

Enfortumab vedotina en carcinoma urotelial

▼PADCEV® (Astellas Pharma)

Carlos Fernández MorianoEditor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Enfortumab vedotina (EV) es un nuevo fármaco conjugado compuesto por dos subunidades activas: enfortumab, un anticuerpo monoclonal humano altamente afín y selectivo frente a nectina-4, que se enlaza –mediante un conector escindible– con una molécula del potente agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE). Así, el fármaco se dirige y ejerce su actividad antitumoral específicamente contra aquellas células que expresen nectina-4 en su superficie, por lo cual el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia y por vía intravenosa de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

Su aprobación se ha sustentado en los resultados de un ensayo pivotal de fase 3 todavía en marcha y considerado de adecuado diseño –multinacional, multicéntrico, abierto, controlado con comparador activo (quimioterapia) y de grupos paralelos–, cuya variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). El tratamiento con EV se asoció, en un análisis intermedio, con un incremento de la SG de aproximadamente 4 meses respecto al grupo control (12,9 vs. 9,0 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 30 % frente a quimioterapia. Esta mejora en la supervivencia fue consistente en la mayoría de subgrupos analizados (edad, número de líneas previas de tratamiento o presencia/ausencia de metástasis hepáticas), aunque existen incertidumbres respecto a su eficacia en mujeres. En cualquier caso, EV es el primer fármaco que demuestra una mejora de la SG en pacientes refractarios a platino e inmunoterapia, por lo que el beneficio aportado puede considerarse clínicamente relevante.

Fernández Moriano C. Enfortumab vedotina (▼Padcev®) en carcinoma urotelial. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(473): 510-518

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos disponibles se refieren a una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 meses y revelan un importante perfil toxicológico del fármaco, si bien la proporción de eventos adversos (92-94 %) y eventos graves (50-51 %) fue similar a la observada en el grupo control, aunque de distinta naturaleza. Entre las reacciones adversas más frecuentes con EV destacan alopecia (48 %), fatiga (47 %), apetito disminuido (45 %) y neuropatía sensitiva periférica (39 %), mientras que, entre los de mayor severidad, sobresalen la erupción cutánea (7 %), fatiga y neutropenia (6 % ambas). Este perfil toxicológico es clínicamente aceptable y manejable (con ajustes posológicos) en su contexto terapéutico, aunque aún requiere mejor caracterización a largo plazo.

En definitiva, pese a que EV es un inmunoconjugado conceptualmente similar a otros ya disponibles, como polatuzumab vedotina, el fármaco se dirige a una diana nueva –nectina-4–, con una alta selectividad frente a células del carcinoma urotelial, inaugurando una ruta terapéutica en su indicación. Es el primer fármaco que ha probado mejorar la supervivencia frente a quimioterapia en pacientes con tumores avanzados o metastásicos pretratados tras 1 o 2 líneas, por lo que puede considerarse como la alternativa de elección en un contexto de escasas alternativas. En cualquier caso, no es un tratamiento curativo, requiere frecuentes visitas al hospital y por ahora solo se empleará en pacientes refractarios a quimioterapia e inmunoterapia, por lo que no parece que vaya a constituir un avance disruptivo en el tratamiento del carcinoma urotelial.

Aspectos fisiopatológicos

Se designa como **cáncer urotelial** aquel que surge en las estructuras orgánicas recubiertas por el epitelio de las vías urinarias (urotelio o epitelio de transición) y que comprenden las regiones de los cálices renales, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la parte proximal de la uretra. De manera más específica, el **carcinoma urotelial del epitelio transicional** o carcinoma de células de transición (CCT) representa la histología más común de los tumores vesicales, hasta el punto de que el 90 % de los tumores uroteliales se originan a nivel de la vejiga¹, un 8 % a nivel de la pelvis renal y el 2 % restante en uréter o uretra.

El carcinoma de la vejiga urinaria o cáncer vesical es el tumor más frecuente de la vía urinaria y el 6º más frecuente de todas las neoplasias, con una prevalencia 4 veces superior en hombres que en mujeres (aunque estas suelen debutar en estadios más avanzados de la enfermedad) que lo sitúa como el 4º tumor con mayor incidencia en varones y el 9º en mujeres de los países occidentales. Las últimas estimaciones epidemiológicas apuntan a que anualmente se diagnostican más de 570 000 casos de cáncer vesical en todo el mundo, con una prevalencia a 5 años superior a 1 720 000; en España, en 2024, se esperan casi 22 100 nuevos casos, hasta el 83 % en hombres, y se cree que en torno a 150 000 personas viven con la enfermedad (SEOM, 2024).

El diagnóstico de los carcinomas vesicales, que se confirma³ por biopsia tras sospecha en una ecografía vesical o una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste y/o resección transuretral, se da habitualmente en pacientes de edad avanzada: raramente es diagnosticado en perso-

nas menores de 40 años, siendo la mediana de edad al diagnóstico de unos 69 años, aunque es menor en pacientes fumadores en ambos sexos. Pese a que la gran mayoría de los pacientes no fallecen inicialmente por la enfermedad, experimentarán múltiples recurrencias durante su vida, por lo que en algunos grupos de edad el carcinoma vesical es el 2º tumor con mayor prevalencia. Con una tasa ajustada de incidencia a nivel global de 9,5 nuevos casos por cada 100 000 habitantes en hombres y 2,4/100 000 en mujeres, nuestro país tiene una de las mayores tasas de incidencia (casi 21 casos/100 000 habitantes/año) y de mortalidad por cáncer de vejiga: en 2024 se esperan 8600 muertes por esta causa, la 5ª causa de muerte por cáncer.

Según se ha sugerido, el tabaco se ha identificado como el principal **factor de riesgo**, responsable del 50 % de los casos de tumores vesicales. Entre otros factores con menor impacto, la asociación entre carcinógenos químicos en el lugar de trabajo y el carcinoma vesical fue descrita hace más de un siglo, pudiéndose destacar, entre los trabajos con mayor riesgo, las industrias textiles, eléctricas y metalúrgica, así como la manipulación de plásticos o productos químicos. La presencia de cistitis crónicas, pacientes con infecciones urinarias de repetición o procesos inflamatorios crónicos tienen también un mayor riesgo de desarrollar carcinoma vesical, especialmente de histología escamosa. Además de la yatrogenia³, se sabe que hay factores genéticos que predisponen al carcinoma vesical, pues diversos estudios han observado una asociación familiar de este tipo tumoral, detectando alteraciones que pueden promover tanto su inicio como su progresión,

si bien todavía ninguna ha sido validada para la toma de decisiones.

Las características que mejor definen al cáncer urotelial son su alta tasa de **recurrencia** (en un mismo paciente es habitual tener que resecar en múltiples ocasiones tumores uroteliales superficiales antes de desarrollar enfermedad infiltrante) y su **multifocalidad**, con la aparición de tumores sincrónicos a lo largo de la vía urinaria. De hecho, se estima que en torno al 40 % de los tumores del aparato urinario superior han presentado historia previa de tumor de vejiga y en el 17 % de los casos coexisten ambos tumores, de vejiga y de aparato urinario superior.

Habitualmente, el cáncer de vejiga debuta con una **clínica** intermitente de hematuria y síndrome miccional de disuria, urgencia y aumento de la frecuencia urinaria; también puede presentarse sintomatología obstructiva si el tumor se encuentra en la uretra prostática o próximo al cuello vesical. El problema principal es que este tipo de cáncer comparte síntomas con patologías benignas como son una infección del tracto urinario, prostatitis o cólicos nefríticos, lo cual puede llevar a un retraso en el diagnóstico de estos pacientes, especialmente en mujeres (explicaría la aparición de estadios más avanzados en población femenina).

El principal **factor pronóstico** del carcinoma urotelial es el **estadio tumoral**. El 90 % de los casos se detectan en estadios precoces como enfermedad localizada, de los cuales hasta un 75 % son tumores que están confinados a la mucosa o tejido submucoso sin infiltrar al músculo (se llaman cánceres de vejiga no músculo invasivos o NMIBC, por sus siglas en inglés);

1 Hay un pequeño porcentaje de tumores de vejiga que no son de origen urotelial, tales como los de células escamosas y los mesenquimales neuroendocrinos.

2 En ocasiones se hace necesario un examen endoscópico de la vejiga, cistoscopia, o de la vía urinaria superior, ureterorenoscopia, combinada con citología.

3 Determinadas intervenciones médicas han sido asociadas al aumento de la incidencia del cáncer urotelial, como la radioterapia, el tratamiento con ciclofosfamida y determinados analgésicos o antidiabéticos.

estos pacientes no van a fallecer de la enfermedad, pero van a presentar una alta tasa de recurrencia. El otro 25 % son tumores que sí invaden la capa muscular o más allá (se llaman músculo invasivos o MIBC, por sus siglas en inglés). Además, se estima que un 10 % de los pacientes recién diagnosticados presentan enfermedad metastásica, la cual también la desarrollarán hasta la mitad de los que de inicio presentan un tumor primario MIBC localizado. Los tumores localmente avanzados pueden dar dolor a nivel del flanco por obstrucción del uréter o a nivel pélvico por infiltración de las estructuras perivesicales, mientras que los pacientes con enfermedad metastásica pueden desarrollar clínica en función de su localización, como puede ser dolor óseo, o un cuadro constitucional de astenia, anorexia y pérdida de peso.

En cualquier caso, los pacientes con enfermedad avanzada van a tener una supervivencia limitada por el beneficio del tratamiento sistémico. Junto al estadio tumoral, otros factores que condicionan el pronóstico son: i) el subtipo histológico, dado que los tumores uroteliales tienen una mejor respuesta a los tratamientos sistémicos y una menor tasa de recurrencia que los no uroteliales; ii) el grado tumoral, que determina una mayor agresividad de la enfermedad cuanto mayor sea el grado histológico; iii) el estado de salud general, ya que los pacientes con mal estado tendrán más escaso beneficio con los tratamientos sistémicos y menor supervivencia; y iv) la localización metastásica, porque algunas como la afectación visceral –sobre todo, la hepática– es un factor predictivo de mala respuesta a los tratamientos sistémicos (Alonso *et al.*, 2016).

El **tratamiento** de los **carcinomas uroteliales de vejiga localizados** se basa en los resultados de la biopsia, que permiten discernir la histología, el grado y la profundidad de la invasión, diferenciando entre tumores NMIBC / MIBC y de bajo / alto grado, así como categorizarlos por riesgo (en el caso de los NMIBC, de bajo, intermedio o alto). El objetivo del abordaje de la enfermedad localizada no infiltrante es conseguir una resección completa del tumor por vía endoscópica y después aplicar terapias locales que disminuyan su riesgo de recurrencia, mientras que en los casos de enfermedad localizada músculo-infiltrante, el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia basada en platino ha conseguido una mayor tasa de resecabilidad y retraso en la recaída y, en consecuencia, mayor supervivencia en comparación con la cirugía sola.

En líneas generales, la intervención quirúrgica en pacientes con tumores no infiltrantes consiste en extirpar el tumor *mediante cistoscopia o resección transuretral* (RTU) y, posteriormente, valorar la administración de tratamiento complementario con inmunoterapia o quimioterapia; en pacientes de alto riesgo, se puede contemplar una nueva resección antes o después del tratamiento intravesical. Para tumores músculo-infiltrantes, el tratamiento quirúrgico estándar es la cistectomía radical (extirpación de la vejiga) con linfadenectomía pélvica (extirpación de ≥ 10 ganglios).

Sin embargo, a pesar de la cirugía, un 50 % de los pacientes en estadios II y hasta un 75 % de los pacientes en estadios III recaerán y fallecerán a consecuencia de la enfermedad, lo que ha llevado a que, en el contexto

de la enfermedad potencialmente curable, se investiguen otras estrategias terapéuticas –como la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante– con el fin de reducir el porcentaje de recaídas y la mortalidad del carcinoma urotelial. Otro aspecto a tener en cuenta son las secuelas no despreciables de la resección quirúrgica (morbimortalidad y secuelas estéticas y funcionales), que ha promovido el desarrollo de *protocolos de preservación vesical*⁴ basados en cirugías menos radicales, quimioterapia y radioterapia. El tratamiento sistémico se lleva a cabo mediante instilaciones intravesicales –tras RTU y a través de sonda vesical– de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o mitomicina C, según criterios de riesgo, con el objetivo de reducir la probabilidad de recurrencia o progresión a una enfermedad músculo-infiltrante.

Por otro lado, en pacientes con **carcinoma vesical irreseccable o metastásico** el tratamiento buscará conseguir una mejor calidad de vida mediante el control sintomático, así como la prolongación de la supervivencia. Hoy en día, el cáncer infiltrante de vejiga se considera una enfermedad sistémica desde el inicio, ya que más de la mitad de los casos presentan metástasis al diagnóstico o durante su evolución. Se ha investigado la quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de disminuir el volumen tumoral, atacar las posibles micrometástasis de inicio e intentar aumentar la supervivencia, y se recomienda en pacientes con estadios en que al menos está invadida por el tumor la capa muscular de la vejiga. Sea como fuere, la enfermedad tumoral metastásica se considera todavía incurable, con una esperanza de vida estimada que varía de acuerdo a los factores pronósticos previamente citados.

4 En pacientes que buscan una alternativa a la cistectomía radical, en situaciones paliativas o en aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a una cirugía por comorbilidades no relacionadas con el tumor (cardíacas, respiratorias, etc.) puede plantearse un tratamiento de preservación vesical, combinando una RTU inicial exhaustiva seguida de radioterapia y quimioterapia simultáneas con cistectomía de rescate para los pacientes con resto tumoral o recidiva posterior. Normalmente se en esa segunda fase se plantea un tratamiento combinado de radioquimioterapia hasta una dosis total de 40 Gy con posterior evaluación, recomendándose alguno de los esquemas de quimioterapia siguientes: cisplatino + 5-fluorouracilo, cisplatino + paclitaxel o 5-fluorouracilo + paclitaxel.

En el abordaje del **carcinoma urotelial metastásico** conviene tener presente que no se disponía hasta hace poco de marcadores que orientaran la selección de la mejor secuencia terapéutica. El tratamiento estándar tanto en primera como en segunda línea o en terapias de mantenimiento consiste en esquemas antineoplásicos a base de **derivados de platino** (o vinflunina) e **inhibidores del eje PD-1/PD-L1**.

En el tratamiento quimioterápico se plantean diferentes esquemas con combinaciones basadas en platino (cisplatino/carboplatino), frente a las que suelen ser tumores con elevada sensibilidad, aunque con un beneficio inicial tras el que frecuentemente acontecen recaídas. En enfermedad metastásica, así como en tratamiento adyuvante y neoadyuvante, suele preferirse el esquema CG (cisplatino 70 mg/m² día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días), pudiéndose también valorar el uso de otros esquemas como: MPVAC (metotrexato 30 mg/m² día 1 + cisplatino 70 mg/m² día 2 + daunorubicina 30 mg/m² día 2 + vinblastina 3 mg/m² día 2 cada 14 días), CGP (cisplatino 70 mg/m² día 1 + paclitaxel 80 mg/m² días 1 y 8 + gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días) y carboplatino⁵ AUC 5-6 día 1 + gemcitabina (1000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días). Como alternativa de segunda línea y siguientes puede plantearse vinflunina (320 mg/m² cada 21 días).

Entre los inhibidores del eje PD-1/PD-L1, también llamados inhibidores de los puntos de control inmunitario, con indicación en carcinoma urotelial se dispone de anticuerpos monoclonales que actúan sobre el receptor de muerte programada PD-1 (*programmed death 1*), como nivolumab o pem-

brolizumab, o bien sobre el ligando de dicho PD-1, conocido como PD-L1, como atezolizumab o avelumab. El desarrollo clínico de estos fármacos se hizo en entornos clínicos distintos: pembrolizumab y atezolizumab han tenido un mayor desarrollo en segundas líneas tras fracaso de derivados de platino, si bien nivolumab o avelumab no progresaron a estudios aleatorizados en este ámbito clínico; esto ha determinado que, por ejemplo, que avelumab no se haya incorporado de manera rutinaria a la segunda línea de tratamiento (como rescate tras fracaso terapéutico), sino solo en terapias de mantenimiento tras beneficio con quimioterapia en primera línea.

El receptor de muerte programada PD-1 está presente en la superficie de los linfocitos T y sobre él actúan sus ligandos naturales (PD-L1 y PD-L2), regulando negativamente la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmunitaria de estas células. PD-L1 y PD-L2, por su parte, se expresan en diversos tipos de células tumorales (así como en las células presentadoras de antígenos, APC) y su unión al receptor PD-1 provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, la inhibición del receptor PD-1 potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control del cáncer, comprendiéndose que la inducción y el mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PD-L limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las altera-

ciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por las células tumorales, facilitando la progresión del cáncer.

Grosso modo, los fármacos antitumorales que actúan por esta vía son anticuerpos monoclonales humanizados de tipo IgG que se unen selectivamente y con alta afinidad bien a PD-1 o bien a PD-L1 e impiden la interacción entre ambas moléculas (y de PD-1 con PD-L2), potenciando así las respuestas de células T, incluidos las antitumorales.

En definitiva, en el contexto de carcinoma urotelial de vejiga localmente avanzado o metastásico, la elección del primer tratamiento de primera línea vendrá condicionada por la capacidad, o no, del paciente para tolerar la quimioterapia basada en platino. Cuando se considera una primera línea de tratamiento con un esquema de derivados de platino (dependiendo de la capacidad de los pacientes para tolerarlo), en quienes alcanzan estabilización de su enfermedad o respuesta –parcial o completa– favorable, la opción preferente será iniciar mantenimiento con inmunoterapia. La inmunoterapia ha mostrado mejores resultados, y sobre todo, una mejor tolerancia que la quimioterapia en segunda línea, pero solo un bajo porcentaje de pacientes logran con ella una respuesta duradera. Con estos tratamientos, actualmente las medianas de supervivencia para el cáncer urotelial avanzado o metastásico se sitúan entre los 9-16 meses, por lo que se hace patente la necesidad de tratamientos que mejoren la supervivencia (Nadal *et al.*, 2019).

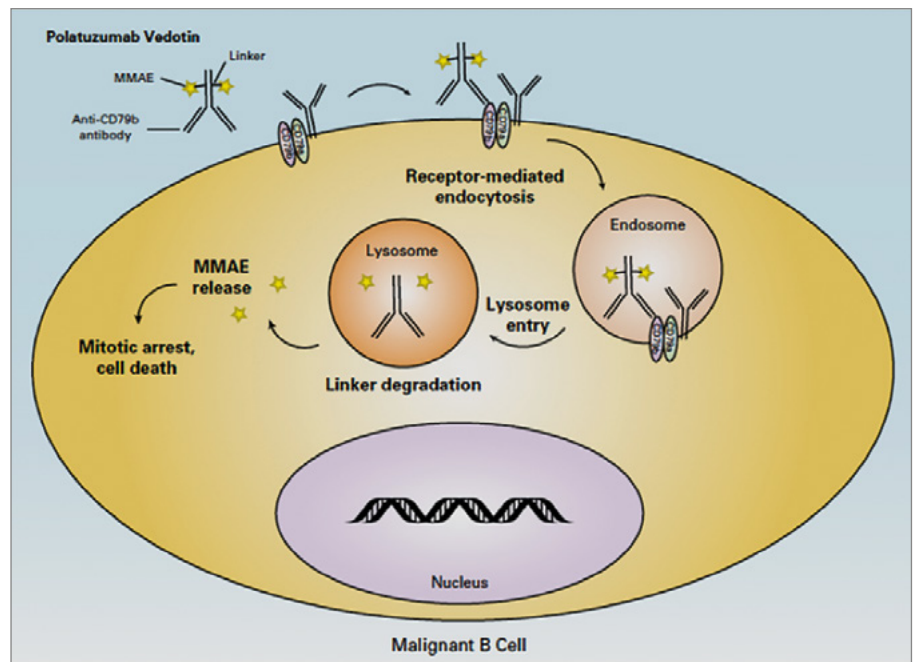
5 Se valorará el uso de carboplatino en pacientes no candidatos a cisplatino (con mal estado funcional, insuficiencia renal, trastornos auditivos, neuropatía periférica o fallo cardíaco moderados o graves), que pueden representar hasta el 30-50 % de los pacientes.

Acción y mecanismo

Enfortumab vedotina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por dos subunidades activas: enfortumab, un anticuerpo monoclonal humano altamente afín y selectivo frente a nectina-4, que se enlaza –mediante un conector escindible– con una molécula del potente agente antimitótico monometil auristatina E (MMAE). Así, el fármaco se dirige y ejerce su actividad antitumoral específicamente contra aquellas células que expresen nectina-4 en su superficie, por lo cual el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia y por vía intravenosa (perfusión lenta) de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia basada en platino y un inhibidor de PD-1 o de PD-L1.

La molécula nectina-4 es uno de los cuatro miembros de una familia de moléculas transmembrana de adhesión célula-célula, las nectinas-1-4, que se expresan en la superficie celular e interactúan de manera homófila y heterófila⁶ con proteínas en la superficie de las células adyacentes. La nectina-4 se sobreexpresa en la superficie de las células tumorales del carcinoma urotelial, en las que contribuye al crecimiento y la proliferación celular. Los hallazgos de estudios preclínicos han sugerido que el fármaco conjugado actúa por unión con alta afinidad del anticuerpo a las células que expresan esa proteína⁷, con posterior internalización del complejo fármaco-

Figura 1. Representación esquemática del mecanismo de acción de polatuzumab vedotina. Tomada de (Shingleton *et al.*, 2020).



co-nectina-4 y liberación de MMAE tras escisión proteolítica en el citoplasma celular. La molécula de MMAE altera la red de microtúbulos en el interior celular, lo que induce la detención del ciclo en la fase G2/M y la muerte celular por apoptosis. Además, se ha descrito que la MMAE liberada en las células diana puede difundir a las células cercanas con baja expresión de nectina 4, lo que provoca una muerte celular citotóxica (AEMPS, 2022).

Pese a que la fracción de anticuerpo es capaz de mediar la citotoxicidad y

la fagocitosis celular dependientes de anticuerpos, se considera que ambas actividades no contribuyen significativamente al mecanismo de acción de enfortumab vedotina. Su mecanismo de acción es, pues, muy parecido al descrito para polatuzumab vedotina (Figura 1), otro fármaco conjugado anticuerpo-molécula citotóxica que se aprobó y se comercializa para el tratamiento en combinación con rituximab y agentes quimioterápicos de adultos con linfoma difuso de células B grandes (Fernández-Moriano, 2020).

Aspectos moleculares

Según se ha indicado, enfortumab vedotina es un fármaco compuesto por la conjugación de un anticuerpo y de una molécula pequeña con actividad citotóxica. La fracción “enfor-

tumab” consiste en un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo G1 kappa, totalmente humanizado y de carácter recombinante (se produce en células de ovario de hámster

chino), que se dirige frente al dominio extracelular V de la nectina-4 y presenta un único sitio de N-glicosilación en un residuo de asparagina en posición 297 de la cadena pesada.

⁶ Esto quiere decir que interactúan unas nectinas con otras nectinas (interacción homófila), pero también se produce la interacción entre nectinas y otras proteínas distintas (interacción heterófila).

⁷ La afinidad del fármaco por la nectina-4 humana (expresada en modelos celulares de cánceres humanos) viene definida por una Kd de 0,39 nmol/l; en cambio, estudios in vitro han probado que no se une a las nectinas 1-3. Además, en una línea celular derivada de carcinoma de mama que expresaba endógenamente la nectina-4, el fármaco mostró una interesante potencia antiproliferativa con un valor de IC50 de 0,28 nM.

Dicho anticuerpo está covalentemente unido a través de un conector formado por un dipéptido y un grupo maleimido (maleimidocaproil-valina-citrulina-p-aminobenciloxi-

carbonil), unido por enlaces tioéter escindibles por proteasa con la molécula pequeña sintética monometilauristatina E, la cual contiene 12 estereocentros. El fármaco conjugado

tiene una ratio molar promedio de 4 moléculas de compuesto citotóxico por cada anticuerpo, resultando en una mezcla heterogénea de isoformas conjugadas activas.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de enfortumab vedotina (en adelante, EV) en su indicación y pauta⁸ aprobadas han sido investigadas fundamentalmente en un ensayo pivotal aleatorizado de fase 3, de diseño multinacional y multicéntrico (191 centros de 19 países), abierto, controlado con comparador activo y de grupos paralelos.

El citado estudio **EV-301**, aún en marcha, ha enrolado a un total de 608 pacientes con cáncer urotelial –con diferenciación escamosa o de otro tipo y originado en vejiga, pelvis renal, uréter o uretra– localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor de PD-1 o PD-L1, quienes fueron asignados al azar (1:1) con estratificación según estado funcional, región geográfica y presencia de metástasis hepáticas, a recibir por vía intravenosa bien EV (n= 301; 296 recibieron tratamiento) o bien un tratamiento de quimioterapia elegido por el investigador entre paclitaxel, docetaxel o vinflunina (n= 307; tratados 291); los tratamientos se mantuvieron hasta fin de beneficio clínico o aparición de toxicidad inaceptable. El objetivo principal del estudio fue la mejora en la supervivencia global (en adelante, SG), mientras que como variables secundarias se consideraron la supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios RECIST v1.1, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y su duración, así como la calidad de vida o la tolerabilidad del tratamiento.

Para ser elegibles, los pacientes debían tener buen estado funcional (puntuación ECOG de 0 o 1), haber recaído durante o posteriormente al tratamiento con un anti-PD-1 o anti-PD-L1, aunque ese tratamiento no hubiera sido el último, y también tener antecedente de uso en el último año de un derivado de platino en adyuvancia o neoadyuvancia. Por el contrario, se excluyeron aquellos candidatos que tenían metástasis en sistema nervioso central, neuropatía sensitiva o motora moderada-grave, ciertas infecciones virales (por ejemplo, VIH o hepatitis), diabetes mellitus no controlada o úlceras corneales.

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los brazos del estudio. Destacan, entre otras, las siguientes: la edad media fue de 68 años (rango 30-88), la mayoría fueron hombres (77 %), de raza blanca (52 %) o asiáticos (33 %), todos con buen estado funcional (ECOG 0 en el 40 % y ECOG 1 en el 60 % restante) y más de la mitad (54 %) con un pasado de tabaquismo. Asimismo, una amplia mayoría presentaba enfermedad metastásica (95 %; 80 % de pacientes metástasis viscerales, incluyendo un 31 % en el hígado), de histología urotelial o de células transicionales (76 %) y habían recibido 1 o 2 líneas previas (87 % vs. 13 % con ≥ 3 líneas previas), con similar uso de los anti-PD-1 (52 %) y de los anti-PD-L1 (47 %); entre los pacientes del brazo comparador hubo

una distribución balanceada de los tratamientos recibidos (38 % docetaxel, 36 % paclitaxel y 25 % vinflunina).

Los resultados de eficacia del ensayo pivotal divulgados hasta la fecha, correspondientes a un primer análisis intermedio⁹ tras una mediana de seguimiento de 11 meses, ponen de manifiesto una mejora estadísticamente significativa con EV en la variable principal: la mediana de SG aumentó hasta 12,88 meses (IC_{95%} 10,6-15,2) frente a los 8,97 meses (IC_{95%} 8,1-10,7) del grupo control, lo que supone una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa del 30 % respecto al uso de quimioterapia (HR: 0,70; IC_{95%} 0,6-0,9; p= 0,0014). A los 12 meses, estaban vivos el 52 % de los pacientes del grupo de EV frente al 39 % de los incluidos en el grupo control (Powles *et al.*, 2021). De modo interesante, la mejora en la SG con el nuevo fármaco es consistente en la mayoría de subgrupos analizados (a excepción del sexo femenino, en que hay incertidumbres y requiere mayor investigación), con independencia de factores como edad, tratamientos previos o la presencia/ausencia de metástasis hepáticas.

Tales resultados se confirman en el análisis final (tras 444 eventos de muerte), aún no publicado en revistas científicas, que revela una mediana de SG de 12,9 meses en el brazo de EV y de 8,9 en el control, manteniéndose esa reducción del 30 % en el riesgo de muerte y una tasa de supervivencia

8 Se hará una perfusión intravenosa de enfortumab vedotina a la dosis de 1,25 mg/kg de peso durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, repitiéndose los ciclos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de progresión se realizó por pruebas de imagen cada 9 semanas desde la primera dosis.

9 El análisis intermedio se realizó cuando se habían confirmado un 65 % del total de los 439 eventos de muerte estimados para el análisis final, esto es, 134 fallecimientos en el brazo del fármaco experimental (nivel de censura del 45 %) y 167 (54 %) en el brazo control.

a 1 año de más del 51 % con el nuevo fármaco (vs. 39 % con quimioterapia) (AEMPS, 2023).

Los principales hallazgos de las variables secundarias vienen a respaldar la superior eficacia de EV sobre quimioterapia en el contexto de tumores uroteliales en estadios avanzados y pretratados, destacando los siguientes:

- La mediana de SLP aumentó significativamente hasta 5,5 meses (IC_{95%} 5,3-5,8) en el brazo del nuevo fármaco, frente a los 3,7 meses (IC_{95%} 3,5-3,9) en el brazo control; o sea, se constató una reducción del 38 % en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad (HR: 0,62; IC_{95%} 0,51-0,75; p < 0,00001).
- La tasa de respuesta global en el grupo de EV duplicó (40,6 %; IC_{95%} 34,9-46,5) a la observada en el brazo control (17,9 %; IC_{95%} 13,7-22,8; p < 0,001), si bien la mayoría de las respuestas eran parciales (36 % vs. 15 %); solo se dieron respuestas completas en el 5 % de los pacientes tratados con EV y en el 2,7 % de los que recibieron quimioterapia. En cualquier caso, se controló la enfermedad –conjunto de respuestas completas, respuestas parciales y enfermedad estable– en una proporción de pacientes significativamente mayor en el grupo de EV (72 % vs. 53 % en el grupo control).

- Sin embargo, se debe tener presente que la duración de la respuesta (en aquellos pacientes en que se dio) fue menor con EV que con quimioterapia (medianas de 7,4 y 8,1 meses, respectivamente).

Por otra parte, la **seguridad** del nuevo fármaco parece adecuadamente caracterizada por datos de hasta 680 pacientes que recibieron la posología aprobada de EV en su desarrollo clínico, con una mediana de exposición de casi 5 meses. Los datos más robustos proceden del estudio pivotal, en que la incidencia de eventos adversos relacionada con el tratamiento fue elevada, pero similar en ambos grupos (94 % con EV vs. 92 % con quimioterapia), también con una alta y comparable frecuencia de eventos graves (51 % vs. 50 %), de lo que se deduce que el perfil toxicológico es importante.

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (≥ 30 %) con el nuevo fármaco fueron: alopecia (48 %), fatiga (47 %), apetito disminuido (45 %), neuropatía sensitiva periférica (39 %), diarrea (38 %), náuseas (36 %), prurito (33 %) y trastornos del gusto (30 %). Entre las de mayor severidad (grado ≥ 3) sobresalen la erupción cutánea (7 %), fatiga (6 %) y disminución del recuento de neutrófilos (6 %), que difieren de las más comúnmente reportadas con la quimioterapia, que son sobre todo

citopenias (neutropenia 13 %, anemia 8 %, leucopenia 7 % y neutropenia febril 6 %). La toxicidad del tratamiento con EV se tradujo en tasa importante de ajustes posológicos (reducciones de dosis en el 32 % de los pacientes e interrupciones en el 51 %), aunque supusieron la retirada en una proporción no tan alta de pacientes (9 % por causa de reacciones adversas). Se reportaron 10 muertes relacionadas con efectos adversos por el tratamiento, 7 en el grupo de EV y 3 en el grupo control.

La EMA ha considerado como eventos adversos de especial interés en relación con el uso del nuevo fármaco la neuropatía periférica (46 % vs. 31 % con quimioterapia, graves en el 3,7 % vs. 2,4 %, respectivamente), el más frecuentemente asociado con reducciones o interrupciones de dosis, y las reacciones dermatológicas¹⁰ (54 % vs. 26 % con quimioterapia, graves en el 5,4 % vs. 0,7 %, respectivamente). También se ha visto una mayor incidencia de hiperglucemia grave (7 % vs. 0,3 %). Aunque no se pueden extraer conclusiones por el escaso número de pacientes que desarrolla anticuerpos anti-fármaco (2,8 %), parece que la inmunogenicidad de EV no es una cuestión de preocupación en su balance beneficio-riesgo.

Aspectos innovadores

Enfortumab vedotina es un nuevo fármaco conjugado compuesto por dos subunidades activas: enfortumab, un anticuerpo monoclonal humano altamente afín y selectivo frente a la molécula de adhesión nectina-4, que se enlaza –mediante un conector escindible– con una molécula del potente agente antimetabólico monometil

auristatina E (MMAE). Así, el fármaco se dirige y une a las células que expresan nectina-4 en su superficie, como aquellas de los carcinomas uroteliales (donde esta molécula de adhesión contribuye a su crecimiento y proliferación), con posterior internalización del complejo fármaco-nectina-4 y liberación, tras escisión proteolítica en

el citoplasma celular, de MMAE, agente que altera la red de microtúbulos en el interior celular, induce la detención del ciclo y la muerte celular por apoptosis. La MMAE liberada preferentemente en las células diana puede también difundir a las células cercanas con baja expresión de nectina 4, provocando su muerte citotóxica.

¹⁰ La observación de toxicidad cutánea grave en un programa de uso expandido, aunque infrecuente en global, ha motivado la inclusión de recomendaciones específicas en ficha técnica relativas a la posibilidad de desarrollar un síndrome Stevens-Johnson o de necrólisis tóxica epidérmica, así como otras manifestaciones cutáneas potencialmente graves como intertrigo simétrico o exantema en flexuras.

La aprobación del medicamento para el tratamiento –en monoterapia y por perfusión intravenosa– de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico pretratados con al menos una quimioterapia basada en platino y un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 se ha sustentado en los resultados de un ensayo pivotal de fase 3 todavía en marcha y considerado de adecuado diseño –multicéntrico, abierto, controlado con comparador activo (quimioterapia) y de grupos paralelos–, cuya variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), la variable de eficacia más robusta en oncología.

El tratamiento con EV se asoció, en un análisis intermedio, con un incremento de la SG de aproximadamente 4 meses respecto al grupo control (12,9 vs. 9,0 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 30 % frente a quimioterapia. Esta mejora en la supervivencia fue consistente en la mayoría de subgrupos analizados (edad, número de líneas previas de tratamiento o presencia/ausencia de metástasis hepáticas), aunque existen incertidumbres que requieren de un análisis más exhaustivo respecto a la eficacia en mujeres. Un análisis final del estudio –aún no publicado en revistas científicas–, confirma los resultados de SG, estimándose que, al año, están vivos más de la mitad de los pacientes que reciben el nuevo fármaco (51 % vs. 39 % con quimioterapia).

Para comprender su posicionamiento, es preciso subrayar que, si bien algunos inmunoterápicos como pembrolizumab han demostrado mejoras en la SG como segunda línea en pacientes refractarios a la quimioterapia basada en platino, para aquellos que recaen tras esa segunda línea con inmunoterapia no hay un estándar de tratamiento que haya demostrado mejoras de supervivencia, por lo que el beneficio aportado por EV puede considerarse

clínicamente relevante. Además, los resultados de las variables secundarias han respaldado la superioridad de EV sobre quimioterapia en ese contexto, como un incremento de la mediana de SLP (aunque de menor magnitud, en el entorno de los 2 meses), una tasa de respuesta de más del doble (41 % vs. 18 %) o un control de la enfermedad en mayor proporción de pacientes (72 % vs. 53 %).

Desde el prisma de la seguridad, los datos disponibles fundamentalmente proceden del estudio pivotal, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 meses, y revelan un importante perfil toxicológico para EV, aunque la frecuencia de eventos adversos (92-94 %) y de aquellos graves (50-51 %) fue similar a la observada con quimioterapia. Entre los más incidentes con el nuevo comunes destacan: alopecia (48 %), fatiga (47 %), apetito disminuido (45 %), neuropatía sensitiva periférica (39 %), diarrea (38 %), náuseas (36 %), prurito (33 %) y trastornos del gusto (30 %); por su parte, entre los de intensidad elevada (grado ≥ 3), destacan la erupción cutánea (7 %) y fatiga y neutropenia (6 % ambas). En líneas generales, se considera que ese perfil toxicológico, diferente al de la quimioterapia, es aceptable en su contexto terapéutico y manejable clínicamente, pese a que hasta un 9 % de pacientes discontinúa el tratamiento por reacciones adversas, sobre todo, por neuropatía periférica. En cualquier caso, el corto periodo de seguimiento genera incertidumbres respecto a la seguridad a largo plazo; por ejemplo, su potencial carcinogénico, no descartable teniendo en cuenta su actividad como agente disruptor de microtúbulos (EMA, 2022).

En definitiva, si bien EV es un inmunocombinado conceptualmente similar a otros ya disponibles, como polatuzumab vedotina, el fármaco se dirige a una diana nueva –nectina-4–, con una

alta selectividad frente a células del carcinoma urotelial, inaugurando una ruta terapéutica en su indicación. Es el primer fármaco que ha demostrado una mejora de la supervivencia frente a quimioterapia en pacientes con tumores uroteliales avanzados o metastásicos pretratados tras 1 o 2 líneas de platino y/o inmunoterapia, por lo que puede considerarse como la alternativa de elección en tal contexto, escasas alternativas. No obstante, no es un tratamiento curativo, requiere frecuentes visitas al hospital (casi todas las semanas) y por ahora solo se empleará en pacientes refractarios a quimioterapia e inmunoterapia, por lo que no parece constituir un avance disruptivo en el tratamiento del carcinoma urotelial.

Valoración

Enfortumab vedotina

▼ **PADCEV®** (Astellas Pharma)

Grupo Terapéutico (ATC): L01FX13. OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y FÁRMACOS INMUNOCONJUGADOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento en monoterapia 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.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Polatuzumab vedotina	Polivy	Roche	2020

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Padcev® (enfortumab vedotina). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211615001/FT_1211615001.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de enfortumab vedotina (Padcev®) en el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente una quimioterapia con platino y un inhibidor del PD1/PD-L1. 2023. IPT-203/V1/21112023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-203-Enfortumab-vedotina-Padcev.pdf>.

Alonso Gordoa T, Gajate Borau P, Carrato Mena A. Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017; p. 345-80.

Cuellar Rodríguez S. Atezolizumab (Tecentriq®) en carcinoma urotelial y cáncer de pulmón no microcítico. Panorama Actual Med. 2017; 41(413): 431-7.

European Medicines Agency (EMA). Padcev®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/249357/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Polatuzumab vedotina (Polivy®) en linfoma difuso de células B grandes. Panorama Actual Med. 2020; 46(450): 64-73.

Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. Cancer Treat Rev 2019; 76: 10-21.

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021; 384(12): 1125-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807.

Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab Vedotin: Honing in on Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020; 38(2): 166-8.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf.