radical, las recurrencias son frecuentes, afectando al 40-45% de los pacientes en los tres primeros años. Por tanto, persiste la necesidad de contar con opciones terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo en estos pacientes.

En este escenario, durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo resecable.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) recibió asesoramiento científico en 2018 por parte de la EMA antes del inicio del estudio NIAGARA, pero no siguió todas las recomendaciones emitidas. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) señaló que el diseño elegido no permite distinguir la contribución de durvalumab como tratamiento neoadyuvante frente al adyuvante. Durante el asesoramiento científico, el TAC propuso inicialmente realizar un estudio doble ciego y controlado con placebo, pero posteriormente lo modificó a un diseño abierto. La elección de un diseño abierto aumenta la relevancia de la imposibilidad de separar la contribución de la fase adyuvante, especialmente dado que el enmascaramiento era factible. La ausencia de placebo en la fase adyuvante del brazo control aumenta aún más el riesgo de sesgo. El CHMP también destacó que la relación entre la SLE y la SG en esta población no estaba establecida y que la RPC no era un marcador pronóstico validado. El CHMP recomendó la estratificación según el estado de PD-L1 y avaló la estratificación por estadio tumoral y función renal.

La variable secundaria SG y la dual SLE se consideran las más relevantes en el estudio NIAGARA. El uso de una variable final como la SG se considera adecuado para medir el beneficio clínico de durvalumab en esta indicación, y estaría justificado su uso como variable secundaria dado el contexto de la enfermedad y la existencia de variables subrogadas, si bien la validez de la correlación aún no está plenamente establecida. El TAC decidió mantener RPC como variable dual, justificado por la necesidad de contar con un criterio de valoración clínico temprano. La Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) y el International Bladder Cancer Group (IBCG) respaldan el uso de la RPC como criterio de valoración coprimario, basándose en datos de un estudio retrospectivo que sugiere que la RPC puede actuar como variable subrogada de la SG(24). Sin embargo, la ausencia de datos prospectivos de apoyo que validen RPC en el CVMI, especialmente en el contexto de la inmunoterapia neoadyuvante, limita su utilidad. Recientemente, se ha demostrado que la SLE estaría correlacionada con la SG en pacientes con CVMI que reciben tratamiento neoadyuvante (25), por lo que el uso de esta variable subrogada podría estar justificado en este escenario, si bien sería deseable contar con más evidencia en este sentido para confirmarlo.

Los PROM (en este caso, los resultados de la escala EORTC QLQ-C30) se consideraron criterios exploratorios, por lo que únicamente deben interpretarse de forma descriptiva y no se pueden extraer conclusiones firmes sobre el impacto del tratamiento en este sentido. Si bien son comprensibles las dificultades para incluir los PROM en la jerarquía de análisis estadístico, la obtención de resultados estadísticamente robustos en este sentido sería aconsejable.

La disposición y el flujo de los pacientes no difirieron sustancialmente entre los dos brazos de tratamiento del ensayo pivotal. Cabe destacar que el 72,3% de los pacientes recibieron durvalumab en el contexto neoadyuvante y continuaron con la terapia adyuvante, mientras que el 27,7% no inició durvalumab adyuvante. Las razones por las que no se administró el tratamiento adyuvante no fueron recogidas en el ensayo NIAGARA, lo que se considera una limitación del diseño del estudio. En el brazo experimental hubo 86 pacientes (de un total de 469) que se sometieron a cistectomía radical, pero no recibieron tratamiento adyuvante. El TAC identificó retrospectivamente posibles motivos en 38 pacientes. Las razones no fueron mutuamente excluyentes, lo que añade incertidumbre sobre su validez. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que iniciaron durvalumab adyuvante (95 de 383, aproximadamente el 18% de la población ITT en el brazo de durvalumab [N=533]) no completó la terapia adyuvante planificada y, en total, aproximadamente el 46% no completó el tratamiento perioperatorio completo con durvalumab. Este hecho es relevante, si bien en un contexto oncológico adyuvante no se esperaría una tasa de finalización cercana al 100%. La proporción relativamente alta de pacientes que no completaron el tratamiento adyuvante planificado con durvalumab en el estudio podría traducirse en una tasa de finalización aún menor del régimen perioperatorio en una población real de edad más avanzada y más frágiles, como sería el caso de la población candidata a recibir este tratamiento en nuestro entorno.

Si bien la terapia neoadyuvante es una opción de tratamiento en el CVMI, esta logra como máximo una tasa de respuesta patológica completa inferior al 40% en algunos de los estudios publicados (23,26). Esto podría significar que ciertos pacientes sufren un retraso en la realización de la cistectomía radical, además de exponerse a la toxicidad de un tratamiento que no resulta eficaz ya que su tumor no responde (27). Es esperable que una proporción variable de pacientes no opte por la cistectomía radical tras un tratamiento neoadyuvante, dado que el enfoque neoadyuvante en sí mismo implica el riesgo de perder algunos pacientes que inicialmente eran candidatos para la cistectomía radical. La proporción global de pacientes en el estudio NIAGARA que no se sometieron a la cistectomía radical planificada fue del 13,8%. Una proporción mayor se sometió a cistectomía radical en el brazo de durvalumab (88,2% frente a 84,2%). Las razones para no realizar la cistectomía radical estuvieron globalmente equilibradas en cuanto a progresión de la enfermedad, EA, decisión del investigador y decisión del paciente (el principal motivo). Tres veces más pacientes (12 frente a 3) en el brazo comparador no se sometieron a cistectomía radical debido a la discontinuación del estudio, si bien las cifras de pacientes son muy reducidas en ambos brazos del ensayo. Los datos disponibles no muestran un perjuicio aparente en el brazo de durvalumab en cuanto a la proporción de pacientes que se someten a cistectomía.

Por su parte, se ha de considerar que la terapia adyuvante se administra con el objetivo de prevenir recurrencias cuando no hay evidencia clínica de enfermedad. Esto implica que algunos pacientes podrían recibir tratamientos sistémicos agresivos sin necesidad real. Por ello, la selección de pacientes candidatos a recibir terapia adyuvante (hayan o no recibido QT neoadyuvante previamente) es fundamental, y de hecho para algunos de los medicamentos autorizados en CVMI (como en el caso de nivolumab en adyuvancia), la propia indicación autorizada indica que sólo se incluyen pacientes con alto riesgo de recaída(18,27). Esta diferencia en el perfil de pacientes incluidos, así como la propia diferencia en el enfoque terapéutico entre los ensayos NIAGARA y CheckMate 274(28) (nivolumab en adyuvancia) dificulta la comparación entre estas opciones de tratamiento del CVMI resecable.

Los criterios de inclusión y exclusión del ensayo NIAGARA seleccionaron una población adecuada de pacientes con CVMI resecable, aunque la población puede considerarse algo más seleccionada que la de pacientes en la práctica clínica. Entre otras razones, se limitó al 40% el porcentaje de pacientes que podían presentar enfermedad en estadio T2, mientras que en la población real de pacientes recién diagnosticados con CVMI no metastásico se estima que es cercana al 80%(29). Asimismo, se excluyeron los pacientes con ECOG ≥ 2 (situación por otra parte habitual en los ensayos oncológicos) y, como ambos brazos de tratamiento incluyeron un esquema basado en cisplatino, los pacientes no candidatos a platino quedaban excluidos del mismo. Por otra parte, la mediana de edad de la población del estudio es de 64,4 años, aproximadamente 10 años menor que la media de edad en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga en un entorno real (30). Todas estas diferencias reducen la validez externa de los resultados del ensayo pivotal.

El comparador utilizado en el ensayo (cisplatino + gemcitabina) es una de las opciones de tratamiento estándar recomendadas a nivel europeo y se puede considerar adecuado, si bien no se permitieron regímenes alternativos y por tanto no se comparó también frente al esquema ddMVAC, situación que hubiera sido deseable. Se ha iniciado un ensayo fase IIIb que compara durvalumab perioperatorio frente a QT a elección del investigador (GC o ddMVAC), pero no se completará hasta el último trimestre de 2028(31). Por otra parte, y debido al diseño del ensayo, que como se ha mencionado anteriormente no permite separar la contribución de durvalumab al tratamiento neoadyuvante del adyuvante no se pudo comparar frente a nivolumab en adyuvancia.

Se observaron tasas más altas de discontinuación de cualquier tratamiento debido a EA en el brazo experimental en comparación con el brazo control durante todo el período del estudio NIAGARA (21,1% vs. 15,2%). La mayoría de los EA ocurrieron durante la fase neoadyuvante del tratamiento en ambos brazos, y las frecuencias fueron similares (14,9% vs. 15%). En el ensayo NIAGARA, 30 pacientes (7,8%) interrumpieron el tratamiento adyuvante. Las discontinuaciones de durvalumab fueron más frecuentes en el período neoadyuvante que en el adyuvante (9,4% vs. 7,8%). La mayoría de los EA estuvieron relacionados predominantemente con la función renal o con acontecimientos hematológicos.

Asimismo, la escala ESMO-MCBS v2.0., desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables(32). La evaluación de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, para el tratamiento de adultos con CVMI resecable se enmarca en un escenario curativo, por lo que se utiliza el formulario 1A, y la puntuación de beneficio clínico que obtiene es A^{AT}(33). Esta escala tiene 3 niveles (A-B-C) y los niveles A y B corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico en este contexto. La anotación AT implica que se ha detectado toxicidad aguda, en este caso concreto por la discontinuación prematura de la terapia en más del 10% de los pacientes (32). SEOM recomienda el tratamiento con durvalumab junto con gemcitabina + cisplatino en neoadyuvancia, seguido de 8 ciclos de durvalumab tras la cistectomía radical, en pacientes con CVMI estadio T2–T4a

N0–N1(2).

Entre las opciones de tratamiento utilizadas en la UE para el tratamiento del CVMI se encuentran la QT neoadyuvante o perioperatoria basada en platino (cisplatino + gemcitabina, o metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino en dosis densas (ddMVAC) como los esquemas más empleados), el uso de nivolumab adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia y con expresión de PD-L1 >1% (si bien ESMO y EAU mencionaban en sus respectivas guías que la evidencia para el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en este contexto era inconsistente (1) (3), ESMO no recomendaba por el momento el uso de esta estrategia (a la espera de datos de SG) y EAU sólo para pacientes de alto riesgo no candidatos o que hubieran rechazado QT adyuvante). El uso de QT adyuvante es más polémico y SEOM establece que el uso de QT neoadyuvante es preferible(1–3,33).

El ensayo VESPER (GETUG/AFU V05) (34), un ensayo de fase III aleatorizado y abierto, comparó la efectividad y seguridad de seis ciclos de ddMVAC con cuatro ciclos de cisplatino–gemcitabina en pacientes con CVMI no tratados previamente. La variable principal fue la SLP a los 3 años. Las variables secundarias incluyeron la toxicidad de la QT, basada en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE, versión 4.0), así como la SG.

El estudio no logró demostrar un aumento estadísticamente significativo en la SLP a tres años con ddMVAC frente a CG (66% vs 56%; HR 0,77; IC 95%: 0,57–1,02; las tasas a los 5 años fueron del 59% y el 51%, con un HR=0,78 (IC 95%: 0,59-1,02). A los cinco años, no hubo evidencia estadísticamente significativa de mejora en la SG con ddMVAC en comparación con CG en la población ITT (64% vs 56%; HR 0,79; IC 95%: 0,59–1,05). Sin embargo, ddMVAC se asoció con una mayor incidencia de ciertos EA de grado ≥ 3. La mayoría de los EA de grado ≥ 3 fueron hematológicos: 52% en el brazo ddMVAC y 55% en el brazo gemcitabina+cisplatino, pero la anemia de grado ≥ 3 se observó con mayor frecuencia en el brazo ddMVAC (p < 0,0001). La astenia se notificó en el 14% de los pacientes del brazo ddMVAC y en el 4,1% de los pacientes del brazo GC

(p < 0,001), y los trastornos gastrointestinales de grado ≥ 3 con náuseas/vómitos se observaron en el brazo ddMVAC de forma estadísticamente significativa (p = 0,003).

Nivolumab en monoterapia está indicado en adultos como tratamiento adyuvante del CVMI con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales, que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical del CVMI(18,35).

Los datos de eficacia que han dado lugar a la autorización en la UE de nivolumab como tratamiento adyuvante en el CVMI de alto riesgo de recurrencia después de resección radical y con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales proceden del ensayo clínico de fase III CA209274 (CheckMate 274)(28), aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Dicho ensayo incluyó pacientes adultos con resección radical y márgenes libres (R0) en los 120 días previos a la aleatorización; sin enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 en las 4 semanas previas a la aleatorización, CVMI originado en vejiga, pelvis renal o uréter, y con alto riesgo de recurrencia. Además, los pacientes debían presentar estado funcional 0 ó 1 de acuerdo al ECOG y esperanza de vida ≥ 6 meses. Se permitió un ECOG de 2 en pacientes no candidatos a QT neoadyuvante con cisplatino. El estudio incluyó pacientes, independientemente del estado de PD-L1. Previo a la aleatorización se determinó por inmunohistoquímica el nivel de expresión de PD-L1 (≥ 1%, < 1%, indeterminado) por un laboratorio central.

Los pacientes debían tener evidencia patológica de carcinoma urotelial con alto riesgo de recurrencia, descrito como:

1) Haber recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino: cualquier ypT2-ypT4a o ypT0/x-ypT4a/ypN+.
2) No haber recibido quimioterapia neoadyuvante con cisplatino: cualquier pT3-pT4a o pT0/x-pT4a/pN+ y no ser candidatos para recibir quimioterapia adyuvante con cisplatino o siendo candidatos a recibirla, fue rechazada por el paciente.

Se definió paciente no candidato a recibir QT con cisplatino presentar al menos uno de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (según la fórmula de Cockcroft-Gault), pérdida auditiva de grado ≥ 2, neuropatía periférica de grado ≥ 2, ECOG ≥ 2 o insuficiencia cardíaca de clase III-IV según la escala de la NYHA.

Los pacientes se estratificaron por el estado ganglionar patológico (N+ frente a N0/x con <10 ganglios extirpados frente a N0 con ≥ 10 ganglios extirpados); por la expresión de PD-L1 en células tumorales (≥ 1%, <1%, indeterminado) y por la administración de QT neoadyuvante con cisplatino (sí frente a no).

Los pacientes del brazo experimental recibieron 240 mg de nivolumab en una infusión intravenosa de 30 minutos cada 2 semanas y los pacientes del brazo control recibieron placebo como una infusión IV de 30 minutos cada dos semanas. El tratamiento continuó hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable con una duración máxima de 1 año de tratamiento.

Las variables coprimarias de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad, evaluada por el investigador en todos los pacientes aleatorizados (población ITT) y en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales. La variable secundaria clave fue la SG.

Se incluyeron 709 pacientes, 353 en el grupo de nivolumab y 356 en el grupo de placebo. De estos, 282 (39,8%) pacientes tenían PD-L1 ≥ 1%, 140 en el grupo de nivolumab y 142 en el de placebo. Los resultados que se describirán se centran en los 282 pacientes con expresión de PD-L1 ≥1%, objeto de la indicación autorizada.

Las características basales fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 34 a 92); 75,5% varones; 75,5% de raza blanca; 50,7% europeos, 60,6% con estado funcional ECOG de 0, 36,9% ECOG de 1 y un 2,5% ECOG de 2.

El 41,8% de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante con cisplatino, de los que un 38,3% presentaban estadio pT2-pT4a (12,8% estadio pT2, 19,5% estadio pT3·y el 6% estadio pT4a). De los pacientes que no habían recibido quimioterapia con cisplatino neoadyuvante (58,2%), el 55,7% presentaban estadio pT2-pT4a.

El primer IA preespecificado tanto en la población ITT como en los pacientes con expresión de PD-L1 ≥1%, se realizó con fecha de corte de datos de 27 de agosto de 2020, tras una mediana de seguimiento de 22,11 meses para el grupo de nivolumab y de 18,69 meses para el grupo de placebo y un seguimiento mínimo de 6,3 meses. Con el 39,3% de los eventos en el grupo de nivolumab y de 57% en el grupo placebo, la mediana de supervivencia libre de enfermedad evaluada por el investigador no se había alcanzado en el grupo de nivolumab (IC 95%: 21,19-NA) y fue de 8,41 meses (IC 95%: 5,59-21,19) en el grupo placebo con una HR de 0,55 (IC 98,72%: 0,35-0,85; p = 0,0005). También la supervivencia libre de enfermedad en la población ITT (variable coprimaria) fue favorable a nivolumab y estadísticamente significativa, mediana de 20,76 meses vs. 10,84 meses con nivolumab y placebo, respectivamente (HR=0,70; IC 98,22%: 0,55-0,90, p=0,0008).

Los datos de SG en el primer análisis eran aún inmaduros y no se alcanzó el límite preespecificado para la significación estadística. En 2026 se han publicado los resultados tras seguimiento a 5 años del estudio CheckMate 274. En la población total aleatorizada, la mediana de la SG fue de 75,0 meses (IC del 95%: 56,7 meses–no estimable [NE]) en el grupo tratado con nivolumab, frente a 50,1 meses (IC del 95%: 38,0–72,1 meses) en el grupo placebo (HR 0,83; IC del 95%: 0,67–1,02). En los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥1%, la mediana de la SG no se alcanzó en el grupo de nivolumab (IC del 95%: 70,0 meses–NE), mientras que fue de 59,4 meses (IC del 95%: 29,1 meses–NE) en el grupo placebo (HR 0,63; IC del 95%: 0,44–0,90). Sin embargo, el límite preespecificado de significación estadística no se alcanzó en el momento del análisis y el seguimiento de la SG permanece en curso (36).

En cuanto a la seguridad de nivolumab en pacientes con CVMI con expresión de PD-L1 ≥ 1% que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical, no se detectaron nuevos problemas de seguridad, si bien, el perfil de seguridad incluye una mayor proporción de SAE y EA ajustados por exposición por todas las causas y de cualquier grado en el brazo de nivolumab en comparación con el brazo de placebo, también parece ser menos tolerable, al observarse mayor número de retrasos de dosis y discontinuaciones del tratamiento por EA. No obstante, en general, el perfil de toxicidad es manejable y las diferencias entre el grupo de nivolumab y el grupo de placebo fueron generalmente pequeñas y no se identificaron problemas críticos de seguridad

La ESMO establece, en su guía publicada en 2021, que debido a la inconsistencia entre ensayos con los ICI en adyuvancia en CU y que hay incertidumbre de la relación de las variables SLE y SG con la inmunoterapia, es necesario esperar los resultados de la SG antes de poder recomendar este tratamiento como terapia estándar(1).Por su parte, la guía de SEOM, publicada en 2025, recomienda nivolumab adyuvante en pacientes en estadio T2-T4 y/o con ganglios positivos si han sido pretratados con QT neoadyuvante, o en pacientes en estadio T3-T4 y/o con ganglios positivos no tratados previamente con QT neoadyuvante si no son aptos para QT adyuvante basada en cisplatino(2).

Por su parte, la aplicación del formulario 1A de la escala ESMO-MCBS v2.0 en la subpoblación PD-L1 TPS≥1% del ensayo resulta en una puntuación A^{AT} (37). La anotación AT (toxicidad aguda) en este caso se debe a la discontinuación del tratamiento debido a EA relacionados con el mismo en un 12,8% vs 2,0% en el brazo comparador.

Se dispone de un metanálisis bayesiano en red (38) que incluye 12 ensayos clínicos fase III en pacientes con CVMI. Entre los tratamientos incluidos en el metanálisis se encontraban: cistectomía radical en solitario, QT neoadyuvante (cisplatino en monoterapia o en combinación), QT perioperatoria (regímenes gemcitabina + cisplatino y ddMVAC), QT adyuvante (regímenes gemcitabina + cisplatino y MVAC), inmunoterapia adyuvante con inhibidores de PD-1/PD-L1, (nivolumab y pembrolizumab) y regímenes perioperatorios que combinan QT e inmunoterapia (durvalumab + gemcitabina + cisplatino seguido de durvalumab tras la cirugía). La variable principal analizada fue la SG.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG entre durvalumab perioperatorio y cirugía seguida de QT a la progresión de la enfermedad (HR=0,370; IC 95%: 0,144-0,913) así como frente a la cistectomía en solitario (HR=0,603; IC 95%: 0,352-0,997). También se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor de nivolumab entre nivolumab adyuvante y QT neoadyuvante seguida de cirugía (HR=0,541; IC 95%: 0,327-0,883), frente a la cirugía seguida de QT adyuvante (HR= 0,341; IC 95%: 0,148-0,737), frente a cirugía seguida de QT a la progresión de la enfermedad (HR=0,267; IC 95%: 0,100-0,669) y frente a cirugía sola (HR= 0,433; IC 95%: 0,245-0,743). Por último, se

detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor del esquema ddMVAC entre el tratamiento con ddMVAC neoadyuvante seguido de cirugía y la cirugía seguida de QT a la progresión de la enfermedad (HR= 0,389; IC 95%: 0,150-0,998). En el resto de las comparaciones realizadas (p. ej., entre durvalumab perioperatorio y nivolumab adyuvante), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Se realizó una clasificación según el área bajo la curva acumulada de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). El ranking del metanálisis en red utilizando las puntuaciones SUCRA indicó que la combinación de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y nivolumab adyuvante tuvo la mayor probabilidad de ser la estrategia de tratamiento más eficaz (SUCRA 99%). Le siguieron la quimioterapia neoadyuvante más durvalumab seguida de cirugía y durvalumab adyuvante (SUCRA 82%) y la quimioterapia neoadyuvante con ddMVAC (SUCRA 78%).

Entre las limitaciones del metanálisis se encuentran la heterogeneidad temporal entre ensayos (ya que el periodo entre ellos es de casi 30 años y en este lapso de tiempo han cambiado tanto los tratamientos disponibles como los criterios de estadificación, introduciendo sesgos importantes), que la variable principal utilizada en los ensayos no ha sido homogénea (en los estudios más antiguos se utilizó SG, y en los más recientes, variables subrogadas como la SLE), la falta de comparaciones directas en la mayor parte de los casos, el tiempo de seguimiento relativamente corto, al menos a fecha de realización del metanálisis, en los ensayos más recientes, que sólo se tuvo en cuenta la SG y no otras variables de eficacia o seguridad a la hora de realizar las comparaciones, y que las clasificaciones SUCRA no tienen en cuenta las diferencias en la magnitud del efecto y que no son capaces de tener en cuenta la posibilidad de que las diferencias se deban al azar(39).

Conclusión

Durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) resecable.

En el ensayo NIAGARA, durvalumab perioperatorio alcanzó superioridad estadísticamente significativa frente a la quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y gemcitabina en cuanto a supervivencia libre de evento, una de las variables duales. En concreto, en el análisis intermedio 2, el HR fue de 0,68 (IC 95%: 0,558, 0,817; valor bilateral <0,0001), y la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo experimental vs. 46,1 (IC95%: 32,2-NA) meses para el brazo comparador. Sin embargo, no se alcanzó superioridad estadísticamente significativa frente a cisplatino + gemcitabina en cuanto a la otra variable dual, la tasa de RPC. Por su parte, a fecha del análisis intermedio 2, se alcanzó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a SG: el HR fue de 0,75 (IC 95%: 0,594, 0,934; valor bilateral 0,0106 favorable a durvalumab), con medianas de SG no alcanzadas en ambos brazos de tratamiento.

La adición de durvalumab al régimen neoadyuvante con gemcitabina y cisplatino en el brazo experimental no resultó en un incremento de EA de grado ≥3 ni cistectomías no realizadas o pospuestas. Como era esperable, el mantenimiento con durvalumab en el brazo experimental se manifestó con una mayor toxicidad (tasas más elevadas de EA, SAE, EA de grado 3-4, AESI y EAIM) durante el periodo adyuvante, dado que los pacientes del brazo control no recibieron ningún tratamiento en esta fase.

Entre las principales limitaciones a la hora de extrapolar los resultados del ensayo NIAGARA a la población diana en nuestro entorno se encuentran la proporción reducida de pacientes con enfermedad en estadio T2, la menor mediana de edad y la escasa representación de pacientes mayores de 75 años y el buen estado funcional de los pacientes incluidos en el ensayo. Asimismo, una importante limitación a la hora de trasladar estos resultados a la práctica clínica habitual es que el propio diseño del ensayo no permite conocer el peso de la contribución de durvalumab a cada una de las fases de tratamiento. Es necesario contar con evidencia que permita conocer si los beneficios de durvalumab en esta indicación se deben a su administración neoadyuvante, adyuvante, o a la combinación de ambas. La falta de

evidencia en este sentido dificulta considerablemente el posicionamiento de las distintas estrategias de tratamiento disponibles en esta indicación. Asimismo, se desconoce la eficacia y seguridad de la combinación perioperatoria durvalumab + ddMVAC, pues no se incluyó como brazo comparador en el ensayo pivotal.

Dados los resultados del ensayo NIAGARA, se puede concluir que durvalumab, en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical supone una mejora terapéutica frente a la quimioterapia de combinación basada en gemcitabina y cisplatino en neoadyuvancia en el tratamiento de adultos con CVMI resecable en cuanto a SLE y SG, con un perfil de seguridad aceptable, y por tanto supone una opción preferente frente a la misma; si bien, al no ser posible conocer el peso de la contribución de durvalumab a cada una de las fases de tratamiento, sólo se puede plantear como un esquema que incluya ambas fases, neoadyuvancia más adyuvancia.

En cuanto a otras opciones de tratamiento disponibles en esta indicación, el uso del esquema ddMVAC en nuestro entorno ha sido desplazado en gran medida de la práctica clínica por la aparición de nuevas estrategias de tratamiento con mejores datos de eficacia, mientras que para la quimioterapia basada en cisplatino + gemcitabina en adyuvancia (en pacientes que no hubieran recibido quimioterapia en neoadyuvancia), continúa existiendo gran incertidumbre, y por tanto actualmente esta estrategia podría ser menos preferente respecto al resto de opciones. En el caso de nivolumab adyuvante, sólo se dispone de evidencia e indicación en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% en células tumorales y alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical del CVMI. No se dispone de comparaciones directas frente al esquema ddMVAC, ni frente a nivolumab en adyuvancia en esta indicación, y las comparaciones indirectas disponibles presentan limitaciones metodológicas muy importantes que prácticamente invalidan su uso.

Con la evidencia disponible, estas estrategias suponen opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo, si bien durvalumab perioperatorio es la única opción que ha demostrado beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo en términos de SG.

Para la elección entre los distintos agentes disponibles se podrán tener en cuenta, una vez consideradas las diferencias en las indicaciones autorizadas y la evidencia disponible para cada una de ellas, factores como las ventajas y desventajas de la terapia neoadyuvante o adyuvante, las expectativas clínicas de realización y éxito del tratamiento quirúrgico, el estado funcional y la edad del paciente, las terapias recibidas previamente (especialmente si se han recibido en el entorno neoadyuvante), el perfil de eventos adversos esperable, otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes, y las preferencias del paciente, entre otros.

Grupo de expertos

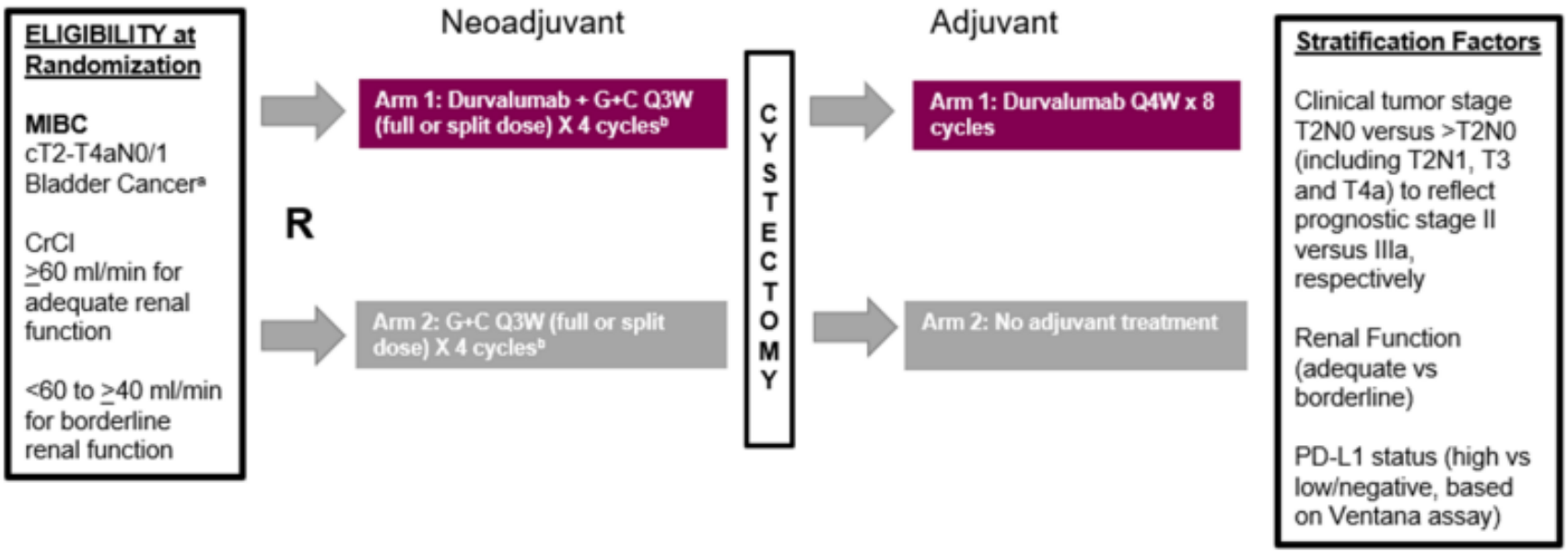
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

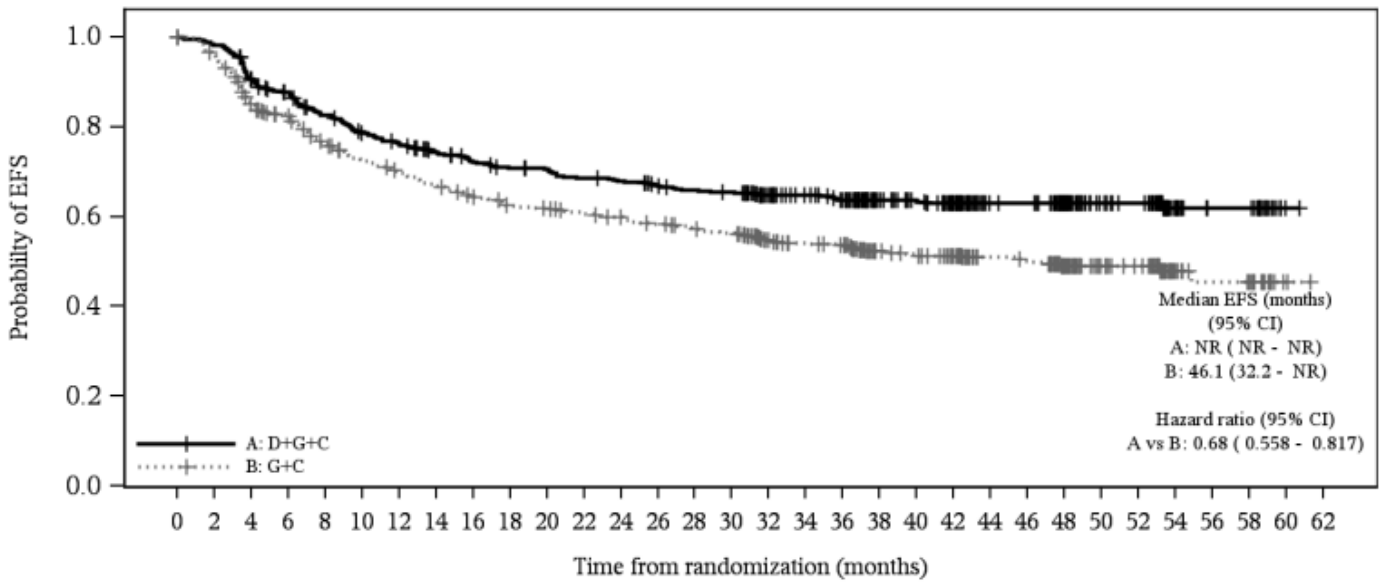
Anexo

Figura A1. Esquema del ensayo NIAGARA



[a] Enrollment of patients with T2N0 disease was limited to approximately 40% of the targeted global population (for both treatment arms).
[b] Patients with borderline renal function received split-dose G+C and were limited to up to 20% of the targeted global population.
R = Randomization.

Figura A2. Gráfica Kaplan Meier de SLE (IA-2)



	Number of patients at risk	Number of randomized patients/ number of events
A:	533 519 475 454 424 401 386 370 356 348 344 335 330 321 315 312 282 269 255 214 202 180 141 140 115 86 81 32 20 20 1 0	533/187
B:	530 498 437 416 381 358 343 328 313 300 296 288 281 273 264 259 228 219 214 177 172 159 132 129 94 69 62 24 18 16 2 0	530/246

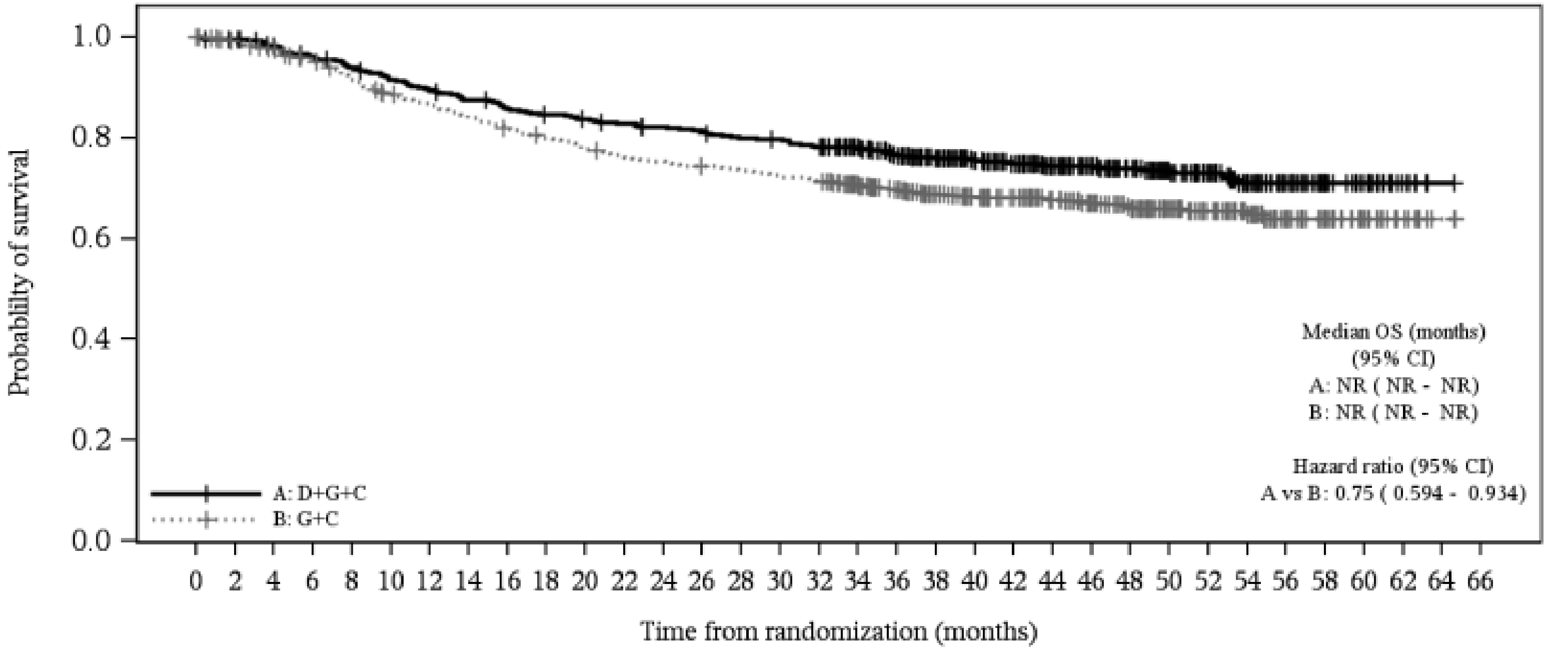
For a definition of EFS, see Table 6. Median EFS calculated using the Kaplan-Meier technique.

Hazard ratio based on stratified Cox PH model; the stratification factors are tumor stage (T2N0 vs > T2N0), renal function (adequate vs borderline) and PD-L1 status (high vs low/negative) per IVRS, with ties handled by the Efron approach.

A hazard ratio < 1 favors D + G+C to be associated with a longer EFS than G+C.

DCO: 29 April 2024

Figura A2. Gráfica Kaplan Meier de Supervivencia global (IA-2)



Number of patients at risk

																																			Number of randomized patients/ number of events
A:	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0	533/136
B:	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0	530/169

For a definition of OS, see Table 6. Median OS calculated using the Kaplan-Meier technique.

HR based on stratified Cox PH model; the stratification factors were tumor stage (T2N0 vs > T2N0), renal function (adequate vs borderline) and PD-L1 status (high vs low/negative) per IVRS, with ties handled by the Efron approach.

A hazard ratio < 1 favors D + G+C to be associated with a longer OS than G+C.

DCO: 29 April 2024

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	**Durvalumab + QT (tto. Neoadyuvante) + durvalumab (tto adyuvante)**(22) **PERIOPERATORIO**	**Nivolumab** (18) ***ADYUVANTE***	**Cisplatino + gemcitabina**(40,41) ***NEOADYUVANTE*** **[o ADYUVANTE (en pacientes que no hayan recibido QT neoadyuvante)]**	**Metotrexato + vinblastina + (doxorubicina= adriamicina) + cisplatino en dosis densas (ddMVAC)**(40–44) **PERIOPERATORIO**
Presentación	Durvalumab: concentrado para solución para perfusión 120 mg/2,4ml, 500 mg/10ml	Concentrado para solución para perfusión 40 mg/4ml, 100 mg/10ml	Cisplatino: concentrado para solución para perfusión 1 mg/ml Gemcitabina: concentrado para solución para perfusión 200 mg/5,3 ml, 1000mg/26,3 ml, 2000 mg/52,6 ml	Metotrexato: solución inyectable 50 mg/2ml, 500 mg/20 ml Vinblastina: polvo para solución inyectable 10 mg Doxorubicina: concentrado para solución para perfusión 10 mg/2ml, 20mg/10ml, 50mg/25ml, 100 mg/50 ml, 200mg/100ml; polvo para solución inyectable 50 mg
Posología	1500 mg en combinación con quimioterapia Q3W durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg Q4W en monoterapia hasta 8 ciclos después de la cirugía. Los pacientes con CVMI con un peso corporal ≤30 kg deben recibir una dosis de durvalumab basada en el peso de 20 mg/kg. Duración del tratamiento: durante la fase neoadyuvante, se administrará durvalumab hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable; y durante la fase adyuvante, hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos después de la cirugía.	240 mg cada 2 semanas (Q2W) durante 30 minutos o 480 mg Q4W durante 60 minutos Duración del tratamiento: máximo 1 año	Cisplatino: 70 mg/m² el día 1 de ciclo Q3W en pacientes con función renal adecuada (ClCr ≥ 60 mL/min), o 35 mg/m² los días 1 y 8 de ciclo Q3W en pacientes con función renal límite (ClCr ≥ 40 mL/min y < 60 mL/min). Gemcitabina: 1000 mg/m² ² los días 1 y 8 de ciclo Q3W. Duración del tratamiento: 3-4 ciclos	Metotrexato: 30 mg/m² el día 1 de ciclo Q2W Vinblastina: 3 mg/m² el día 2 de ciclo Q2W Doxorubicina:30 mg/m² el día 2 de ciclo Q2W Cisplatino: 70 mg/m² el día 2 de ciclo Q2W Duración del tratamiento: 4-6 ciclos(2)
Indicación aprobada en FT o no	Durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) resecable.	Tratamiento **ADYUVANTE:** Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%, con alto riesgo de	No. Indicados en carcinoma de vejiga metastásico o avanzado	Metotrexato: indicación autorizada en combinación con cisplatino y vinblastina, con o sin doxorubicina, en cáncer de vejiga para las formas invasivas y avanzadas

		recurrencia después de someterse a resección radical del CUMI		
Eventos adversos	**Muy frecuentes:** anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, neuropatía periférica, tos/tos productiva, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, aspartato aminotransferasa elevada o alanina aminotransferasa elevada, erupción, alopecia, prurito, artralgia, pirexia, fatiga **Frecuentes:** neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones dentales y de los tejidos blandos de la boca, neutropenia febril, hipertiroidismo, neumonitis, disfonía, estomatitis, colitis, hepatitis, dermatitis, mialgia, creatinina en sangre elevada, disuria, reacción asociada a la perfusión	**Muy frecuentes:** anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, neuropatía periférica, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, dolor musculoesquelético, fatiga, pirexia, edema, hipocalcemia, elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, hiponatremia, elevación de la amilasa y lipasa, hipomagnesemia, hipopotasemia, elevación de la creatinina, hiperpotasemia. **Frecuentes:** neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia.	**Muy frecuentes:** Náuseas, vómitos, elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina, proteinuria, hematuria, nefrotoxicidad, ototoxicidad, anemia, leucopenia, trombocitopenia **Frecuentes:** Disnea, erupción cutánea tipo alérgico, prurito, neuropatía periférica, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, reacciones en el lugar de inyección, alteración de pruebas hepáticas	**Muy frecuentes:** leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, alopecia, estomatitis, mucositis, nefrotoxicidad, otoxicidad **Frecuentes:** Diarrea, anorexia, fatiga, rash cutáneo, cardiotoxicidad (alteraciones ECG, taquicardia), infecciones, fiebre, estreñimiento, neuropatía periférica, dolor abdominal, hipomagnesemia, hipocalcemia

Conveniencia	Administración por perfusión IV en hospital de día (60 min), Q3W o Q4W según la fase de tratamiento. QT: ver cisplatino + gemcitabina	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 o 60 min según la dosis), Q2W o Q4W. Se debe confirmar la expresión tumoral de PD-L1 mediante producto sanitario para diagnóstico in vitro con marcado CE. Si no se dispone de un diagnóstico in vitro con marcado CE, se debe utilizar una prueba validada alternativa.	Administración por perfusión IV en hospital de día (cisplatino días 1 o días 1 y 8 de ciclo, q3W, según la densidad de dosis, gemcitabina días 1 o días 1 y 8 de ciclo, q3W). Duración de la perfusión: Cisplatino: 60 min, pero junto con la pre y postmedicación, hasta 6 a 8 horas. Gemcitabina: 30 min	Administración por perfusión IV en hospital de día Cisplatino: 60 min, pero junto con la pre y postmedicación, hasta 6 a 8 horas. Resto de medicamentos: administración menos prolongada
Otras características diferenciales	Para pacientes que hayan presentado reacciones a la perfusión de grado 1 o 2, se puede considerar dar premedicación para la profilaxis de reacciones a la perfusión posteriores Cisplatino: requiere pre y posthidratación y tratamiento antiemético	No requiere premedicación (salvo en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas).	Cisplatino: requiere pre y posthidratación y tratamiento antiemético Cisplatino: contraindicado en pacientes con disfunción real **(**ClCr< 60 ml/min**),** deshidratación, deterioro auditivo, neuropatía causada por cisplatino. TRATAMIENTO ADYUVANTE: SEOM lo recomienda en pacientes que no hayan recibido QT neoadyuvante previa (por tanto, no como esquema perioperatorio)(2), mientras que ESMO establece que es controvertido y que se prefiere la QT neoadyuvante(1).	Cisplatino: requiere pre y posthidratación y tratamiento antiemético Adriamicina: asociada con cardiomiopatía, dosis acumulada dependiente. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5 µmol/l), en alcoholismo, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), inmunodeficiencia, infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH, estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida y vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados. Debido a su perfil de EA y/o a interacciones de tipo farmacocinético, se debe vigilar estrechamente el uso concomitante de metotrexato con numerosos medicamentos (ver FT). Doxorubicina: contraindicado en alteración hepática grave, insuficiencia miocárdica grave, infarto miocárdico reciente, arritmias graves.

Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación.

Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo NIAGARA.

	Durvalumab perioperatorio (N=533)	Gemcitabina + cisplatino neoadyuvante (N=530)
Variable dual: SLE (IA-2)		
Nº de acontecimientos (%)	187 (35,1%)	246 (46,6%)
Mediana de seguimiento (meses)	34,7	27,7
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	46,1 (32,2, NE)
HR (IC 95%)	0,68 (0,558-0,817)	
Valor de p	<0,0001	
Variable dual: RPC según revisión patológica central (Análisis final)		
Nº de acontecimientos (%)	180 (33,8%)	137 (25,8%)
Odds ratio (IC 95%)	1,49 (1,138-1,958)	
Valor de p	0,0038 (NS)	
Supervivencia global (IA-2)		
Nº de acontecimientos (%)	136 (25,5%)	169 (31,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
HR (IC 95%)	0,75 (0,594-0,934)	
Valor de p	0,0106	
Supervivencia libre de metástasis (IA-2)		
Nº de acontecimientos (%)	152 (28,5%)	201 (37,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (48,0, NE)
HR (IC 95%)	0,67 (0,541-0,826)	
Valor de p	0,0002	

Referencias

1. 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☆. Ann Oncol. 2022 Mar 1;33(3):244–58.
2. Puente J, Rodríguez-Vida A, Sevillano E, Estévez SV, Fernández CÁ, Chirivella I, et al. SEOM–SOGUG clinical guideline for urothelial cancer (2025). Clin Transl Oncol [Internet]. 2025 Sep 17; Available from: https://doi.org/10.1007/s12094-025-04045-2
3. van der Heijden A, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf
4. Al-Ahmadie H, Lin O, Reuter VE. Pathology and cytology of tumors of the urinary tract. In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 295–316.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer (Version 2.2025). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
6. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017;24(10):730–4.
7. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC, et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. BJU Int. 2014 Nov;114(5):719–26.
8. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):234–41.
9. Poza del Val M, Martínez-Rodríguez RH, Amón-Sesmero JH, Poza del Val M, Martínez-Rodríguez RH, Amón-Sesmero JH. Inmunoterapia en Cáncer Vesical. Presente y Futuro. Rev Mex Urol [Internet]. 2020 Dec;80(6). Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2007-40852020000600006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
11. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: https://gco.iarc.who.int/today
12. Cancer of the Urinary Bladder - Cancer Stat Facts. SEER [Internet]. Cancer of the Urinary Bladder - Cancer Stat Facts. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html
13. Faraj SF, Munari E, Guner G, Taube J, Anders R, Hicks J, et al. Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma. Urology. 2015 Mar;85(3):703.e1-6.
14. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA. 2011 Aug 17;306(7):737–45.
15. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2006 Jul;15(7):1348–54.
16. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer. 2006 Aug 1;107(3):506–13.
17. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Jun 10;29(17):2432–8.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Opdivo (nivolumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf
19. Nuijens ST, van Hoogstraten LMC, Terpstra NB, Beeren I, Vrieling A, Wijnen EM, et al. The impact of treatment for muscle-invasive bladder cancer on health-related quality of life. Bju Int. 2025 Oct;136(4):657–68.
20. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla L. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. Indian J Psychol Med. 2018;40(3):232–8.
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Imfinzi (durvalumab) (Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0073) (EMA/196723/2025) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf

22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Imfinzi (durvalumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

23. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 2024(391):1773–86.

24. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Bladder Cancer: Recommendations From the Society for Immunotherapy of Cancer and the International Bladder Cancer Group | Journal of Clinical Oncology [Internet]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.00307

25. Sternberg CN, Squires P, Song Y, Wu A, Gao Y, Kataria RS, et al. Evaluation of Event-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer Following Neoadjuvant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Ther. 2025 Nov 4;

26. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. N Engl J Med. 2003 Aug 28;349(9):859–66.

27. Lee T, MacDonald L, Lawen T, Kamat AM. Optimizing cystectomy outcomes in muscle-invasive bladder cancer: what's new in 2025? Expert Rev Anticancer Ther. 2025 Oct;25(10):1181–93.

28. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Jun 2;384(22):2102–14.

29. John JB, Varughese MA, Cooper N, Wong K, Hounsome L, Treece S, et al. Treatment Allocation and Survival in Patients Diagnosed with Nonmetastatic Muscle-invasive Bladder Cancer: An Analysis of a National Patient Cohort in England. Eur Urol Focus. 2021 Mar 1;7(2):359–65.

30. Luraghi P, Perrone V, Castelletti D, Losi S, Risi M, Mazzoni S, et al. Treatment Pathway and Clinical Outcomes of the Population with Muscle-invasive Bladder Cancer in Italy: A Real-world Analysis with Administrative Databases. Adv Ther [Internet]. 2025 Nov 29; Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-025-03420-3

31. AstraZeneca. A Phase IIIb, Open-label, Single-arm, Global Study of Perioperative Durvalumab With Neoadjuvant ddMVAC or Gem/Cis in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (NIAGARA-2) [Internet]. clinicaltrials.gov; Report No.: NCT06960577. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06960577

32. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Ann Oncol. 2025 Aug 1;36(8):866–908.

33. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Durvalumab in combination with gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant treatment, followed by durvalumab as monotherapy adjuvant treatment after radical cystectomy, for the treatment of adults with resectable muscle invasive bladder cancer [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=498

34. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Feb 1;25(2):255–64.

35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2023. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) como tratamiento adyuvante en carcinoma urotelial músculo invasivo con alto riesgo de recurrencia. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-153-Opdivo-nivolumab-carcinoma-urotelial.pdf

36. Galsky MD, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebret T, Shariat SF, Park SH, Agerbaek M, Jha G, Stenner F, Ye D, Giudici F, Connors J, Gupta S, Chhibber A, Zhang J, Bajorin DF, Witjes JA. Adjuvant nivolumab versus placebo for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: 5-year efficacy and ctDNA results from CheckMate 274. Ann Oncol. 2026 Jan;37(1):69-78. doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.139. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41110694.

37. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab for adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression ≥1%, who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=324

38. Petrelli F, Dottorini L, Ghidini A, Ceresoli F, Taglialatela D, Parsani G, et al. Comparison of adjuvant and neoadjuvant therapies for muscle invasive bladder cancer: A network meta-analysis. Urol Oncol. 2025 Sep 10;S1078-1439(25)00333-3.

39. Mbuagbaw L, Rochwerg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. Syst Rev. 2017 Apr 12;6(1):79.

40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Cisplatino 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html

41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Doxorrubicina concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75345/FichaTecnica_75345.html

42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Metotrexato solución inyectable [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62121/FT_62121.html

43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Vinblastina polvo para solución inyectable [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT_37275.html

44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Farmiblastina (doxorubicina) polvo para solución inyectable [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56172/FT_56172.html