

FICHA TÉCNICA

PADCEV
Enfortumab vedotina
20 mg y 30 mg
Polvo para concentrado para solución para perfusión

INFORMACIÓN IMPORTANTE: REACCIONES CUTÁNEAS SERIAS

- **PADCEV puede provocar reacciones adversas cutáneas graves y mortales, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que se produjeron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir más adelante.**
- **Controlar a los pacientes de cerca para detectar reacciones cutáneas.**
- **Interrumpir PADCEV de inmediato y considerar una consulta con especialistas en caso de sospecha de SJS o TEN o reacciones cutáneas graves.**
- **Suspender PADCEV en forma permanente en pacientes con SJS o TEN confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [*consultar Posología y administración, Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*].**

FORMULA:

Cada vial contiene:

Ingrediente activo: enfortumab vedotina 20 mg o 30 mg

Ingredientes inactivos: histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 20 y trehalosa dihidrato.

1 INDICACIONES Y USO

PADCEV combinado con el pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial metastásico (CUM) o localmente avanzado.

PADCEV como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CUM ó localmente avanzado que:

- hayan recibido previamente un inhibidor del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte celular programado 1 (PD-L1) y quimioterapia con platino, o
- no sean elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento previo.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

Cuando se administra combinado con el pembrolizumab, la dosis recomendada de PADCEV es de 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para pacientes de ≥ 100 kg), administrada como perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días hasta que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consulte la Ficha Técnica del pembrolizumab para obtener información sobre la dosis recomendada.

La dosis recomendada de PADCEV como monoterapia es 1.25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para los pacientes de ≥ 100 kg) administrada en una perfusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1 – Modificaciones de la dosis

Reacción adversa	Gravedad ¹	Modificación de la dosis ¹
Reacciones cutáneas [consultar recuadro de advertencias, Advertencias y Precauciones]	Para reacciones cutáneas de grado 2 persistentes o recurrentes	Considerar suspensión hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Reacciones cutáneas de grado 3	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Sospecha de SJS o TEN	Suspender de inmediato, consultar con un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es SJS/TEN, consultar reacciones cutáneas de grado 2-4.

	SJS o TEN confirmados; reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes	Suspender en forma permanente.
Hiperglucemia <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Glucemia >250 mg/dL	Suspender hasta que la glucemia elevada haya bajado hasta ≤ 250 mg/dL, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender en forma permanente.
Neuropatía periférica <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es la primera ocurrencia). En caso de recurrencia, suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis menos.
	Grado ≥ 3	Suspender en forma permanente.
Otra toxicidad no hematológica <i>[consultar Reacciones adversas]</i>	Grado 3	Suspender hasta el grado ≤ 1 , luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar la reducción de la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender en forma permanente.
Toxicidad hematológica <i>[consultar Reacciones adversas]</i>	Trombocitopenia de grado 3 o 2	Suspender hasta el grado \leq 1, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o considerar

		la reducción de la dosis a un nivel de dosis menos.
	Grado 4	Suspender hasta el grado ≤ 1 , y luego reducir la dosis en un nivel de dosis o suspender el tratamiento en forma permanente.

1. El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Tabla 2 - Pauta recomendada para la reducción de la dosis

	Nivel de dosis
Dosis inicial	1.25 mg/kg hasta 125 mg
Primera reducción de la dosis	1.0 mg/kg hasta 100 mg
Segunda reducción de la dosis	0.75 mg/kg hasta 75 mg
Tercera reducción de la dosis	0.5 mg/kg hasta 50 mg

Instrucciones para la preparación y la administración

- Administrar PADCEV únicamente como una perfusión intravenosa.
- PADCEV es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales correspondientes de manipulación y eliminación.

Antes de la administración, el vial de PADCEV se reconstituye con agua estéril para inyección. Luego, la solución reconstituida se diluye en una bolsa para perfusión intravenosa que contenga dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0.9% para inyección o solución de lactato de Ringer para inyección.

Reconstitución en un Vial de Dosis única

1. Seguir los procedimientos para la manipulación y eliminación apropiadas de medicamentos oncológicos.
2. Aplicar una técnica aséptica adecuada para la reconstitución y preparación de las soluciones a administrar.

3. Calcular la dosis recomendada sobre la base del peso del paciente para determinar la cantidad y la concentración (20 mg o 30 mg) de viales necesarios.
4. Reconstituir cada vial como se indica a continuación. De ser posible, el flujo de agua estéril para inyección debe dirigirse a las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado:
 - a. vial de 20 mg: agregar 2.3 mL de agua estéril para inyección para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
 - b. vial de 30 mg: agregar 3.3 mL de agua estéril para inyección, para obtener 10 mg/mL de PADCEV.
5. Girar lentamente cada vial hasta que el contenido se haya disuelto por completo. Permitir que el(los) vial(es) reconstituido(s) reposen durante al menos 1 minuto hasta que ya no haya burbujas. NO AGITAR EL VIAL. No exponer a la luz solar directa.
6. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido y estar libre de partículas visibles. Desechar todos los viales que tengan partículas visibles o decoloración.
7. Según la dosis calculada, agregar la solución reconstituida del (de los) vial(es) a la bolsa de perfusión de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no se lo(s) usa de inmediato, el(los) vial(es) pueden almacenarse por hasta 24 h refrigerados de 2 °C a 8 °C. NO CONGELAR. Desechar los viales no utilizados con solución reconstituida que se hayan excedido del tiempo de almacenamiento recomendado.

Dilución en la Bolsa de Perfusión

8. Retirar la dosis calculada de solución reconstituida del (de los) vial(es) y transferirla a una bolsa para perfusión.
9. Diluir PADCEV con dextrosa al 5% para inyección, cloruro de sodio al 0.9% para inyección o solución de lactato de Ringer para inyección. El tamaño de la bolsa de perfusión debe permitir que se agregue suficiente diluyente para obtener una concentración final de 0.3 mg/mL a 4 mg/mL de PADCEV.
10. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa con suavidad. NO AGITAR LA BOLSA. No exponer a la luz solar directa.

11. Inspeccionar visualmente la bolsa de perfusión para detectar partículas o decoloración antes del uso. La solución reconstituida debe ser transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo pálido y estar libre de partículas visibles. NO USAR la bolsa de perfusión si se observan partículas o decoloración.
12. Desechar el producto no utilizado que quede en los viales de dosis única.

Administración

13. Administrar inmediatamente la perfusión durante 30 minutos mediante una vía intravenosa.
14. Si la perfusión no se administra de inmediato, la bolsa de perfusión preparada no debe almacenarse por más de 16 horas a 2 °C a 8 °C. NO CONGELAR.

NO administrar PADCEV como pulso o bolo intravenoso.

NO mezclar PADCEV ni administrar como perfusión con otros medicamentos.

Datos Farmacéuticos

No coadministrar otros fármacos a través de la misma línea de perfusión.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 20 mg y 30 mg de enfortumab vedotina como polvo liofilizado de blanco a blancuzco en un vial de dosis única para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

NO administre el medicamento a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo ni a ninguno de los excipientes.

5 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Reacciones cutáneas

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas graves, incluidos casos mortales de SJS o TEN en pacientes tratados con PADCEV. Estos dos trastornos ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir después.

Se produjeron reacciones cutáneas (de todos los grados) en el 70 % de los 564 pacientes que recibieron PADCEV combinado con el pembrolizumab en

los ensayos clínicos. Cuando PADCEV se administró junto con el pembrolizumab, la incidencia de reacciones cutáneas, incluidos los eventos graves, fue mayor si se lo compara con la administración de PADCEV como monoterapia. La mayoría de las reacciones cutáneas que se produjeron con el tratamiento combinado fueron erupción maculopapular, erupción macular y erupción papular. Las reacciones cutáneas de grado 3 y 4 se produjeron en el 17 % de los pacientes (de grado 3 en el 16 % y de grado 4 en el 1 %). Estas fueron: erupción maculopapular, dermatitis ampollar, dermatitis, dermatitis exfoliativa, penfigoide, erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción papular. Se produjo una reacción adversa mortal de dermatitis bullosa en un paciente (0,2 %). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de las reacciones cutáneas graves fue de 1,7 meses (rango: de 0,1 a 17,2 meses). Reacciones cutáneas provocaron la interrupción de PADCEV en el 6 % de los pacientes [consultar Reacciones Adversas]. De los pacientes que tuvieron una reacción cutánea y presentaron datos sobre la resolución (N = 391), el 59 % tuvo una resolución completa y el 41 % tuvo reacciones cutáneas residuales en la última evaluación.

De los pacientes con reacciones cutáneas residuales en la última evaluación, el 27 % (43/159) tuvo reacciones cutáneas de grado ≥ 2 .

Se informaron reacciones cutáneas (de todos los grados) en el 58% de los 720 pacientes tratados con PADCEV como monoterapia en estudios clínicos. El 23% de esos pacientes presentó erupción maculopapular y 34% presentó prurito. Ocurrieron reacciones cutáneas de grado 3 y 4 en 14% de los pacientes, las que incluyeron erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa y eritrodisestesia palmoplantar. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0.6 meses (intervalo: 0.1 a 8 meses). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que causó la interrupción de la dosis que luego reiniciaron PADCEV (n = 75), el 24% de los pacientes que reinició con la misma dosis y el 24% de los pacientes que reinició con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas graves recurrentes.

Las reacciones cutáneas causaron la suspensión permanente de PADCEV en el 3,1% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas]. De los pacientes que tuvieron una reacción cutánea y presentaron datos sobre la resolución (N = 328), el 58 % tuvo una resolución completa y el 42 % tuvo reacciones cutáneas residuales en la última evaluación. De los pacientes con reacciones cutáneas residuales en la última evaluación, el 39 % (53/137) tuvo reacciones cutáneas de grado ≥ 2 .

Controlar a los pacientes de cerca durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Considerar un tratamiento apropiado, como antihistamínicos y corticoesteroides tópicos para las reacciones cutáneas,

según se indique clínicamente.

Si se producen reacciones cutáneas de grado 2 persistentes o recurrentes, considerar la suspensión de PADCEV hasta que las reacciones sean de grado ≤ 1 . Suspender PADCEV y derivar con especialistas para la sospecha de SJS, TEN o para las reacciones cutáneas Grado 3.

Suspender PADCEV en forma permanente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [consultar Dosis y administración].

Hiperglucemia

Se informaron hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD), incluso eventos mortales, en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con PADCEV.

Los pacientes con hemoglobina inicial de A1C $\geq 8\%$ fueron excluidos de los estudios clínicos.

En estudios clínicos de PADCEV administrado como monoterapia, el 17% de los 720 pacientes tratados con PADCEV tuvieron una hiperglucemia de cualquier grado y el 7% de los pacientes desarrolló hiperglucemia de grado 3 o 4 (de grado 3 en el 6,5 % y de grado 4 en el 0,6 %). Ocurrió un evento mortal de hiperglucemia en un paciente y otro de cetoacidosis diabética en otro paciente (0,1 %). La incidencia de hiperglucemia de grado 3 o 4 aumentó en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con una mayor A1C inicial. La mediana de tiempo hasta la aparición de hiperglucemia fue de 0.5 meses (intervalo: 0 a 20 meses). La hiperglucemia provocó la suspensión de PADCEV en forma permanente en el 0.7% de los pacientes [consultar Reacciones adversas]. De estos pacientes, el 5 % debió iniciar un tratamiento con insulina. De los pacientes que iniciaron la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia, el 66 % (23/35) había interrumpido dicha terapia al momento de la última evaluación.

Controlar de cerca los niveles de glucemia en los pacientes con riesgo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Suspender PADCEV si la glucemia está elevada (>250 mg/dL) [consultar Posología y Administración].

Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se presentó neumonitis/EPI grave, potencialmente mortal o mortal en pacientes tratados con PADCEV.

Cuando PADCEV se administró junto con el pembrolizumab, el 10 % de los 564 pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvo neumonitis o EPI de cualquier grado, y el 4 % tuvo neumonitis de grado 3 o 4. En dos pacientes (0,4 %) se produjeron eventos mortales de neumonitis o EPI. La incidencia de neumonitis o EPI, incluidos los eventos graves, fue mayor

cuando PADCEV se administró junto con el pembrolizumab, que cuando PADCEV se administró como monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos de neumonitis o EPI de cualquier grado fue de 4 meses (rango: de 0,3 a 26 meses).

En ensayos clínicos de PADCEV administrado como monoterapia, el 3% de los 720 pacientes tratados con PADCEV presentaron neumonitis/EPI de cualquier grado y el 0.8% tuvieron neumonitis/EPI de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis/EPI de cualquier grado fue de 2.9 meses (intervalo: 0.6 a 6 meses).

Controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas que indiquen neumonitis/EPI, como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en estudios radiológicos. Evaluar y excluir causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos signos y síntomas mediante los estudios complementarios apropiados.

Suspender PADCEV en los pacientes que presenten neumonitis de grado 2/EPI y considerar una reducción de la dosis. Suspender PADCEV en forma permanente en todos los pacientes con neumonitis/EPI de grado 3 o 4 [consultar Posología y Administración].

Neuropatía periférica

Cuando PADCEV se administró junto con el pembrolizumab, el 67 % de los 564 pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvo neuropatía periférica de cualquier grado, el 36 % tuvo neuropatía de grado 2 y el 7 % tuvo neuropatía de grado 3. La incidencia de neuropatía periférica fue mayor cuando PADCEV se administró junto con el pembrolizumab que cuando dicho fármaco se administró como monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de una neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue de 6 meses (rango: de 0,3 a 25 meses) [consultar *Reacciones Adversas*]. De los pacientes que tuvieron neuropatía y presentaron datos sobre la resolución (N = 373), el 13 % tuvo una resolución completa y el 87 % tuvo neuropatía residual en la última evaluación. De los pacientes con neuropatía residual en la última evaluación, el 45 % (146/326) tuvo neuropatía de grado ≥ 2 .

La neuropatía periférica se presentó en 53% de los 720 pacientes tratados con PADCEV como monoterapia en estudios clínicos, lo que incluye 38% con neuropatía sensorial, 8% con debilidad muscular y 7 % con neuropatía motriz. El 30 % de los pacientes tuvo reacciones de grado 2 y el 5% experimentó reacciones de grado 3 y 4. La neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con PADCEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue de 4.9 meses (intervalo: 0.1 a 20 meses). Esta reacción causó la suspensión del tratamiento en 6% de los pacientes [consultar *Reacciones adversas*]. De los pacientes que tuvieron una neuropatía y presentaron datos sobre la resolución (N = 296), el 11 % tuvo una resolución completa y el 89

% tuvo neuropatía residual al momento de la última evaluación. De los pacientes con neuropatía residual en la última evaluación, el 50 % (132/262) tuvo neuropatía de grado ≥ 2 .

Controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica nueva o que empeore y considerar la interrupción o reducción de la dosis de PADCEV en caso de neuropatía periférica.

Suspender el uso de PADCEV en forma permanente en pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado ≥ 3 [consultar Posología y Administración].

Trastornos oculares

Se informaron trastornos oculares en 40% de los 384 pacientes tratados con PADCEV como monoterapia en los ensayos clínicos con exámenes oftalmológicos programados. La mayoría de estos eventos implicaron la córnea e incluyeron eventos asociados con ojos secos, como queratitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, deficiencia de células madre limbares y queratopatía.

Los síntomas de ojo seco se produjeron en el 30% de los pacientes y la visión borrosa, en el 10% de los pacientes durante el tratamiento con PADCEV. La mediana de tiempo hasta la aparición de trastorno ocular sintomático fue de 1.7 meses (intervalo: 0 a 30,6 meses). Controlar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar la posibilidad de utilizar lágrimas artificiales como tratamiento preventivo para los ojos secos y realizar una evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o si estos no mejoran. Considerar un tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si así se indica después de un examen oftalmológico. Considerar la interrupción o reducción de la dosis de PADCEV en caso de trastornos oculares sintomáticos.

Extravasación en el lugar de la perfusión

Se observaron reacciones cutáneas y del tejido blando secundarias a la extravasación después de la administración de PADCEV. De los 720 pacientes tratados con PADCEV como monoterapia en los ensayos clínicos, el 1% experimentó reacciones cutáneas y de tejidos blandos, incluido un 0.3% que experimentó reacciones de grado 3 o 4. Las reacciones pueden ser tardías. El eritema, la hinchazón, el aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2 a 7 días tras la extravasación y se resolvieron dentro de las 1 a 4 semanas del pico. Dos pacientes (0.3%) presentaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas o exfoliación secundarias. Garantizar un acceso venoso adecuado antes de iniciar la administración de PADCEV y controlar la posible extravasación durante la administración. Si se produce una extravasación, detener la perfusión y controlar las reacciones adversas.

Toxicidad embriofetal

Según el mecanismo de acción y los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones clínicas con la dosis recomendada para seres humanos de 1.25 mg/kg.

Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto. Recomendar a las pacientes mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [consultar Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica].

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios con enfortumab vedotina y los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan en otras secciones de la Ficha Técnica:

- Reacciones cutáneas [*consultar Recuadro de Advertencias y Advertencias y Precauciones*]
- Hiperglucemia [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Neuropatía periférica [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Trastornos oculares [*consultar Advertencias y Precauciones*]
- Extravasación en el lugar de la perfusión [*consultar Advertencias y Precauciones*]

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada que se describe en Advertencias y

Precauciones refleja la exposición la PADCEV en combinación con el pembrolizumab, administrado en una dosis de 1,25 mg/kg a 564 pacientes de los estudios EV-302 y EV-103, y a PADCEV como agente único en dosis de 1.25 mg/kg en 720 pacientes en los ensayos EV-301, EV-201, EV-203, EV-101 y EV-102. Los trastornos oculares reflejan 384 pacientes en los ensayos EV-201, EV-101 y EV-102. De los 564 pacientes que recibieron PADCEV combinado con el pembrolizumab, el 59 % estuvo expuesto durante >6 meses y el 24 % estuvo expuesto durante ≥ 12 meses.

En este pool de la población, las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías en los análisis (>20 %), fueron: aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina, erupción, aumento de la glucemia, neuropatía periférica, aumento de la lipasa, disminución de linfocitos, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución de la hemoglobina, fatiga, disminución del sodio, disminución del fosfato, disminución de la albúmina. prurito, diarrea, alopecia, disminución de peso, disminución del apetito, aumento del urato, disminución de los neutrófilos, disminución del potasio, ojo seco, náuseas, estreñimiento, aumento del potasio, disgeusia, infección del tracto urinario y plaquetas disminuidas. Entre los 720 pacientes que recibían PADCEV como monoterapia, 37% tuvieron una exposición de ≥ 6 meses y 14% tuvieron una exposición de ≥ 12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20), incluidas las anomalías de laboratorio, fueron aumento de la glucemia, aspartato aminotransferasa elevada, linfocitos disminuidos, aumento de la creatinina, erupción, fatiga, neuropatía periférica, disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina, alopecia, disminución del apetito, disminución de neutrófilos, disminución del sodio, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del fosfato, diarrea, náuseas, prurito, aumento del urato, ojo seco, disgeusia, estreñimiento, aumento de la lipasa, disminución de peso, plaquetas disminuidas, dolor abdominal y piel seca.

Los datos que se presentan en la siguiente sección reflejan la exposición a PADCEV junto con el pembrolizumab en el estudio EV-302 y en la cohorte de aumento de la dosis, la cohorte A y la cohorte K del estudio EV-103. Los pacientes recibieron 1,25 mg/kg de PADCEV combinado con el pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Los datos descritos en las siguientes secciones reflejan la exposición a PADCEV como monoterapia en un estudio abierto, aleatorizado (EV-301); y en la cohorte 1 y en la cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único y de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron PADCEV en dosis de 1.25 mg/kg hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado anteriormente

EV-302

La seguridad de PADCEV combinado con el pembrolizumab se evaluó en un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico (EV-302), que se llevó a cabo en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado. Los pacientes recibieron 1,25 mg/kg de PADCEV y pembrolizumab (n = 440), o quimioterapia con gemcitabina y platino (ya sea cisplatino o carboplatino) (n = 433). De los pacientes que recibieron PADCEV y pembrolizumab, la mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 7 meses (rango: de 0,3 a 31,9 meses).

Las reacciones adversas graves se produjeron en el 50 % de los pacientes tratados con PADCEV en combinación con el pembrolizumab. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron sarpullido (6 %), lesión renal aguda (5 %), neumonitis o EPI (4,5 %), infección del tracto urinario (3,6 %), diarrea (3,2 %), neumonía (2,3 %), pirexia (2 %) e hiperglucemia (2 %).

Se presentaron reacciones adversas mortales en el 3,9 % de los pacientes tratados con PADCEV junto con el pembrolizumab, como insuficiencia respiratoria aguda (0,7 %), neumonía (0,5 %) y neumonitis o EPI (0,2 %).

El 35 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la interrupción de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de PADCEV fueron neuropatía periférica (15 %), sarpullido (4,1 %) y neumonitis o EPI (2,3 %).

El 73 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la interrupción de la dosis de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de la dosis de PADCEV fueron neuropatía periférica (22 %), sarpullido (16 %), COVID-19 (10 %), diarrea (5 %), neumonitis o EPI (4,8 %), fatiga (3,9 %), hiperglucemia (3,6 %), aumento de la alanina aminotransferasa (3 %) y prurito (2,5 %).

El 42 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la disminución de la dosis de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la disminución de la dosis de PADCEV fueron sarpullido (16 %), neuropatía periférica (13 %) y fatiga (2,7 %).

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) del estudio EV-302.

Tabla 3. Reacciones adversas (de todos los grados) informadas en el ≥ 15 % de los pacientes tratados con PADCEV junto con el pembrolizumab en el estudio EV-302

Reacción adversa	PADCEV en combinación con el pembrolizumab n = 440		Quimioterapia n = 433	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido ¹	68	15	15	0
Prurito	41	1,1	7	0
Alopecia	35	0,5	8	0,2
Piel seca	17	0,2	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Cansancio ¹	51	6	57	7
Pirexia	18	0,7	16	1,2
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ¹	67	8	14	0
Disgeusia	21	0	9	0
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	33	1,8	26	1,8
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4,5	16	1,4
Náuseas	26	1,6	41	2,8
Estreñimiento	26	0	34	0,7
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	33	3,6	9	0,2
Trastornos oculares				
Ojo seco ¹	24	0	2,1	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	21	5	19	8

1. Incluye varios términos.

Las reacciones adversas de trascendencia clínica (<15 %) fueron: vómitos (12 %), neumonitis o EPI (10 %), hipotiroidismo (10 %), visión borrosa (6 %), extravasación del lugar de perfusión (2 %) y miositis (0,5 %).

Tabla 4. Anomalías seleccionadas en los análisis (de todos los grados) que se informaron en el ≥15 % de los pacientes tratados con PADCEV junto con el pembrolizumab en el estudio EV-302

Anomalías en los análisis	PADCEV en combinación con el pembrolizumab		Quimioterapia	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 ¹ %	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Bioquímica				
Aumento de la aspartato	75	5	39	3

aminotransferasa				
Aumento de la creatinina	71	3	68	3
Aumento de la glucosa	66	14	54	5
Aumento de la alanina aminotransferasa	59	5	49	3
Disminución del sodio	46	13	47	13
Disminución del fosfato	44	9	36	9
Disminución de la albúmina	39	2	35	0,5
Disminución del potasio	26	5	16	3
Aumento del potasio	24	1	36	4
Aumento del calcio	21	1	14	0,2
Hematología				
Disminución de linfocitos	58	15	59	17
Disminución de la hemoglobina	53	7	89	33
Disminución de neutrófilos	30	9	80	50

¹. El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 407 a 439 según la cantidad de pacientes con un valor inicial y, como mínimo, un valor posterior al tratamiento.

Pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no recibieron tratamiento anterior y que son inelegibles para recibir cisplatino

EV-103

La seguridad de PADCEV se evaluó junto con el pembrolizumab en un ensayo de varias cohortes (EV-103) llevado a cabo en 121 pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no eran elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y que habían recibido al menos una dosis de 1,25 mg/kg de PADCEV y pembrolizumab [consultar Estudios Clínicos]. La mediana de duración de la exposición a PADCEV fue de 7 meses (rango: de 0,6 a 33 meses).

Las reacciones adversas graves se produjeron en el 50 % de los pacientes tratados con PADCEV en combinación con el pembrolizumab. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) fueron lesión renal aguda (7 %), infección del tracto urinario (7 %), urosepsis (5 %), sepsis (3,3 %), neumonía (3,3 %), hematuria (3,3 %), neumonitis o EPI (3,3 %), retención urinaria (2,5 %), diarrea (2,5 %), miastenia grave (2,5 %), miositis (2,5 %), anemia (2,5 %) e hipotensión (2,5 %).

En el 5 % de los pacientes tratados con PADCEV y pembrolizumab se produjeron reacciones adversas fatales, como sepsis (1,6 %), dermatitis ampollar (0,8 %), miastenia grave (0,8 %) y neumonitis o EPI (0,8 %).

El 36 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la interrupción de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de PADCEV fueron neuropatía periférica

(20 %) y sarpullido (6 %).

El 69 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la interrupción de la dosis de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la interrupción de la dosis de PADCEV fueron: neuropatía periférica (18 %), sarpullido (12 %), aumento de la lipasa (6 %), neumonitis o EPI (6 %), diarrea (4,1 %), lesión renal aguda (3,3 %), aumento de la alanina aminotransferasa (3,3 %), fatiga (3,3 %), neutropenia (3,3 %), infección del tracto urinario (3,3 %), aumento de la amilasa (2,5 %), anemia (2,5 %), COVID-19 (2,5 %), hiperglucemia (2,5 %) e hipotensión (2,5 %).

El 45 % de los pacientes tuvo reacciones adversas que provocaron la disminución de la dosis de PADCEV. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 %) que provocaron la disminución de la dosis de PADCEV fueron: neuropatía periférica (17 %), sarpullido (12 %), fatiga (5 %), neutropenia (5 %) y diarrea (4,1 %).

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) del estudio EV-103.

Tabla 5. Reacciones adversas (de todos los grados) informadas en ≥ 20 % de los pacientes tratados con PADCEV en combinación con el pembrolizumab en el estudio EV-103

Reacción adversa	PADCEV en combinación con el pembrolizumab n = 121	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido ^L	71	21
Alopecia	52	0
Prurito	40	3,3
Piel seca	21	0,8
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ^L	65	3,3
Disgeusia	35	0
Mareos	23	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	60	11
Edema periférico	26	0
Exploraciones complementarias		
Disminución del peso	48	5
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	7
Náuseas	36	0,8
Estreñimiento	27	0
Trastornos metabólicos y de la nutrición		

Disminución del apetito	38	0,8
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	30	12
Trastornos oculares		
Ojos secos	25	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	23	1,7

1. Incluye varios términos.

Las reacciones adversas de trascendencia clínica (<20 %) fueron: vómitos (19,8 %), pirexia (18 %), hipotiroidismo (11 %), neumonitis/EPI(10 %), miastenia grave (2,5 %), miositis (3,3 %) y extravasación del lugar de la perfusión (0,8 %).

Tabla 6. Anomalías seleccionadas en los análisis (de todos los grados) informadas en el ≥ 20 % de los pacientes tratados con PADCEV y pembrolizumab en el estudio EV-103

Anomalías en los análisis	PADCEV en combinación con el pembrolizumab	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Bioquímica		
Aumento de la glucosa	74	13
Aumento de la aspartato aminotransferasa	73	9
Aumento de la creatinina	69	3,3
Disminución del sodio	60	19
Aumento de la alanina aminotransferasa	60	7
Aumento de la lipasa	59	32
Disminución de la albúmina	59	4,2
Disminución del fosfato	51	15
Disminución del potasio	35	8
Aumento del potasio	27	1,7
Aumento del calcio	27	4,2
Hematología		
Disminución de la hemoglobina	69	15
Disminución de linfocitos	64	17
Disminución de neutrófilos	32	12

1. El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 114 a 121 según la cantidad de pacientes con un valor inicial y, como mínimo, un valor posterior al tratamiento.

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con tratamiento previo

EV-301

La seguridad de PADCEV como monoterapia se evaluó en el estudio EV-

301 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=296) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1.25 mg/kg y que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia basada en platino [consultar Estudios clínicos]. No se realizaron exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 5 meses (intervalo: 0.5 a 19 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección urinaria, lesión renal aguda (cada una, 7%) y neumonía (5%). Ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes, que incluyeron disfunción multiorgánica (1%), disfunción hepática, shock séptico, hiperglucemia, neumonitis/EPI y absceso pélvico (cada una, 0.3%). Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 17% de los pacientes y las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que causó la suspensión permanente fueron la neuropatía periférica (5%) y la erupción (4%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis se presentaron en 61% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$) fueron la neuropatía periférica (23%), la erupción (11%) y la fatiga (9%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 34% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neuropatía periférica (10%), erupción (8%), disminución del apetito (3%) y fatiga (3%).

La Tabla 7 resume las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) del estudio EV-301.

Tabla 7. Reacciones adversas ($\geq 15\%$) en pacientes tratados con PADCEV del estudio EV-301

Reacción adversa	PADCEV n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ¹	54	14	20	0.3
Alopecia	47	0	38	0
Prurito	34	2	7	0
Piel seca	17	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ¹	50	9	40	7
Pirexia ¹	22	2	14	0

Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ¹	50	5	34	3
Disgeusia ¹	26	0	8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	41	5	27	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ¹	35	4	23	2
Náuseas	30	1	25	2
Estreñimiento	28	1	25	2
Dolor abdominal ¹	20	1	14	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ¹	25	2	35	5
Trastornos oculares				
Ojo seco ¹	24	0.7	6	0.3
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria ¹	17	6	13	3
Trastornos vasculares				
Hemorragia ¹	17	3	13	2
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	16	0.3	7	0

1. Incluye varios términos

Las reacciones adversas clínicamente significativas (<15%) incluyen vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis/EPI (3%) y extravasación en el lugar de la perfusión (0.7%).

Tabla 8 - Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de pacientes tratados con PADCEV en el estudio EV-301

Anomalía de laboratorio	PADCEV ¹ <i>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</i>		Quimioterapia ¹ <i>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</i>	
	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfocitos disminuidos	41	14	34	18
Hemoglobina disminuida	28	4	42	14
Neutrófilos disminuidos	27	12	25	17
Bioquímica				
Fosfato disminuido	39	8	24	6

Anomalía de laboratorio	PADCEV <i>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</i>		Quimioterapia <i>¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.</i>	
	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %	Grados 2-4 %	Grado 3-4 %
Glucosa elevada (sin ayunas)	33	9	27	6
Creatinina elevada	18	2	13	0
Potasio disminuido	16	2	7	3
Lipasa elevada	13	8	7	4
Sodio disminuido	8	8	5	5

1. El denominador utilizado para calcular el índice osciló de 262 a 287 en función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor después del tratamiento.

Cohorte 1 del estudio EV-201

La seguridad de PADCEV como monoterapia se evaluó en la cohorte 1 del estudio EV-201 en pacientes (n=125) con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia de platino [consultar Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron PADCEV 1.25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a PADCEV fue de 4.6 meses (intervalo: 0.5 a 15.6).

Se presentaron reacciones adversas serias en 46% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron infección urinaria (6%), celulitis (5%), neutropenia febril (4%), diarrea (4%), septicemia (3%), lesión renal aguda (3%), disnea (3%) y erupción (3%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 3.2% de los pacientes, que incluyeron insuficiencia respiratoria aguda, neumonía por aspiración, trastorno cardíaco, septicemia y neumonitis/EPI (cada una, 0.8%).

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que causó la suspensión permanente fue neuropatía periférica (6%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis ocurrieron en 64% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (18%), erupción (9%) y fatiga (6%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 34% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que causaron la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (12%), erupción (6%) y fatiga (4%).

La Tabla 9 resume las reacciones adversas de Todos los grados y de Grados 3-4 informadas en pacientes en la cohorte 1 del estudio EV-201.

Tabla 9 - Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

Reacción adversa	PADCEV n=125	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ¹	56	6
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ¹	56	4
Disgeusia	42	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	52	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹	52	13
Alopecia	50	0
Piel seca	26	0
Prurito ¹	26	2
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	45	3
Diarrea ¹	42	6
Vómitos	18	2
Trastornos oculares		
Ojo seco ¹	40	0

1. Incluye varios términos

Las reacciones adversas clínicamente relevantes ($< 15\%$) incluyen herpes zóster (3%), neumonitis/EPI (2%) y extravasación en el lugar de la perfusión (2%).

Tabla 10 – Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 1 del estudio EV-201

Anomalía de laboratorio	PADCEV	
	Grados 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Hemoglobina disminuida	34	10
Linfocitos disminuidos	32	10

Anomalía de laboratorio	PADCEV	
	Grados 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Neutrófilos disminuidos	14	5
Bioquímica		
Fosfato disminuido	34	10
Glucosa elevada (sin ayunas)	27	8
Creatinina elevada	20	2
Potasio disminuido	19 ²	1
Lipasa elevada	14	9
Sodio disminuido	8	8
Urato elevado	7	7

1. El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en la cantidad de pacientes con un valor de laboratorio inicial y después del tratamiento disponible para 121 o 122 pacientes.
2. Incluye grado 1 (potasio 3.0-3.5 mmol/L) – grado 4.

Cohorte 2 del estudio EV-201

La seguridad de PADCEV se evaluó como monoterapia en la cohorte 2 del estudio EV-201 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=89) que recibieron al menos una dosis de PADCEV 1.25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y que no podían recibir quimioterapia basada en platino. La mediana de duración de la exposición fue de 5.98 meses (intervalo: 0.3 a 24.6 meses). Se presentaron reacciones adversas serias en 39% de los pacientes tratados con PADCEV. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 3\%$) fueron neumonía, septicemia y diarrea (cada una, 5%). Las reacciones adversas mortales ocurrieron en 8% de los pacientes, lo que incluye lesión renal aguda (2.2%), acidosis metabólica, septicemia, disfunción multiorgánica, neumonía y neumonitis/EPI (cada una, 1.1%).

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) que causó la suspensión permanente fue neuropatía periférica (7%).

Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis ocurrieron en 60% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que causaron la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (9%), fatiga (8%), diarrea (5%), aspartato aminotransferasa elevada (3%) e hiperglucemia (3%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que causaron la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (11%) y fatiga (7%).

La Tabla 11 resume las reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-4 informadas en los pacientes de la cohorte 2 del estudio EV-201.

Tabla 11 - Reacciones adversas $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) en los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Reacción adversa	PADCEV n=89	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹	66	17
Alopecia	53	0
Prurito	35	3
Piel seca	19	1
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ¹	58	8
Disgeusia ¹	29	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ¹	48	11
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	40	6
Hiper glucemia	16	9
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ¹	36	8
Náuseas	30	1
Exploraciones complementarias		
Peso disminuido	35	1
Trastornos oculares		
Ojo seco ¹	30	0

1. Incluye varios términos

Las reacciones adversas clínicamente relevantes ($<15\%$) fueron vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), lipasa elevada (11%), alanino aminotransferasa elevada (10%), neumonitis/EPI (4%) y extravasación en el lugar de la perfusión (1%).

Tabla 12 - Anomalías de laboratorio seleccionadas informadas en $\geq 15\%$ (grados 2-4) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de los pacientes tratados con PADCEV en la cohorte 2 del estudio EV-201

Anomalía de laboratorio	PADCEV N=88 ¹	
	Grados 2-4 ¹ %	Grado 3-4 ¹ %
Hematología		
Linfocitos disminuidos	43	15
Hemoglobina disminuida	34	5
Neutrófilos disminuidos	20	9
Bioquímica		
Glucosa elevada (sin ayunas)	36	13
Fosfato disminuido	25	7
Creatinina elevada	23	3
Lipasa elevada	18	11
Urato elevado	9	9
Potasio elevado	8	6
Sodio disminuido	7	7

1. En función de la cantidad de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor después del tratamiento.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de PADCEV posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica [*consultar Advertencias y Precauciones*].

Inmunogenicidad

La incidencia de anticuerpos contra el fármaco (*anti-drug antibody [ADA]*) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo no permiten realizar comparaciones válidas entre la incidencia de los ADA en los estudios que se describen a continuación y la incidencia de los ADA en otros estudios, como aquellos de PADCEV o de otros productos de enfortumab vedotina.

En los períodos de tratamiento de 0,3 a 55,7 meses, en los que se tomaron muestras de ADA en 8 estudios clínicos de PADCEV 1,25 mg/kg como monoterapia los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días y en combinación con el pembrolizumab los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado [*consultar Estudios clínicos*], la incidencia de la formación de anticuerpos anti-enfortumab

vedotina fue del 3,6 % (22 de 617 pacientes en quienes se analizó la presencia de ADA) en el caso de PADCEV como monoterapia y del 3,0 % (14 de 466 pacientes en quienes se analizó la presencia de ADA) en el caso de PADCEV combinado con el pembrolizumab.

Debido a la escasa presencia de ADA, se desconoce el efecto de estos en la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o eficacia de PADCEV.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o por correo electrónico: fvigilancia@tecnofarma.com.pe.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de Otros Fármacos sobre PADCEV

Inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4

El uso concomitante con inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4 podría aumentar la exposición a la MMAE no conjugada [consultar Farmacología clínica], lo que podría aumentar la incidencia o la gravedad de las toxicidades de PADCEV. Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad cuando PADCEV se administre de forma concomitante con inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4.

Otras Formas de Interacción con Alimentos, Medicamentos Herbarios

PADCEV se administra como una perfusión intravenosa, no se esperan interacciones con alimentos o medicamentos herbarios.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, PADCEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consultar Farmacología clínica]. No se cuenta con datos de estudios realizados en seres humanos sobre el uso de PADCEV en mujeres embarazadas que permitan informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de

reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas similares a las exposiciones con la dosis recomendada para seres humanos de 1.25 mg/kg (consultar Datos). Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento importantes y aborto natural en la población indicada.

Datos

Datos de estudios en animales

En un estudio piloto de desarrollo embriofetal en ratas, la administración de enfortumab vedotina el día 6 y 13 de gestación durante el período de organogénesis dio lugar a la pérdida de toda la camada en todas las ratas preñadas con la dosis materna tóxica de 5 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición con la dosis recomendada para seres humanos). Una dosis de 2 mg/kg (similar a la exposición a la dosis recomendada para seres humanos) causó toxicidad materna, mortalidad embriofetal y malformaciones estructurales que incluían gastrosquisis, malrotación de las extremidades posteriores, ausencia de pata delantera, posición anómala de los órganos internos y arco cervical fusionado. Además, se observaron alteraciones esqueléticas (esternebras asimétricas, fusionadas, osificadas de manera incompleta y deformadas, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y una disminución del peso fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de enfortumab vedotina en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con PADCEV y durante 3 semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

Pruebas de embarazo

Consulte a las mujeres en edad reproductiva si están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con PADCEV [consultar Uso en poblaciones específicas].

Métodos anticonceptivos

Mujeres

PADCEV puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada [consultar Uso en poblaciones específicas]. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis.

Hombres

Se debe recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Según los resultados obtenidos en animales con conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs) que contienen MMAE, PADCEV puede perjudicar la fertilidad femenina. El efecto sobre la fertilidad es reversible [ver *Toxicología no clínica*].

Hombres

Según los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, PADCEV puede perjudicar la fertilidad de los hombres [consultar *Toxicología preclínica*].

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de PADCEV en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 564 pacientes tratados con PADCEV junto con el pembrolizumab, el 44 % (n = 247) tenía entre 65 y 74 años y el 26 % (n = 144) tenía 75 años o más. De los 720 pacientes tratados con PADCEV como monoterapia, el 39 % (n = 282) tenía entre 65 y 74 años y el 24 % (n = 170) tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de 65 años o más, y los pacientes más jóvenes.

Los pacientes de 75 años o más que recibieron PADCEV con el pembrolizumab tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas mortales que los pacientes más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas mortales fue del 4 % en pacientes menores de 75 años y del 7 % en pacientes de 75 años o más.

Los pacientes de 75 años o más que recibieron PADCEV como monoterapia tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas mortales que los pacientes más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas mortales fue del

6 % en pacientes menores de 75 años y del 11 % en pacientes de 75 años o más.

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de PADCEV entre los pacientes de 65 años o más y los pacientes más jóvenes [consultar Farmacología Clínica].

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de PADCEV en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (bilirrubina total >1.5 x ULN y cualquier AST). PADCEV solo se ha evaluado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado (n=3) y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave [consultar Farmacología clínica]. En otro conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene MMAE, la frecuencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 y las muertes fue mayor en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C), en comparación con los pacientes con función hepática normal.

9 SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de enfortumab vedotina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar reacciones adversas, y el tratamiento de apoyo debe administrarse según corresponda teniendo en cuenta la vida media de 3,6 días (ADC) y 2,6 días (MMAE).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO

10 DESCRIPCIÓN

Enfortumab vedotina es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) dirigido contra la nectina-4 compuesto por un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado de clase IgG1 kappa anti nectina-4 (AGS-22C3) conjugado con el agente inhibidor de microtúbulos de molécula pequeña, la monometil auristatina E (MMAE) mediante un enlazador de maleimidocaproil valina-citrulina (vc) escindible de la proteasa (SGD-1006). La conjugación se produce en los residuos de cisteína que comprenden los enlaces disulfuro intercatenarios del anticuerpo para obtener un producto con una relación fármaco-anticuerpo de aproximadamente 3.8:1. El peso molecular es de aproximadamente 152 kDa.

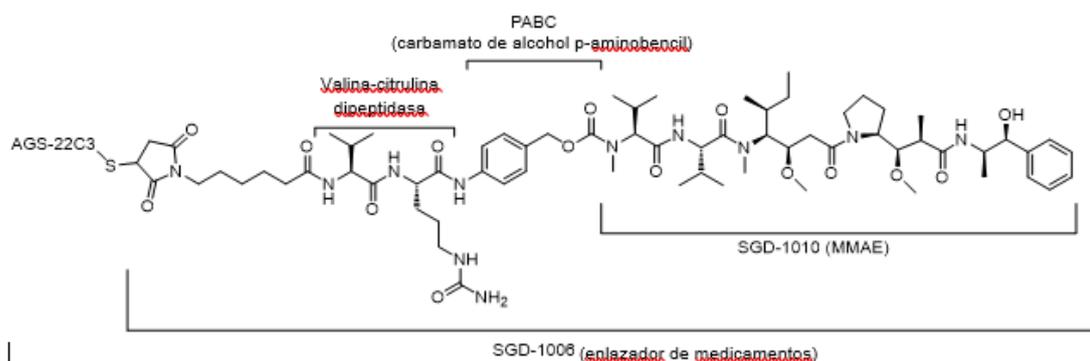


Figura 1. Fórmula estructural

Aproximadamente 4 moléculas de MMAE están unidas a cada molécula de anticuerpo. Enfortumab vedotina se produce por la conjugación química del anticuerpo y los componentes de molécula pequeña. El anticuerpo es producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña son producidos por síntesis química. PADCEV (enfortumab vedotina) inyectable se suministra en forma de polvo liofilizado estéril, sin conservantes, de color blanco a blancuzco en viales de dosis única para administración por vía intravenosa. PADCEV se suministra en viales de 20 mg y 30 mg y debe reconstituirse con agua estéril para inyección (2.3 mL y 3.3 mL, respectivamente) para obtener una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla clara con una concentración final de 10 mg/mL [consultar Posología y administración]. Una vez reconstituidos, cada vial permite la extracción de 2 mL (20 mg) y 3 mL (30 mg). Cada mL de solución reconstituida contiene 10 mg de enfortumab vedotina, histidina (1.4 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2.31 mg), polisorbato 20 (0.2 mg) y trehalosa dihidrato (55 mg) con un pH de 6.0.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Enfortumab vedotina es un ADC. El anticuerpo es un IgG1-kappa humano dirigido contra la nectina-4, una proteína de adhesión ubicada en la superficie celular. La molécula pequeña, MMAE, es un agente inhibidor de la formación de microtúbulos, unido al anticuerpo a través de un enlazador escindible de la proteasa. Los datos preclínicos sugieren que la actividad antineoplásica de enfortumab vedotina se debe a la unión del ADC con las células que expresan la nectina-4, seguida de la internalización del complejo ADC-nectina-4 y la liberación de MMAE por medio de la división proteolítica. La liberación de MMAE rompe la red de microtúbulos dentro de la célula, induce la detención del ciclo celular y apoptosis. La combinación de enfortumab vedotina con un anticuerpo bloqueador de PD-

1 llevó al aumento de la función inmunitaria y a una mayor actividad antitumoral en los modelos tumorales de ratón singénico que expresan la nectina-4.

Farmacodinamia

En un análisis de exposición-respuesta para determinar la seguridad, una mayor exposición a enfortumab vedotina se asoció con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas (por ej., neuropatía periférica de grado ≥ 2 , hiperglucemia de grado ≥ 3). La relación exposición-respuesta respecto de la eficacia no se ha caracterizado completamente.

Electrofisiología cardíaca

En la dosis recomendada, PADCEV no causó una gran prolongación del intervalo QTc (>20 ms).

Farmacocinética

Se describieron las propiedades farmacocinéticas de enfortumab vedotina (ADC) después de la administración de dosis únicas y múltiples en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico, y otros tumores sólidos.

La farmacocinética del ADC y de la MMAE fueron congruentes cuando se evaluaron tras la administración de PADCEV como monoterapia y combinado con el pembrolizumab luego de 1 ciclo de tratamiento.

Los parámetros de exposición del ADC y la MMAE no conjugada (el componente citotóxico de enfortumab vedotina) se resumen en la Tabla 13 a continuación. Las concentraciones máximas de ADC se observaron cerca del final de la perfusión intravenosa, mientras que las concentraciones máximas de la MMAE se observaron aproximadamente 2 días después de la dosis de PADCEV. Se observó una acumulación mínima del ADC y la MMAE no conjugada tras la administración repetida de PADCEV a los pacientes. Se alcanzaron concentraciones estables de ADC después de 1 ciclo de tratamiento en el caso del ADC como monoterapia y combinado con el pembrolizumab.

Tabla 13 - Parámetros de exposición del ADC y la MMAE no conjugada después del primer ciclo de tratamiento con una dosis de 1.25 mg/kg de PADCEV los días 1, 8 y 15

	ADC Media (\pm SD)	MMAE no conjugada Media (\pm SD)
C _{máx}	28 (6.1) μ g/mL	5.5 (3.0) ng/mL
AUC _{0-28d}	110 (26) μ g·d/mL	85 (50) ng·d/mL

$C_{\text{mín},0-28\text{d}}$	0.31 (0.18) $\mu\text{g/mL}$	0.81 (0.88) ng/mL
-------------------------------	------------------------------	----------------------------

$C_{\text{máx}}$ = concentración máxima, $AUC_{0-28\text{d}}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta los 28 días,

$C_{\text{mín},0-28\text{d}}$ = concentración previa a la dosis en el día 28

Distribución

El volumen medio en estado estacionario estimado del ADC fue de 12,8 litros tras la administración de PADCEV. La unión de la MMAE no conjugada a las proteínas plasmáticas estuvo en el intervalo de 68% a 82%, in vitro.

Eliminación

El ADC y la MMAE no conjugada mostraron disminuciones multiexponenciales con una vida media de eliminación de 3.6 días y 2.6 días, respectivamente. La media de depuración (CL) del ADC y MMAE no conjugada en los pacientes fue de 0.11 L/h y 2.11 L/h, respectivamente. La eliminación de la MMAE no conjugada pareció estar limitada por su tasa de liberación del ADC.

Metabolismo

El catabolismo del ADC no se ha estudiado en seres humanos; sin embargo, se espera que sufra catabolismo y forme pequeños péptidos, aminoácidos, MMAE no conjugada y catabolitos relacionados con la MMAE no conjugada. El ADC libera MMAE por medio de la escisión proteolítica. *In vitro*, la MMAE no conjugada es metabolizada principalmente por el CYP3A4.

Excreción

La excreción del ADC no se ha caracterizado completamente. Después de una dosis única de otro ADC que contiene MMAE no conjugada, el 17% del total de MMAE no conjugada administrada se recuperó en las heces y el 6%, en la orina en un período de 1 semana, principalmente como fármaco intacto. Se espera un perfil de excreción similar para la MMAE no conjugada después de la administración de PADCEV.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del ADC ni de la MMAE no conjugada en función de la edad (24 a 90 años), el sexo o la raza (caucásica, asiática o negra), la disfunción renal y la disfunción hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 \times ULN y cualquier valor de AST, o bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN). Se desconoce el efecto de la enfermedad renal en etapa terminal con o sin

diálisis y la disfunción hepática moderada o grave (bilirrubina total $>1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética del ADC o de la MMAE no conjugada

Estudios de interacción medicamentosa

No se han realizado estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción medicamentosa del ADC.

Predicciones de modelado farmacocinético basado en principios fisiológicos (PBPK):

Inhibidores duales de la P-gp y potentes del CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de PADCEV con ketoconazol (un inhibidor dual de la P-gp y potente del CYP3A4) aumente la $C_{m\acute{a}x}$ de la MMAE no conjugada en 15% y el AUC en 38%.

Inductor dual de la P-gp y potente del CYP3A4: se prevé que el uso concomitante de PADCEV con rifampina (un inductor dual de P-gp y potente de CYP3A4) disminuya la $C_{m\acute{a}x}$ de la MMAE no conjugada en 28% y el AUC en 53%.

Sustratos sensibles del CYP3A: no se prevé que el uso concomitante de PADCEV afecte la exposición a midazolam (un sustrato sensible del CYP3A).

Estudios in vitro

Sistemas de transporte: MMAE es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no es un inhibidor de la P-gp.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con enfortumab vedotina o el agente citotóxico de molécula pequeña (MMAE).

La MMAE fue genotóxica en el estudio de micronúcleos en la médula ósea de ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este efecto coincide con el efecto farmacológico de la MMAE como agente disruptor de microtúbulos. La MMAE no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

No se han realizado estudios de fertilidad con enfortumab vedotina o la MMAE. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad con dosis repetidas indican la posibilidad de que enfortumab vedotina perjudique la función reproductiva y la fertilidad en la mujer y en el hombre.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas durante un máximo de 13 semanas, las dosis de ≥ 2 mg/kg de enfortumab vedotina (en exposiciones similares a las exposiciones recomendadas en humanos) causaron disminuciones en el peso de los testículos y el epidídimo, degeneración de los túbulos seminíferos, reducción de espermátides/espermatoцитos en los testículos y fragmentos de células, granuloma espermático e hipospermia/espermátides anormales en el epidídimo. Los hallazgos en los testículos y el epidídimo no se habían revertido para el final del período de recuperación.

Los ADCs que contienen MMAE han sido asociados con efectos adversos ováricos cuando se administraron a animales sexualmente inmaduros. Los efectos adversos incluyeron disminución en, o ausencia de, folículos ováricos secundarios y terciarios luego de la administración semanal a monos cynomolgus, en estudios de 4 semanas de duración. Estos efectos mostraron una tendencia hacia la recuperación, 6 semanas después del final de la dosificación; no se observaron cambios en los folículos primordiales.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer urotelial metastásico

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado anteriormente

EV-302

La eficacia de PADCEV combinado con el pembrolizumab se analizó en el estudio EV-302, un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyeron 886 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no habían recibido un tratamiento sistémico previo para dicha enfermedad. Se excluyeron a los pacientes que tenían metástasis activas en el SNC, neuropatía sensitiva o motora persistente de grado ≥ 2 o diabetes no controlada, definida como un valor de hemoglobina A1C (HbA1c) ≥ 8 % o HbA1c ≥ 7 %, con síntomas asociados a la diabetes.

Los pacientes se aleatorizaron en una relación 1:1 para recibir:

- PADCEV 1,25 mg/kg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, seguido del pembrolizumab 200 mg el día 1 de un ciclo de 21 días, aproximadamente 30 minutos después de PADCEV. El tratamiento se continuó hasta la evolución de la enfermedad o la

toxicidad inaceptable. Ante la ausencia de progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, se continuó el tratamiento con el pembrolizumab por un máximo de 2 años.

- Gemcitabina 1000 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días con cisplatino 70 mg/m² o carboplatino (AUC = 4,5 o 5) el día 1 de un ciclo de 21 días. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable por un máximo de 6 ciclos.

La aleatorización se estratificó según la aptitud para recibir cisplatino, la expresión de PD-L1 y la presencia de metástasis en el hígado.

La mediana de edad fue de 69 años (rango: de 22 a 91); el 77 % era de sexo masculino; el 67 % era de raza blanca, el 22 % era de raza asiática, el 1 % era de raza negra o afroamericana, y el 10 % era de raza desconocida o de otro tipo; el 12 % era de origen hispano o latino. Todos los pacientes tenían un estado clínico inicial, según el Grupo Cooperativo Oncológico del Oriente (ECOG) de 0 (49 %), 1 (47 %) o 2 (3 %). El 47 % de los pacientes tenía un valor inicial de HbA1c documentado de <5,7 %. Antes de iniciar el tratamiento, el 95 % de los pacientes tenía cáncer urotelial metastásico, de los cuales el 72 % tenía metástasis en las vísceras, el 22 % tenía metástasis en el hígado y el 5 % tenía cáncer urotelial localmente avanzado. El 85 % de los pacientes tenía características histológicas de cáncer urotelial (*urothelial carcinoma* [UC]), que incluía el 6 % con diferenciación escamosa mixta del UC y el 2 % con otras variantes histológicas mixtas del UC. El 46 % de los pacientes no se consideraron aptos para recibir cisplatino y el 54 % se consideraron aptos para recibir cisplatino al momento de la aleatorización.

Las mediciones principales de los resultados de la eficacia fueron la sobrevida general (overall survival [OS]) y la sobrevida sin progresión (*progression-free survival* [PFS]) evaluadas por un comité de revisión central independiente enmascarado (*blinded independent central review* [BICR]) según los Criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) v1.1. Las demás mediciones de los resultados de la eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (*objective response rate* [ORR]) según la evaluación del BICR.

En el ensayo se demostró estadísticamente mejoras significativas de la

OS, la PFS y la ORR en los pacientes aleatorizados para recibir PADCEV junto con el pembrolizumab, frente a la quimioterapia con platino. Los resultados de la eficacia fueron uniformes en todos los subgrupos estratificados de pacientes.

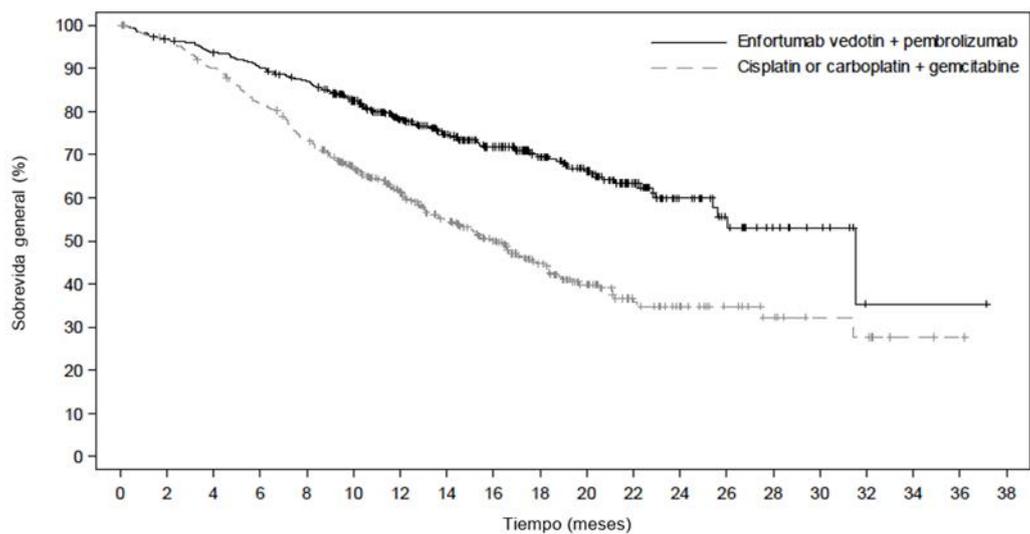
En la Tabla 14 y las Figuras 2-3 se presentan los resultados de la eficacia del estudio EV-302.

Tabla 14. Resultados de la eficacia del estudio EV-302

Criterio de valoración	PADCEV con el pembrolizumab n = 442	Cisplatino o carboplatino con gemcitabina n = 444
Sobrevida general		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediana en meses (CI del 95 %)	31,5 (25,4; NE)	16,1 (13,9; 18,3)
Índice de riesgo (CI del 95 %) ¹		0,47 (0,38; 0,58)
Valor de $p^{2,3}$		<0,0001
Sobrevida sin progresión		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediana en meses (CI del 95 %)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Índice de riesgo (CI del 95 %) ¹		0,45 (0,38; 0,54)
Valor de $p^{2,3}$		<0,0001
Tasa de respuesta objetiva confirmada⁴		
ORR (%) (CI del 95 %)	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valor de $p^{3,5}$		<0,0001
Tasa de respuesta completa (%)	29,1	12,5
Tasa de respuesta parcial (%)	38,7	32,0

NE: no estimable.

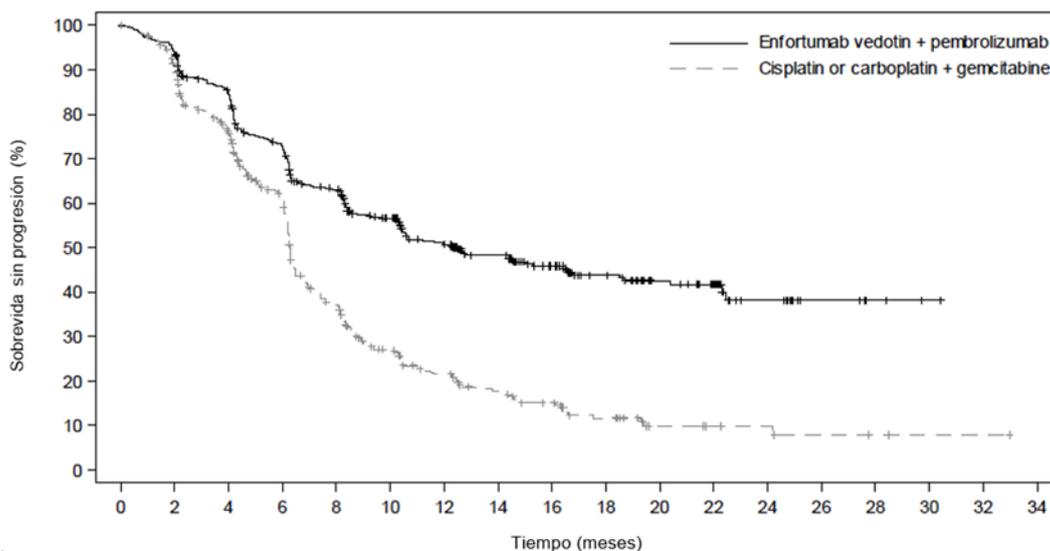
1. Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificados.
2. Según el análisis del orden logarítmico estratificado.
3. Valor de p bilateral.
4. Solo se incluyen los pacientes con enfermedad medible antes de iniciar el tratamiento (n = 437 que recibieron PADCEV con el pembrolizumab, n = 441 que recibieron quimioterapia).
5. Análisis de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) controlando los factores de estratificación.



N en riesgo

Enfortumab vedotina + pembrolizumab	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1
Cisplatino o carboplatino + gemcitabina	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida general, estudio EV-302



N en riesgo																
Enfortumab vedotina + pembrolizumab	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1
Cisplatino o carboplatino + gemcitabina	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida sin progresión, estudio EV-302

Pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no recibieron tratamiento anterior y que no son aptos para recibir cisplatino

EV-103

La eficacia de PADCEV combinado con el pembrolizumab se evaluó en el estudio EV-103, un ensayo abierto, de varias cohortes (cohorte de aumento de la dosis, cohorte A, cohorte K) en pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que no eran aptos para recibir quimioterapia con cisplatino y que no habían recibido tratamiento sistémico anterior para el cáncer metastásico o localmente avanzado. Se excluyó del ensayo a los pacientes que tenían metástasis activas en el SNC, neuropatía sensitiva o motora persistente de grado ≥ 2 o diabetes no controlada, definida como un valor de hemoglobina A1C (HbA1c) ≥ 8 % o HbA1c ≥ 7 %, con síntomas relacionados con la diabetes.

Los pacientes de la cohorte de aumento de la dosis (n = 5), la cohorte A (n = 40) y la cohorte K (n = 76) recibieron PADCEV 1,25 mg/kg como perfusión i.v. durante 30 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, seguido del pembrolizumab 200 mg como perfusión i.v. el día 1 de un ciclo de 21 días, aproximadamente 30 minutos después de PADCEV. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

En total 121 pacientes recibieron PADCEV junto con el pembrolizumab. La mediana de edad fue de 71 años (rango: de 51 a 91); el 74 % era de sexo masculino; el 85 % era de raza blanca, el 5 % era de raza negra, el 4 % era de raza asiática y el 6 % era de otra raza, se desconocía o no se informó. El 10 % de los pacientes era de origen hispano o latino. El 45 % de los pacientes tenía un estado clínico según el ECOG de 1 y el 15 % tenía un estado clínico de 2. El 47 % de los pacientes tenía un valor inicial de HbA1c documentado de $< 5,7$ %. Los motivos por los que los pacientes no eran aptos para recibir cisplatino fueron los siguientes: El 60 % tenía un clearance de creatinina inicial de 30 a 59 ml/min, el 10 % tenía una PS de 2 según el ECOG, el 13 % tenía pérdida auditiva de grado 2 o superior, y el 16 % cumplía con más de uno de los criterios de inegibilidad para

recibir cisplatino.

Antes de iniciar el tratamiento, el 97,5 % de los pacientes tenía cáncer urotelial metastásico y el 2,5 % de los pacientes tenía cáncer urotelial localmente avanzado. El 37 % de los pacientes tenía enfermedad del tracto superior. El 84 % de los pacientes tenía metástasis en las vísceras antes de iniciar el tratamiento y el 22 % tenía metástasis en el hígado. El 39 % de los pacientes tenía características histológicas de carcinoma de células de transición (transitional cell carcinoma [TCC]); el 13 % tenía TCC con diferenciación escamosa y el 48 % tenía TCC con otras variantes histológicas.

Las mediciones principales de los resultados de la eficacia fueron la ORR y la DOR evaluadas por el BICR según RECIST v1.1.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el seguimiento en la cohorte de aumento de la dosis + la cohorte A fue de 44,7 meses (rango: de 0,7 a 52,4) y en la cohorte K fue de 14,8 meses (rango: de 0,6 a 26,2).

Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15. Resultados de la eficacia en la cohorte de aumento de la dosis combinada, la cohorte A y la cohorte K del estudio EV-103

	PADCEV en combinación con el pembrolizumab n = 121
ORR confirmada (CI del 95 %)	68 % (58,7; 76,0)
Tasa de respuesta completa	12 %
Tasa de respuesta parcial	55 %

La mediana de la duración de la respuesta en la cohorte de aumento de la dosis + la cohorte A fue de 22,1 meses (rango: de 1,0+ a 46,3+) y en la cohorte K no se alcanzó (rango: de 1,2 a 24,1+).

Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico con tratamiento previo

Estudio EV-301

La eficacia de PADCEV como monoterapia se evaluó en el estudio EV-301, un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico en el que se inscribieron 608 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria en una relación de 1:1 para recibir PADCEV 1.25 mg/kg en los días

1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días o una quimioterapia a elección del investigador. La aleatorización se estratificó por ECOG PS (0 vs. 1), región del mundo (Europa occidental vs. EE. UU. vs. resto del mundo) y presencia de metástasis hepática.

Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , o diabetes no controlada (definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$) con síntomas de diabetes asociados.

La mediana de edad fue de 68 años (intervalo: 30 a 88 años) y 77% de los participantes eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (52%), asiáticos (33%), negros (0.7%), nativos de Hawái u otras islas del Pacífico (0.2%) o no informado (15%). El 9% de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (40%) o 1 (60%). El 34% de los pacientes tenían tumores ubicados en el tracto superior, lo que incluyó la zona pélvica renal y la uretra. El 80% de los pacientes tenían metástasis viscerales, entre ellos 31% tenían metástasis hepáticas. El 76% de los pacientes tenían una histología pura de carcinoma de células transicionales (TCC); 14% tenía TCC con otras variantes histológicas; y el 10% tenía otras histologías tumorales, incluidos adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. La mediana de terapias anteriores fue de 2 (intervalo 1 a ≥ 3). El 63% de los pacientes había recibido regímenes basados en cisplatino, el 26% basados en carboplatino y un 11% había recibido ambos. Los pacientes en el grupo de control recibieron docetaxel (38%), paclitaxel (36%) o vinflunina (25%).

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la supervivencia general (OS), la supervivencia sin progresión (PFS) y la tasa de respuesta general (ORR) evaluadas por el investigador con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos [RECIST v1.1]. Los resultados de eficacia coincidieron en todos los subgrupos de pacientes estratificados.

La Tabla 16 y las Figuras 4-5 resumen los resultados de eficacia para el estudio EV-301.

Tabla 16 - Resultados de eficacia del estudio EV-301

Criterio de valoración	PADCEV N=301	Quimioterapia N=307
------------------------	-----------------	------------------------

Sobrevida general¹		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	134 (44.5)	167 (54.4)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.70 (0.56, 0.89)	
Valor p	0.0014	
Sobrevida sin progresión¹		
Cantidad (%) de pacientes con eventos	201 (66.8)	231 (75.2)
Mediana en meses (IC del 95%)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)
Razón de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.62 (0.51, 0.75)	
Valor p	<0.0001	
Tasa de respuesta general (CR + PR)²		
ORR (%) (IC del 95%)	40.6 (34.9, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)
Valor p	<0.0001	
Tasa de respuesta completa (CR) (%)	4.9	2.7
Tasa de respuesta parcial (PR) (%)	35.8	15.2

1. Según la prueba del orden logarítmico. Los factores de estratificación fueron el puntaje de ECOG, la región y la metástasis hepática.
2. Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Los factores de estratificación fueron el puntaje de ECOG, la región y la metástasis hepática.

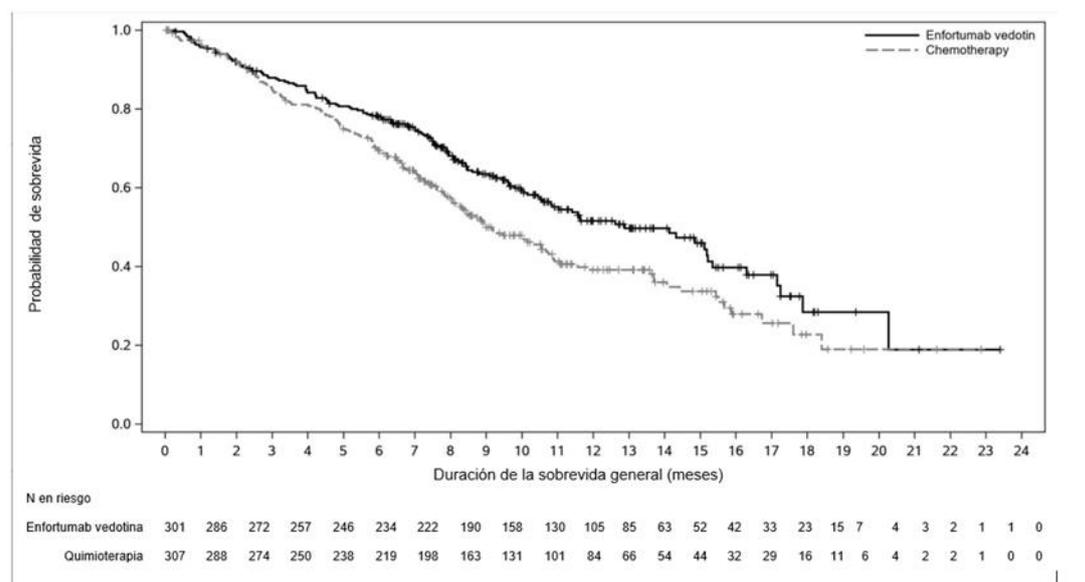


Figura 4 - Gráfico de Kaplan Meier para la sobrevida general. EV-301

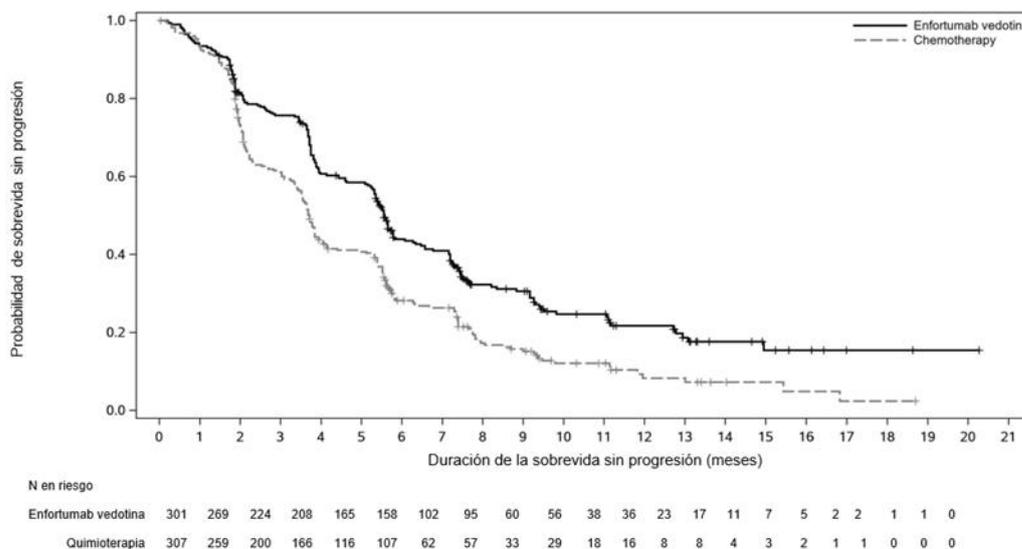


Figura 5 - Gráfico de Kaplan Meier de sobrevida sin progresión. EV-301

Cohorte 1 del estudio EV-201

La eficacia de PADCEV como monoterapia también se investigó en la cohorte 1 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, de cohortes múltiples y multicéntrico que incluyó a 125 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca o diabetes no controlada, definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV se administró en una dosis de 1.25 mg/kg, como una perfusión endovenosa (IV) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue de 69 años (intervalo: 40 a 84 años) y el 70% eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (85%), asiáticos (9%), negros (2%), otras (0.8%) o no informado (4%). El 4% de los pacientes eran hispanos o latinos. Todos los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (32%) o 1 (68%). El noventa por ciento de los pacientes tenía metástasis viscerales, entre ellos 40% con metástasis hepática. Aproximadamente dos tercios (67%) de los pacientes tenían una histología pura de carcinoma de células transicionales (TCC); 33% tenía TCC con otras variantes histológicas. La mediana de terapias sistémicas anteriores fue de 3 (intervalo: 1 a 6). El 66% de los pacientes había recibido regímenes basados en cisplatino, el 26% basados en carboplatino y un 8% adicional había recibido ambos, regímenes basados en cisplatino y carboplatino.

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetivo (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) confirmadas, evaluadas mediante una revisión central independiente cegada (BICR) con los RECIST v1.1.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17 - Resultados de eficacia en la cohorte 1 del estudio EV-201 (evaluación mediante BICR)

Criterio de valoración	PADCEV n=125
ORR confirmada (IC del 95%)	44% (35.1, 53.2)
Tasa de respuesta completa (CR)	12%
Tasa de respuesta parcial (PR)	32%
Mediana ¹ de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	7.6 (6.3, NE)

NE = no estimable

1. Basado en los pacientes (N=55) con una respuesta mediante BICR.

Pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento anterior y que no son aptos para recibir cisplatino

Cohorte 2 del estudio EV-201

La eficacia de PADCEV como monoterapia también se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201, un estudio de grupo único, de cohortes múltiples y multicéntrico en 89 pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y que no podían recibir cisplatino y no habían recibido un tratamiento con platino para la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se excluyó a los pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), neuropatía sensorial o motora activa de grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca o diabetes no controlada (definida como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$) con síntomas de diabetes asociados.

PADCEV se administró en una dosis de 1.25 mg/kg, como una perfusión endovenosa (IV) los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mediana de edad fue de 75 años (intervalo: 49 a 90 años), 74% de los pacientes eran hombres. Los datos demográficos de raza se informaron como blancos (70%), asiáticos (22%) o no informado (8%). Uno por ciento de los pacientes eran hispanos o latinos. Los pacientes tenían una escala de valoración inicial del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (42%), 1 (46%) y 2 (12%). El 43% de los pacientes tenían tumores en el

tracto superior, que incluye el área pélvica renal y la uretra. El 79% de los pacientes tenían metástasis viscerales, y el 24% tenía metástasis hepáticas. Los motivos por los que los pacientes no podían recibir cisplatino incluyeron: 66% con una depuración de creatinina al inicio de 30-59 mL/min, 7% con un puntaje de ECOG de 2, 15% con pérdida de audición de grado 2 o más y 12% con más de un criterio de exclusión para el tratamiento con cisplatino. El 70% de los pacientes tenían una histología de TCC; el 13% tenía TCC con diferenciación escamosa y el 17% tenía TCC con otras variantes histológicas.

La mediana de la cantidad de terapias sistémicas previas fue 1 (intervalo: 1 a 4).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 18 a continuación.

Tabla 18. Resultados de eficacia en la cohorte 2 del estudio EV-201 (evaluación mediante BICR)

Criterio de valoración	PADCEV N=89
ORR confirmada (IC del 95%)	51% (39.8, 61.3)
Tasa de respuesta completa (CR)	22%
Tasa de respuesta parcial (PR)	28%
Mediana ¹ de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	13.8 (6.4, NE)

NE = no estimable

1. Basado en los pacientes (N=45) con una respuesta mediante BICR.

14 CONSERVACIÓN Y MANEJO

Conservar los viales de PADCEV refrigerados de 2 °C a 8 °C en la caja original. No congelar. No agitar.

Manipulación Especial

PADCEV es un fármaco peligroso. Seguir los procedimientos especiales correspondientes de manipulación y eliminación.

Vida Útil

No se debe administrar PADCEV después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes indicado.

Naturaleza y Contenido del Envase

Caja que contiene vial de vidrio tipo I incoloro

Para mayor información científica sobre el producto, comunicarse con TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía e-mail: info@tecnofarma.com.pe.

Fecha de última revisión de la referencia: Dic23

Fecha de última revisión local: Feb24

PADCEV es una marca registrada de propiedad conjunta de Agensys, Inc. y Seagen Inc.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Se debe recomendar a los pacientes que lean la Información para Pacientes aprobada.

Reacciones cutáneas

Informar a los pacientes que han ocurrido reacciones cutáneas graves, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica con resultados fatales, tras la administración de PADCEV, principalmente durante el primer ciclo, pero también pueden ocurrir más adelante.

Recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si desarrollan nuevas lesiones en diana, si sufren reacciones cutáneas que empeoran progresivamente, o si experimentan ampollas o descamación de la piel graves [*consultar recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones*].

Hiperglucemia

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hiperglucemia y cómo reconocer los síntomas asociados [*consultar Advertencias y precauciones*].

Neumonitis/Enfermedad Pulmonar Intersticial

Indicar a los pacientes que informen de inmediato síntomas respiratorios nuevos o que empeoran [*consultar Advertencias y precauciones*].

Neuropatía periférica

Indicar a los pacientes que informen a su médico sobre cualquier entumecimiento y sensación de hormigueo en las manos o pies, o debilidad muscular [*consultar Advertencias y precauciones*].

Trastornos oculares

Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión [*consultar Advertencias y precauciones*]. Para prevenir

o tratar los ojos secos, recomendar a los pacientes que usen sustitutos de lágrimas artificiales.

Extravasación en el lugar de la perfusión

Informar a los pacientes que se han producido reacciones en el lugar de la perfusión después de la administración de PADCEV. En general, estas reacciones ocurrieron inmediatamente después de la administración, pero en algunos casos aparecieron más tarde (por ej., a las 24 horas). Se debe indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si experimentan una reacción en el lugar de la perfusión [*consultar Advertencias y Precauciones*].

Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe indicar a las mujeres que informen a su médico si descubren o sospechan un embarazo [*consultar Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Mujeres y hombres en edad fértil

Recomendar a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PADCEV y por 2 meses después de la última dosis. Recomendar a los hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PADCEV y durante 4 meses después de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

Lactancia

Recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con PADCEV y durante 3 semanas después de la última dosis [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

Infertilidad

Informar a las mujeres y a los hombres con potencial reproductivo que PADCEV podría perjudicar la fertilidad [*consultar Uso en poblaciones específicas*].

