SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Keytruda e Padcev

Estensione di indicazione nel carcinoma della vescica muscolo-invasivo resecabile, indipendentemente dall'eleggibilità al cisplatino

Autore: Nunzia Balzano
Revisore: Lucia Gozzo

Ottobre 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Keytruda (pembrolizumab) e Padcev (enfortumab vedotin). L'estensione riguarda l'impiego in associazione come trattamento neoadiuvante, proseguito dopo cistectomia radicale come trattamento adiuvante, nei pazienti adulti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo (*Muscle-Invasive Bladder Cancer*, MIBC) resecabile. La modifica elimina la precedente restrizione ai pazienti non eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino, includendo quindi anche i pazienti eleggibili a tale trattamento.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Keytruda (pembrolizumab) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-PD-1 (*Programmed Death-1*), che agisce su uno dei checkpoint immunitari che contribuiscono alla regolazione della risposta immune. Bloccando l'interazione tra PD-1 e i suoi ligandi, contribuisce a riattivare la risposta immunitaria mediata dai linfociti T contro le cellule tumorali.

Padcev, il cui principio attivo è enfortumab vedotin, è invece un anticorpo-farmaco coniugato diretto contro la nectina-4, una proteina di adesione presente sulla superficie delle cellule del carcinoma uroteliale. Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano coniugato alla monometil auristatina E (MMAE), un agente citotossico che interferisce con i microtubuli. Dopo il legame alla nectina-4, il complesso viene internalizzato e rilascia MMAE nelle cellule tumorali, determinando alterazione della rete microtubulare, arresto del ciclo cellulare e morte cellulare. L'associazione con pembrolizumab combina l'azione citotossica di enfortumab vedotin con il potenziamento della risposta immunitaria antitumorale [1].

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 e LINK Word.Document.12 "/Users/luciagozzo/Desktop/Scrivania - MacBook Air di Lucia/SIF/SIF Pharma News/2026/Settembre/Padcev_Balzano.docx" "OLE_LINK1" \a \r nel trattamento perioperatorio del carcinoma della vescica muscolo-invasivo (*Muscle-Invasive Bladder Cancer*, MIBC) resecabile negli adulti non eleggibili al cisplatino.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il MIBC è caratterizzato dall'infiltrazione della parete muscolare vescicale e presenta un rischio rilevante di recidiva e diffusione metastatica. In pazienti selezionati, è possibile un trattamento trimodale con l'obiettivo di preservare la vescica, che combina resezione transuretrale del tumore e chemioradioterapia. Nella maggior parte dei casi di malattia resecabile, la cistectomia radicale rappresenta il *gold standard*, insieme con la chemioterapia neoadiuvante contenente cisplatino, che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. L'immunoterapia in associazione alla chemioterapia neoadiuvante e in monoterapia in fase adiuvante, o come sola terapia adiuvante, ha ampliato le opzioni disponibili nei pazienti ad alto rischio di recidiva post-cistectomia radicale. La scelta richiede una valutazione multidisciplinare delle caratteristiche della malattia, delle comorbilità e delle condizioni generali del paziente [2].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

La raccomandazione di EMA si basa sui risultati dello studio EV-304 (KEYNOTE-B15), uno studio clinico di fase III, randomizzato, in aperto, che ha confrontato enfortumab vedotin più

pembrolizumab come trattamento perioperatorio (4 cicli di terapia neoadiuvante seguiti da 5 e 13 cicli di terapia adiuvante con enfortumab vedotin e pembrolizumab, rispettivamente) con una chemioterapia neoadiuvante a base di gemcitabina e cisplatino (4 cicli), in pazienti con MIBC eleggibili al cisplatino e candidabili a cistectomia radicale [3]. Sono stati randomizzati 808 pazienti, 405 nel braccio sperimentale e 403 nel braccio di controllo. La cistectomia radicale era prevista in entrambi i gruppi ed è stata eseguita nell'86,7% dei pazienti del braccio sperimentale e nell'89,6% dei pazienti del braccio di controllo. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da eventi (*Event-Free Survival*, EFS); gli *endpoint* secondari principali comprendevano la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) e la risposta patologica completa (*pathological complete response*, pCR). Con un *follow-up* mediano di 33,6 mesi, l'associazione ha migliorato significativamente l'EFS, con una riduzione del rischio di evento o morte del 47% (*Hazard Ratio*, HR: 0,53; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 0,41–0,70; p<0,001). L'EFS stimata a due anni era del 79,4% rispetto al 66,2% con gemcitabina e cisplatino. La riduzione del rischio di morte è stata del 35% (HR: 0,65; IC 95%: 0,48–0,89; p=0,006), con un'OS stimata a due anni dell'86,9% rispetto all'81,3%. Il tasso di pCR è risultato del 55,8% con l'associazione e del 32,5% con la chemioterapia (p<0,001). Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo osservato è risultato coerente con quello noto dell'associazione, senza nuovi segnali di sicurezza. Gli eventi avversi di grado ≥3, indipendentemente dalla causa, sono stati riportati nel 75,7% dei pazienti nel braccio enfortumab vedotin più pembrolizumab e nel 67,2% nel braccio chemioterapia.
Il parere positivo del CHMP raccomanda pertanto l'ampliamento dell'indicazione perioperatoria al MIBC resecabile indipendentemente dall'eleggibilità al cisplatino [4].

Bibliografia

1. EMA – Summary Of Product Characteristics – Disponibile al link:
2. European Association of Urology – EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, 2026
3. Galsky, M. D., et al. (2026). Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Cisplatin-Eligible Bladder Cancer. *The New England journal of medicine*, *395*(4), 338–348. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2601486
4. EMA – Summary of opinion (initial authorisation)