



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Keytruda e Padcev

Estensione delle indicazioni come trattamento di combinazione neoadiuvante e adiuvante per il carcinoma della vescica muscolo-invasivo resecabile

Autore: Silvia Pelucchi

Revisore: Michela Campolo

Giugno 2026

Il 21 maggio 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) ha adottato una nuova indicazione per Keytruda (pembrolizumab), in combinazione con Padcev (enfortumab vedotin), per il trattamento neoadiuvante seguito da trattamento adiuvante dopo cistectomia radicale, in pazienti adulti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo resecabile (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*) non eleggibili a chemioterapia contenente cisplatino.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Keytruda (pembrolizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1. La proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-1, *programmed cell death protein 1*) è uno dei *checkpoint* immunitari che contribuiscono alla regolazione della risposta immune. Il legame di PD-1 con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 determina la trasduzione di segnali inibitori ai linfociti T, favorendo un fenotipo funzionalmente "esausto" delle cellule T effettrici.

L'espressione di PD-1 sui linfociti T e di PD-L1 sulle cellule neoplastiche rappresenta uno dei meccanismi attraverso cui le cellule tumorali possono eludere la risposta immunitaria antitumorale. Pembrolizumab blocca l'interazione tra PD-1 e i suoi ligandi, contribuendo a riattivare la risposta immunitaria mediata dai linfociti T contro le cellule tumorali. Il blocco di PD-1 rappresenta, pertanto, una strategia immunoterapeutica consolidata in oncologia.

Enfortumab vedotin è, invece, un anticorpo coniugato a farmaco (*antibody-drug conjugate*, ADC) costituito da un anticorpo IgG umano, coniugato all'agente anti-microtubuli MMAE. Il farmaco ha come *target* la nectina-4, proteina di adesione espressa sulla superficie delle cellule del cancro uroteliale, tramite la quale avviene l'internalizzazione del complesso ADC-nectina-4 e il rilascio di MMAE nella cellula con conseguente alterazione della rete di microtubuli, arresto del ciclo cellulare e apoptosi e la morte cellulare immunogenica.

La combinazione di enfortumab vedotin con gli inibitori di PD-1 determina una maggiore attività antitumorale.

Keytruda è stato ampiamente studiato ed è autorizzato in numerose neoplasie, tra cui melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma uroteliale, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, carcinoma a cellule renali, linfoma di Hodgkin classico, mentre enfortumab vedotin è autorizzato nel carcinoma uroteliale.

L'associazione tra i due farmaci è già approvata per i pazienti adulti con cancro uroteliale non resecabile o metastatico.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma della vescica muscolo-invasivo (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*) rappresenta una forma aggressiva di carcinoma uroteliale, associata a un elevato rischio di disseminazione sistemica e mortalità correlata alla malattia. Il carcinoma uroteliale costituisce il sottotipo istologico più frequente del carcinoma della vescica e circa un quarto dei pazienti presenta una malattia muscolo-invasiva al momento della diagnosi.

Il trattamento standard del MIBC resecabile si basa, nei pazienti eleggibili, sulla chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino seguita da cistectomia radicale con dissezione linfonodale pelvica. Questo approccio ha dimostrato un beneficio in sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. In pazienti selezionati, può essere considerata anche una strategia conservativa della vescica, basata su resezione transuretrale massimale del tumore seguita da chemioradioterapia concomitante.

Nonostante il ruolo consolidato della chemioterapia a base di cisplatino, una quota significativa di pazienti con MIBC non è eleggibile a tale trattamento, spesso a causa di compromissione della funzionalità renale, *performance status* ridotto, insufficienza cardiaca, neuropatia periferica o

perdita dell'udito. Frequentemente questi pazienti vengono sottoposti direttamente alla chirurgia, con opzioni sistemiche perioperatorie limitate e prognosi generalmente meno favorevole.

La chemioterapia adiuvante, generalmente a base di platino, può essere considerata in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo citoriduzione primaria, ma il suo impiego è limitato da efficacia non ottimale, tossicità rilevante e dibattito sul beneficio clinico in specifici sottogruppi. Negli ultimi anni, i limiti delle strategie tradizionali hanno favorito lo sviluppo di nuovi approcci perioperatori, tra cui inibitori dei *checkpoint* immunitari, ADC e terapie mirate, inizialmente introdotti nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico. In particolare, l'associazione di enfortumab vedotin e pembrolizumab ha dimostrato una significativa attività antitumorale e un beneficio clinico in termini di sopravvivenza in questa popolazione di pazienti, indipendentemente dall'eleggibilità alla chemioterapia contenente cisplatino. Parallelamente, l'introduzione dell'immunoterapia adiuvante con nivolumab, anch'esso diretto contro il *checkpoint* immunitario PD-1, e con durvalumab in combinazione con chemioterapia, ha ampliato le opzioni terapeutiche disponibili nei pazienti ad alto rischio di recidiva dopo cistectomia radicale.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Lo studio di fase III KEYNOTE-905/EV-303 ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione enfortumab vedotin più pembrolizumab somministrata prima e dopo la chirurgia rispetto alla sola chirurgia in pazienti con MIBC non eleggibili, o che avevano rifiutato, la chemioterapia a base di cisplatino.

Il trattamento perioperatorio con enfortumab vedotin più pembrolizumab ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da eventi e della sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. A 2 anni, la sopravvivenza libera da eventi stimata è risultata pari al 74,7% nel gruppo enfortumab vedotin–pembrolizumab rispetto al 39,4% nel gruppo di controllo, mentre la sopravvivenza globale stimata è risultata pari rispettivamente al 79,7% e al 63,1%. Inoltre, una risposta patologica completa è stata osservata nel 57,1% dei pazienti trattati con l'associazione, confermando la rilevante attività antitumorale del regime in questa popolazione.

L'effetto del trattamento è risultato generalmente coerente nei principali sottogruppi analizzati. La percentuale di pazienti sottoposti a cistectomia radicale è stata simile nei due gruppi, suggerendo che il trattamento neoadiuvante con enfortumab vedotin più pembrolizumab non abbia compromesso la possibilità di procedere alla chirurgia. I ritardi chirurgici sono stati infrequenti e comparabili tra i gruppi.

Gli eventi avversi si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con enfortumab vedotin più pembrolizumab rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto per la combinazione, caratterizzato principalmente da tossicità cutanea, neuropatia periferica, alterazioni metaboliche ed eventi avversi immuno-mediati correlati a pembrolizumab. Gli eventi avversi richiedono comunque un attento monitoraggio e una gestione proattiva, soprattutto considerando la fragilità clinica e le comorbidità della popolazione non eleggibile al cisplatino.

Nel complesso, i risultati dello studio supportano un rapporto beneficio/rischio favorevole dell'associazione enfortumab vedotin più pembrolizumab come trattamento neoadiuvante seguito da trattamento adiuvante dopo cistectomia radicale nei pazienti adulti con MIBC resecabile non eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino.

Bibliografia

1. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccin Immunother. 2016 Nov;12(11):2777-2789. doi: 10.1080/21645515.2016.1199310. Epub 2016 Jul 11.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/keytruda-1>
3. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, Sabadash M, Rodriguez-Vida A, Zhang Z, Atduev V, Göger YE, Rausch S, Kang SH, Loriot Y, Bedke J, Galsky MD, O'Donnell PH, von Amsberg G, Alimohamed N, Sulimka G, Gupta S, Paramonov V, Nakane K, Mihm M, Meng C, Huang CD, Ramamurthy C, Homet Moreno B, Ullén A; KEYNOTE-905/EV-303 Investigators. Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Bladder Cancer. N Engl J Med. 2026 Apr 2;394(13):1257-1269. doi: 10.1056/NEJMoa2511674.
4. Cigliola A, Maiorano BA, Dengur D, Tateo V, Mercinelli C, Piacentini M, Inguglia S, Messina C, Necchi A. The Management of Muscle Invasive Bladder Cancer: State of the Art and Future Perspectives. Cancers (Basel). 2025 Dec 17;17(24):4017. doi: 10.3390/cancers17244017