

INFORME DE EVALUACIÓN SEOM

1. TÍTULO

Informe de evaluación de enfortumab vedotina en su indicación para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia basada en platino y un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) o del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de enfortumab vedotina (Padcev™) en pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente tratamiento de quimioterapia basada en platino y un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

La dosis recomendada de enfortumab vedotina es de 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes ≥ 100 kg) administrado en infusión intravenosa de 30 minutos, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Enfortumab vedotina ha sido aprobado por FDA (aprobación acelerada en diciembre de 2019 y autorización regulada en julio de 2021) y por EMA tras el informe positivo de la CHMP el 16 de diciembre de 2021.

Padcev™ está incluido como opción terapéutica en diferentes guías internacionales como la EAU¹, NCCN² y ESMO³. En la última actualización de las guías ESMO 2021, se recomienda de forma generalizada el tratamiento con enfortumab vedotina en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y refractarios a inhibidores de PD-1/PD-L1, con un nivel de evidencia IA y una magnitud de beneficio clínico según la escala MCBS de 4.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Septiembre de 2022

4. INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico es una neoplasia incurable con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 6-7%. En España, se estiman un total de 22.295 nuevos casos al año en 2022, habiendo provocado 4.423 muertes a lo largo del año 2020⁴.

El tratamiento estándar de primera línea del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico se basa en el uso de esquemas de quimioterapia basada en platino^{5,6}. Los mejores resultados se obtienen con poliquimioterapia basada en cisplatino^{1,3,5,7-9}. Sin embargo, alrededor del 30-50% de los pacientes no son candidatos a recibir cisplatino, bien por su estado general o por comorbilidades (deterioro en la función renal, pérdida de audición, neuropatía periférica y/o insuficiencia cardíaca)^{1,7,8}. En estos pacientes se emplean esquemas basados en carboplatino. En los pacientes en los que se obtiene un beneficio clínico con el uso de terapias que contengan platinos (enfermedad estable o respuesta radiológica), las guías clínicas recomiendan el uso de inmunoterapia (avelumab) como tratamiento de mantenimiento^{2,3,7,8}. Por el contrario, en aquellos pacientes en los que la enfermedad progresa tras platino se recomienda el uso de inhibidores de PD-1/PD-L1 como segunda línea^{1-3,9}, con los cuales se obtienen tasas de respuesta de entre el 15-20%. Es decir, más del 70% de los pacientes que progresan a quimioterapia basada en platino y reciben inhibidores de PD-1/PD-L1 no consiguen alcanzar respuestas¹⁰⁻¹².

Actualmente existe una necesidad no cubierta de opciones de tratamiento para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que han progresado a una línea de quimioterapia basada en platino y a inhibidores de PD-1/PD-L1, ya que en este escenario no hay terapias consideradas estándar. La vinflunina, una de las opciones disponibles en algunos países, ha demostrado un limitado beneficio en supervivencia libre de progresión (3 vs 1,5 meses, HR 0,68; IC 95% 0,54-0,86), pero no en supervivencia global (HR 0,88; IC 95% 0,69-1,12)¹³. Otra de las opciones disponibles en estos pacientes son los taxanos (docetaxel o paclitaxel), los cuales no tienen una clara indicación aprobada ante la ausencia de ensayos clínicos y de que la evidencia en práctica clínica muestra resultados muy limitados (tasas de respuesta entre el 5-29%, con medianas de supervivencia global de 6,8 meses (IC 95% 5-8,6) y 8,3 meses (IC 95% 6,9-9,6) para docetaxel y paclitaxel respectivamente)^{6,14}. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de mejorar los resultados de supervivencia en este escenario, dada la ausencia de tratamientos eficaces.

Enfortumab vedotina (Padcev™) es el primer y hasta el momento, el único anticuerpo conjugado (ADC por sus siglas en inglés, antibody-drug conjugate) aprobado para carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. Es un fármaco dirigido frente a nectina-4, una proteína de adhesión que se encuentra ampliamente sobreexpresada en la superficie de las células tumorales del carcinoma urotelial^{15,16}. Está formado por un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 kappa específico para nectina-4, conjugado con un agente que interrumpe la formación de microtúbulos, la monometil auristatina E (MMAE), unido a través de un enlazador escindible por proteasas. Padcev™ se une a las células que expresan nectina-4, tras lo cual, el complejo ADC-nectina-4 se internaliza, y se produce la liberación de MMAE mediante división proteolítica. La liberación de MMAE provoca la muerte celular por apoptosis. Tras la apoptosis, las moléculas de MMAE se liberan y pueden ejercer su efecto en células circundantes con baja expresión de nectina-4^{16,17}. Cabe destacar que dados los altos niveles de expresión de nectina-4 en las células tumorales de carcinoma urotelial, así como la ausencia de relación entre la expresión de esta proteína y la respuesta, no es necesario seleccionar a los pacientes para el tratamiento con enfortumab vedotina^{18,19}.

5. EFICACIA

La eficacia de enfortumab vedotina (EV) se ha analizado en el ensayo clínico EV-301¹⁸, un estudio fase III, aleatorizado, internacional y multicéntrico, en el cual se comparaba EV frente al tratamiento de quimioterapia (QT) elegido por el investigador. La aleatorización se estratificó en base al estado funcional ECOG (0 vs 1), la región geográfica (Europa vs EE.UU. vs resto del mundo) y la presencia o ausencia de metástasis hepáticas al inicio del estudio. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico confirmado histológicamente. Se permitieron histologías de carcinoma urotelial con diferenciación escamosa o tipos celulares mixtos. Los pacientes debían presentar un estado funcional ECOG 0-1. Se debía confirmar progresión radiológica de la enfermedad o recaída de la misma durante o tras haber recibido un inhibidor de PD-1/PD-L1. Asimismo, debían haber recibido previamente un tratamiento de quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) para enfermedad avanzada. Se permitía la inclusión de pacientes tratados con platino en un contexto de adyuvancia o noeadyuvancia si la progresión acontecía durante los 12 meses siguientes a finalizar dicho tratamiento.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido más de 1 régimen de quimioterapia previo para carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. Tampoco fueron elegibles pacientes con polineuropatía periférica \geq grado 2, o aquellos con metástasis activas en sistema nervioso central, diabetes mal controlada o úlceras corneales/queratitis activas.

El objetivo principal del estudio fue analizar la supervivencia global y como objetivos secundarios se analizaron la supervivencia libre de progresión (evaluada por los investigadores), la tasa de respuestas objetivas (suma de respuestas completas y respuestas parciales), la tasa de control de enfermedad (suma de respuestas completas, respuestas parciales y enfermedad estable), la duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida (medida mediante los cuestionarios QLQ-C30, EQ-5D-5L).

Se incluyeron un total de 608 pacientes (procedentes de 191 centros en 19 países diferentes), 301 en la rama de enfortumab vedotina y 307 en la rama control de quimioterapia. Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre ambos grupos de tratamiento: mediana de edad de 68 años (rango 30-88) en las dos ramas, con mayor representación de varones (77,3%), como es habitual en el carcinoma urotelial. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 14,8 meses en el grupo de EV y 13,2 meses en el grupo de QT.

De los pacientes asignados a recibir quimioterapia, 117 recibieron docetaxel, 112 paclitaxel y 78 vinflunina.

Tras una mediana de seguimiento de 11,1 meses, la mediana de supervivencia global fue de 12,8 meses (IC 95% 10,58-15,21) en el grupo de enfortumab vedotina y de 8,9 meses (IC 95% 8,05-10,74) en el grupo de quimioterapia, con una hazard ratio (HR) de 0,70 (IC 95% 0,56-0,89; $p=0,001$). El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 12 meses fue del 51,2% (IC 95% 44,6-58,0) y 39,2% (IC 95% 32,6-45,6) para el grupos de enfortumab vedotina y quimioterapia, respectivamente. El beneficio en supervivencia global fue consistente en el análisis de subgrupos. En el análisis intermedio predeterminado, debido a la superioridad en supervivencia global observada en el brazo de enfortumab vedotina, el estudio se interrumpió.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (IC 95% 5,32-5,92) para EV y 3,7 meses (IC 95% 3,52-3,94) para QT, con una HR 0,62 (IC 95% 0,51-0,75; $p<0,001$). A los 12 meses, las tasas de supervivencia libre de progresión fueron del 21,7% y del 8,3% para el grupo de EV y QT, respectivamente. Las tasas de respuesta objetiva

confirmada fueron mayores en la rama de EV (40,6%; IC 95% 34,9-46,9) en comparación con quimioterapia (17,9%; IC 95% 13,7-22,8) ($p > 0,001$). Se consiguió control de la enfermedad (conjunto de respuestas completas, respuestas parciales y enfermedad estable) en el 71,9% (IC 95% 66,3-77,0) y el 53,4% (IC 95% 47,5-59,2) ($p < 0,001$) de los pacientes con EV y QT, respectivamente.

En la fecha de corte de datos, la mediana de duración del tratamiento fue de 5,0 meses (IC 95% 0,5-19,4) en el grupo de EV y 3,5 meses (IC 95% 0,2-15,0) en el grupo de QT.

En el estudio EV-301, se incluyeron dos cuestionarios de calidad de vida validados (QLQ-C30 y EQ-5D-5L). Los pacientes en la rama de EV mantuvieron su calidad de vida, con una mejoría del dolor clínicamente significativa en comparación con los pacientes que recibieron QT (OR 2,76; IC 95% 1,81-4,22). EV demostró mejoría en todos los dominios de funcionalidad y en la mayoría de las subescalas QLQ-C30 de síntomas. En general, los pacientes del brazo de QT presentaron mayor deterioro y variabilidad en su calidad de vida durante las primeras 12 semanas de tratamiento²⁰.

Variable	Enfortumab vedotina (N=288)	Quimioterapia (N=296)
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes, n (%)	117 (40,6)	53 (17,9)
IC 95%	34,9 – 46,9	13,7 – 22,8
Mejor respuesta, n (%)		
Respuesta completa	14 (4,9)	8 (2,7)
Respuesta parcial	103 (35,8)	45 (15,2)
Enfermedad estable	90 (31,3)	105 (35,5)
Progresión de la enfermedad	44 (15,3)	83 (28,0)
No evaluable	37 (12,8)	55 (18,6)
Tasa de control de la enfermedad		
Pacientes, n (%)	207 (71,9)	158 (53,9)
IC 95%	66,3 – 77,0	47,5 – 59,2
Tasa de sujetos sin progresión de la enfermedad ni muerte		
A los 6 meses, %	53,8	56,0
A los 12 meses, %	27,7	19,8

Existen también datos en vida real con enfortumab vedotina procedentes del estudio UNITE (Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences)²¹. Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva para evaluar la eficacia y tolerabilidad de enfortumab vedotina, incluyendo pacientes excluidos de los ensayos clínicos. La cohorte incluyó 260 pacientes tratados con EV en monoterapia. La mediana de edad fue de 71 años, la gran mayoría varones (79%). Un 20% de los pacientes tenían ECOG ≥ 2 . La duración media del tratamiento con enfortumab vedotina fue de 4,1 meses. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentaban alteraciones en FGFR3. La tasa de respuestas objetivas evaluadas por el investigador fue del 52%. La mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fue de 6,8 meses (IC 95% 5,6 -7,4) y 14,4 meses (IC 95% 11,8-16,9). Determinados subgrupos de pacientes, menos representados en los ensayos clínicos, incluyendo aquellos con tumores primarios del tracto urinario superior, metástasis hepáticas, politratados con >2 líneas previas y pacientes con comorbilidades

(neuropatía periférica o diabetes mellitus) presentaron altas tasas de respuesta con EV (todos ellos alrededor del 60%). En los pacientes con función renal disminuida (FG <30 mL/min) se objetivaron tasas de respuesta del 40%. Asimismo, en pacientes portadores de alteraciones en FGFR3, la tasa de respuesta fue del 57%.

Por lo tanto, los datos de esta cohorte retrospectiva en vida real son consistentes con los datos reportados por los ensayos clínicos prospectivos²¹ e incluso sugieren un posible beneficio en grupos de pacientes poco representados en los ensayos clínicos y muy prevalentes en la práctica clínica habitual, como son los pacientes con deterioro de la función renal.

6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad del estudio EV-301 se incluyeron 296 pacientes en la rama de EV y 291 pacientes en la rama de QT (98% y 94% del total de pacientes, respectivamente)¹⁸. La incidencia de eventos adversos (EA) y eventos adversos de grado ≥ 3 fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los EA más frecuentes en el grupo de EV fueron alopecia (47%), disminución de apetito (40,9%) y fatiga (36,1%), mientras que en el grupo de QT fueron la alopecia (37,8%), anemia (29,9%) y disminución de apetito (26,8%). La tasa de reducciones de tratamiento secundaria a EA fue similar en ambos grupos (32,4% y 27,5% para EV y QT, respectivamente)¹⁸.

Dentro de los eventos adversos de especial interés para EV destacan las reacciones cutáneas, la neuropatía periférica, y con menos frecuencia las alteraciones oculares o hiperglucemia. Las reacciones cutáneas aparecieron en el 43,9% de los pacientes de EV (grado ≥ 3 en el 14,5%) frente a un 9,6% en los pacientes con QT. El tiempo hasta el inicio de la erupción cutánea relacionada con el tratamiento fue de 0,427 meses (IC 95% 0,03-12,68) en el grupo de EV (N=139) y de 0,657 meses (IC 95% 0,07-9,56) en el grupo de QT (N=46).

La neuropatía periférica (principalmente neuropatía sensitiva) fue documentada en un 46,3% de los pacientes con EV frente a un 30,6% en el grupo de QT. El porcentaje de neuropatía periférica sensitiva grado 3 o superior fue del 3,7% y el 2,4% para las ramas de EV y QT, respectivamente. La neuropatía periférica sensitiva fue el EA relacionado con mayor porcentaje de reducciones de dosis (7,1%), interrupciones de tratamiento (15,5%) o discontinuación de tratamiento (2,4%).

Se documentaron un 2,4% de muertes relacionadas con eventos adversos en el grupo de EV (7 pacientes) y un 1% en el grupo de QT (3 pacientes).

	Enfortumab vedotina (N=296) n (%)	Quimioterapia (N=291) n (%)
Cualquier evento adverso	278 (93,9)	267 (91,8)
Eventos adversos ≥ 3	152 (51,4)	145 (49,8)
Reducción de dosis por EA	101 (32,4)	81 (27,5)
Retirada de tratamiento por EA	51 (17,2)	51 (17,5)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Enfortumab vedotina es el primer, y hasta el momento, el único tratamiento que ha demostrado en un estudio fase 3 prospectivo y randomizado beneficio en supervivencia global tras tratamiento con quimioterapia (platino) e inmunoterapia. Enfortumab vedotina produjo una reducción en el riesgo de muerte de un 30% en comparación con quimioterapia (HR 0,70; IC 95% 0,56-0,89; p=0,001). El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 12 meses fue del 51,5% (IC 95% 44,6-58,0) en el grupo de EV y del 39,2% (IC 95% 32,6-45,6) en el grupo de QT.

Enfortumab vedotina ha sido aprobado por FDA (autorización regulada en julio de 2021) y por EMA tras el informe positivo de la CHMP el 16 de diciembre de 2021.

En la última actualización de las guías ESMO 2021³, se recomienda de forma generalizada el tratamiento con enfortumab vedotina en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y refractarios a inhibidores de PD-1/PD-L1, con un nivel de evidencia IA y una magnitud de beneficio clínico según la escala MCBS de 4.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que progresan a un tratamiento de quimioterapia basada en platinos, se emplean inhibidores de PD-1/PD-L1 en segunda línea. La inmunoterapia también puede emplearse como terapia de mantenimiento en aquellos pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en los cuales se obtiene un beneficio clínico con platinos. Sin embargo, actualmente no existe un tratamiento estándar tras fracaso a ambos tratamientos. Por lo tanto, existe una necesidad no cubierta para estos pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que han progresado a platinos y a inhibidores de PD-1/PD-L1, ya que las opciones son limitadas y con escasa evidencia. Además, datos recientes de práctica clínica habitual ponen de manifiesto que tan solo el 29% de los pacientes con carcinoma urotelial reciben tratamientos de tercera línea^{22,23}, por lo que es necesario ampliar esa cobertura a un mayor número de pacientes.

Enfortumab vedotina es un anticuerpo conjugado dirigido contra la nectina-4, una proteína altamente sobreexpresada en las células de carcinoma urotelial, por lo que no necesita análisis de biomarcadores para su uso¹⁸. Es el primer y hasta el momento el único tratamiento que ha demostrado beneficio en supervivencia global tras quimioterapia basada en platinos e inhibidores de PD-1/PD-L1. Este aumento en supervivencia global (HR 0,70, p=0,001) es independiente de la quimioterapia seleccionada por el investigador (docetaxel, paclitaxel o viflunina)¹⁸. Esta mejoría, además, fue consistente en todos los objetivos secundarios del estudio, destacando una tasa de respuestas del 41% frente al 18% para QT¹⁸. Los pacientes con EV mantuvieron la calidad de vida, con una mejoría clínicamente significativa en el dolor²⁰. Enfortumab vedotina fue bien tolerado de forma general, con un perfil de seguridad manejable.

Los inhibidores de FGFR son otra posible opción en el manejo de este grupo de pacientes. Erdafitinib es un inhibidor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) aprobado por FDA para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico portadores de alteraciones en FGFR2/3 tras progresión a un tratamiento de quimioterapia basado en platino. La aprobación por FDA está basada en un ensayo clínico fase 2 (BCL2001)²⁴ en el cual erdafitinib demostró en la población previamente descrita una tasa de respuestas del 40%, principalmente en aquellos pacientes con mutaciones en FGFR3 (el porcentaje de respuesta en pacientes con fusiones FGFR2/3

fue inferior), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses (IC 95% 4,2-6,0) y una mediana de supervivencia global de 13,8 meses (IC 95% 9,8-no alcanzado). Aunque estos resultados son muy interesantes, se debe tener en cuenta que se trata de un ensayo fase 2 (el fase 3 [THOR study] se encuentra en marcha). Asimismo, aunque se permitía tratamiento previo con inmunoterapia, solamente el 22% de los pacientes incluidos la habían recibido y lo más importante, este tratamiento está dirigido a una población muy seleccionada, aquellos portadores de alteraciones en FGFR, presente en un esaso porcentaje de los pacientes con carcinoma urotelial (alrededor del 20%).

Se propone por tanto, en concordancia con otras guías clínicas internacionales como ESMO³ o NCCN², y ante la ausencia de otras alternativas terapéuticas eficaces, el uso de enfortumab vedotina en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico previamente tratados con platinos y con inmunoterapia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, et al: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5., 2022
2. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 2.2022).
3. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al: Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 33:244-258, 2022
4. Las cifras del cáncer en España 2022; Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ISBN:978-84-09-38029-9.
https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.
5. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al: Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 18:329-354, 2020
6. Gomez De Liano A, Duran I: The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. Ther Adv Urol 10:455-480, 2018
7. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 29:2432-8, 2011
8. Galsky MD, Pal SK, Lin SW, et al: Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. Bladder Cancer 4:227-238, 2018
9. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al: Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl 3:iii40-8, 2014
10. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 376:1015-1026, 2017
11. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al: Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 391:748-757, 2018
12. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:312-322, 2017
13. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al: Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing

regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 27:4454-61, 2009

14. Hepp Z, Shah S, Tan K, et al: Real-world outcomes in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving taxane monotherapy following platinum and anti-PD-1/L1 therapy. *Journal of Clinical Oncology* 38:6_suppl, 458., 2020

15. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al: Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res* 76:3003-13, 2016

16. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al: EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 38:1041-1049, 2020

17. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al: Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 37:2592-2600, 2019

18. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384:1125-1135, 2021

19. Takai Y, Ikeda W, Ogita H, et al: The immunoglobulin-like cell adhesion molecule nectin and its associated protein afadin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 24:309-42, 2008

20. Mamtani E, Rosenberg J, Powles T, et al: Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 39:1_suppl, 4539., 2021

21. Koshkin VS, Henderson N, James M, et al: Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: Analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer* 128:1194-1205, 2022

22. Hepp Z, Shah SN, Smoyer K, et al: Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic literature review and gap analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 27:240-255, 2021

23. Niegisch G, Retz M, Siener R, et al: Quality of life in patients with cisplatin-resistant urothelial cancer: Typical ailments and effect of paclitaxel-based salvage therapy. *Urol Oncol* 34:256 e15-21, 2016

24. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al: Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 381:338-348, 2019

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Janssen, Astellas, Roche, Sanofi, Bayer, IPSEN, Novartis, MSD, BMS, Merck.