

1. TÍTULO

Informe de evaluación de durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo-invasivo (CVMI) resecable.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de durvalumab (IMFINZI®) en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical en adultos con cáncer de vejiga músculo-invasivo (CMVI) resecable.

La dosis recomendada de durvalumab en la fase neoadyuvante es de 1.500 mg administrado mediante infusión intravenosa, en combinación con quimioterapia cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable. Después de la cirugía, en la fase adyuvante, la dosis recomendada es de 1.500 mg en monoterapia, administrado mediante infusión intravenosa, cada 4 semanas, hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o durante un máximo de 8 ciclos.

Durvalumab en esta indicación recibió la aprobación de la FDA el 28 de marzo de 2025, y posteriormente de la EMA el 2 de julio de 2025.

De acuerdo con la escala ESMO-MCBS, la magnitud del beneficio clínico del tratamiento con durvalumab en su indicación en el entorno perioperatorio del CVMI se clasifica como nivel A de magnitud de beneficio, la máxima categoría de beneficio clínico.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre de 2025

4. INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial (CU), también denominado carcinoma de células transicionales, se origina en el urotelio que recubre la vejiga, el uréter, la pelvis renal y la uretra. La mayoría de los CU (alrededor del 90%) se localizan en la vejiga, mientras que aproximadamente un 8% se originan en la pelvis renal (carcinoma urotelial de tracto superior, UTUC), y en torno al 2% en el uréter u la uretra^{1,2}.

El CU es el noveno tumor más frecuente en el mundo. En Europa, en 2022, se diagnosticaron 224.988 nuevos casos, con una tasa anual de mortalidad de 9,4/100.000 habitantes³. En España, el cáncer de vejiga ocupa el 5º lugar en frecuencia, tras el cáncer de mama, pulmón, próstata y colorectal, con una incidencia estimada de 22.435 nuevos casos en 2025 y 4.499 muertes registradas en 2023⁴.

En el momento del diagnóstico, alrededor del 90% de los carcinomas uroteliales vesicales están localizados; de ellos, aproximadamente el 75% se presentan como carcinoma de vejiga no músculo-invasivo (CVNMI), y el 25% como carcinoma músculo-invasivo (CVMI), ya que se extienden más allá del músculo detrusor pudiendo invadir el tejido perivesical o incluso otros órganos vecinos^{1,2}. Dentro del CVMI, el 15-20% corresponden a enfermedad localizada T2a-T4a y un 5-10% se presentan ya con enfermedad avanzada.

En el CVMI (cT2-T4aN0M0), la cistectomía radical con linfadenectomía constituye el tratamiento quirúrgico estándar. Sin embargo, esta estrategia se asocia a un riesgo elevado de recaída, especialmente en estadios localmente avanzados. La supervivencia global a 5 años es de aproximadamente el 50% para los tumores T2 y del 20% para los T3. Estas cifras, junto a la infraestadificación clínica, ponen de manifiesto la necesidad de optimizar el manejo sistémico en el entorno perioperatorio⁵.

La quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino en pacientes con CVMI localizado (T2-T4aN0M0) ha demostrado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en varios ensayos aleatorizados^{6,7}. Tres metanálisis han reforzado este beneficio, describiendo una reducción relativa del riesgo de muerte cercana al 9% y una ganancia absoluta de 5-8% en supervivencia global a 5 años con esquemas basados en cisplatino, con una mortalidad atribuible a la quimioterapia muy baja (en torno al 1%)⁸⁻¹⁰. El régimen óptimo de neoadyuvancia no está claramente definido. Un ensayo comparó ddMVAC (6 ciclos) frente a gemcitabina-cisplatino (4 ciclos), no demostrando una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión a 3 años ni en la supervivencia global a 5 años, a pesar de obtenerse mayores tasas de pCR con ddMVAC, a costa de una mayor toxicidad¹¹. Los esquemas sin cisplatino no se recomiendan, por tanto, en pacientes que no son candidatos a recibir cisplatino, se aconseja realizar directamente la cirugía¹².

En el escenario adyuvante, el papel de la quimioterapia basada en cisplatino sigue siendo controvertido. Un metaanálisis que incluye datos individuales de 1.183 pacientes de diez ensayos aleatorizados, confirmó un beneficio significativo de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino frente a observación, con un HR de 0,82 (IC95% 0,70-0,96) con una

ganancia absoluta de aproximadamente el 6% en supervivencia global a 5 años ¹³. No obstante, la evidencia es limitada y no se apoya el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes no candidatos a cisplatino, de modo que el pronóstico de estos pacientes sigue siendo desfavorable, especialmente en presencia de factores patológicos de alto riesgo tras la cirugía.

En los últimos años, los de punto de control inmunitario han modificado sustancialmente el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado, lo que ha impulsado su evaluación en fases más tempranas de la enfermedad. En el entorno adyuvante, tres ensayos fase 3 han analizado el papel de la inmunoterapia en dos situaciones: i) pacientes sin tratamiento neoadyuvante previo, inelegibles para cisplatino o que rechazan quimioterapia adyuvante, con estadio patológico pT3/pT4 y/o pN+; y ii) pacientes con enfermedad residual de alto riesgo tras quimioterapia neoadyuvante (ypT2-4a o ypN+). El estudio CheckMate 274 demostró que nivolumab adyuvante mejora de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad tanto en población ITT (HR 0,70), como, de forma más marcada, en población PD-L1 $\geq 1\%$. Análisis posteriores muestran una tendencia favorable en la supervivencia global, con mayor diferencia en PD-L1 positivos, sin alcanzar la significación estadística¹⁴⁻¹⁶. El ensayo AMBASSADOR ha demostrado beneficio en la SLE con pembrolizumab adyuvante frente a observación (HR 0,73), si bien los datos de SG son todavía inmaduros¹⁷. Por el contrario, el estudio IMvigor010, que evaluó atezolizumab adyuvante frente a observación, no demostró diferencias significativas ni en SLE ni en SG en la población global, aunque análisis exploratorios sugieren un posible beneficio en pacientes con ctDNA positivo^{18,19}. En conjunto, estos resultados indican que, aunque la inmunoterapia adyuvante constituye una opción importante en subgrupos de alto riesgo, el beneficio no es uniforme para todos los inhibidores de punto de control inmunitario.

Pese a estos avances, antes del estudio NIAGARA, no existían datos de ensayos fase 3 que hubieran demostrado, en pacientes candidatos a cisplatino, un beneficio en supervivencia libre de eventos y supervivencia global al comparar un tratamiento perioperatorio basado en la combinación de inmunoterapia y quimioterapia neoadyuvante estándar frente a quimioterapia sola. En paralelo, resultados recientes de pacientes inelegibles para cisplatino, como el KEYNOTE-905/EV-303 con enfortumab vedotina más pembrolizumab en el contexto perioperatorio apuntan a un cambio en el abordaje de la enfermedad en este subgrupo ²⁰.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1k dirigido frente al ligando 1 de la proteína de muerte celular programada (PD-L1). PD-L1 es un mecanismo de escape tumoral que, al unirse a sus receptores PD-1 y CD80 (B7.1), en las células T, reduce su activación, su actividad citotóxica y la producción de citocinas. Durvalumab bloquea de forma selectiva la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80, evitando esta señal inhibitoria y potenciando las respuestas inmunitarias antitumorales mediante la activación y proliferación de las células T efectoras.

Sobre esta problemática, caracterizada por un elevado riesgo de recaída tras el tratamiento local estándar, el beneficio limitado de la quimioterapia basada en cisplatino y los resultados heterogéneos de la inmunoterapia adyuvante, se plantea la evaluación de un esquema perioperatorio (NIAGARA), con el objetivo de mejorar el pronóstico de pacientes con CVMI resecable candidatos a tratamiento con cisplatino.

5. EFICACIA

La eficacia de durvalumab en este contexto perioperatorio se evaluó en el ensayo clínico NIAGARA ²¹, un estudio fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir tratamiento neoadyuvante antes de la cistectomía radical con:

- Brazo experimental: durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab en monoterapia cada 4 semanas durante un máximo de 8 ciclos tras la cistectomía radical.
- Brazo control: gemcitabina y cisplatino cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, sin tratamiento adyuvante posterior.

Se incluyeron pacientes con carcinoma urotelial de vejiga candidatos a cistectomía radical, que no hubieran recibido quimioterapia sistémica previa o inmunoterapia para el tratamiento del CVMI, con un estadio clínico cT2-T4aN0/1M0 y elegibles para cisplatino. Se excluyeron pacientes con histología puramente no urotelial, de células pequeñas o carcinoma urotelial primario de otras zonas más allá de la vejiga (uréter, uretra o pelvis renal), con trastornos autoinmunes o inflamatorios previamente documentados.

La aleatorización se estratificó por el estadio clínico (cT2N0 frente a >cT2N0; incluyendo cT2N1, T3 y T4a), por la función renal (aclaramiento de Cr [ClCr] ≥ 60 mL/min frente a CrCl ≥ 40 mL/min a <60 mL/min) y estado de expresión de PD-L1 (alto frente a bajo/negativo). Los pacientes del brazo experimental recibieron durvalumab 1500 mg + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de durvalumab 1500 mg cada 4 semanas, hasta un máximo de 8 ciclos tras la cistectomía. En el brazo control se administró gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, sin tratamiento adyuvante. Los pacientes con función renal ≥ 40 mL/min pero <60 mL/min recibieron dosis divididas de cisplatino de 35 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo.

Los objetivos principales (duales) del estudio fueron la tasa de respuesta completa patológica (pCR) evaluada mediante revisión central y enmascarada y la supervivencia libre de eventos (SLE) evaluada mediante revisión central independiente enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés). Como objetivo secundario clave se analizó la supervivencia global. Otros objetivos secundarios incluyeron la supervivencia libre de metástasis, la supervivencia específica por enfermedad, y la supervivencia libre de enfermedad.

Se aleatorizaron un total de 1.063 pacientes, 533 en el brazo de durvalumab y 530 en el brazo comparador. Las características basales estaban bien balanceadas en ambos grupos de tratamiento. La mayoría eran varones (81,8%), con un estado funcional ECOG = en el 78% de los casos. Más de la mitad de los pacientes presentaban una estadificación clínica >cT2N0 (59,7%), y la gran mayoría eran cN0 (94,5%). Se incluyeron un 18,9% de pacientes con función renal límite (≥ 40 mL/min pero <60 mL/min).

Completaron la fase de neoadyuvancia el 79% de pacientes en el brazo de durvalumab y el 74% en el brazo comparador; solamente en un 0,4% y en un 0,8% de los casos fue por progresión. Se sometieron a cistectomía radical el 88% y el 83%, respectivamente, siendo la decisión del paciente la causa más frecuente de no realizar la cirugía. De los pacientes que iniciaron durvalumab adyuvante, el 75% completó los 8 ciclos previstos.

Tras una mediana de seguimiento de 42,3 meses, el tratamiento perioperatorio con durvalumab demostró un beneficio estadísticamente significativo frente a quimioterapia en la SLE, con una mediana no alcanzada en el brazo de durvalumab frente a 46,1 meses en el brazo comparador (HR 0,68; IC95% 0,56-0,82; $p < 0,0001$). A los 24 meses, la SLE estimada fue del 67,8% con durvalumab frente a 59,8% con quimioterapia, y a los 36 meses del 63,7% vs 53,6%, respectivamente (Fig. 1). En el análisis exploratorio por subgrupos, el beneficio en SLE fue consistente en la mayoría de subgrupos analizados.

En cuanto a la respuesta completa patológica (pCR), en el análisis formal planificado se alcanzó en el 33,8% con durvalumab frente al 25,8% en el brazo comparador, con un riesgo relativo (RR) de 1,30 (IC95% 1,09-1,56; $p = 0,004$), sin alcanzar el nivel de significación preespecificado ($p < 0,0001$) (Fig. 2). Sin embargo, se llevó a cabo un re-análisis incluyendo 59 muestras que habían sido inicialmente excluidas (clasificadas como no evaluables/no respondedoras). En este análisis la tasa de pCR fue del 37,3% en el brazo de durvalumab frente a 27,5% en el brazo comparador, con un RR 1,34 (IC95% 1,13-1,60).

En cuanto a la supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 46,3 meses, durvalumab perioperatorio mejoró la supervivencia global, con una tasa de supervivencia a 24 meses del 82,2% con durvalumab frente a 75,2% con quimioterapia (HR 0,75; IC95% 0,59-0,93; $p = 0,0106$) (Fig. 3).

En el subgrupo de pacientes con función renal límite, se demostró un beneficio consistente con durvalumab en SLE, SG y pCR²².

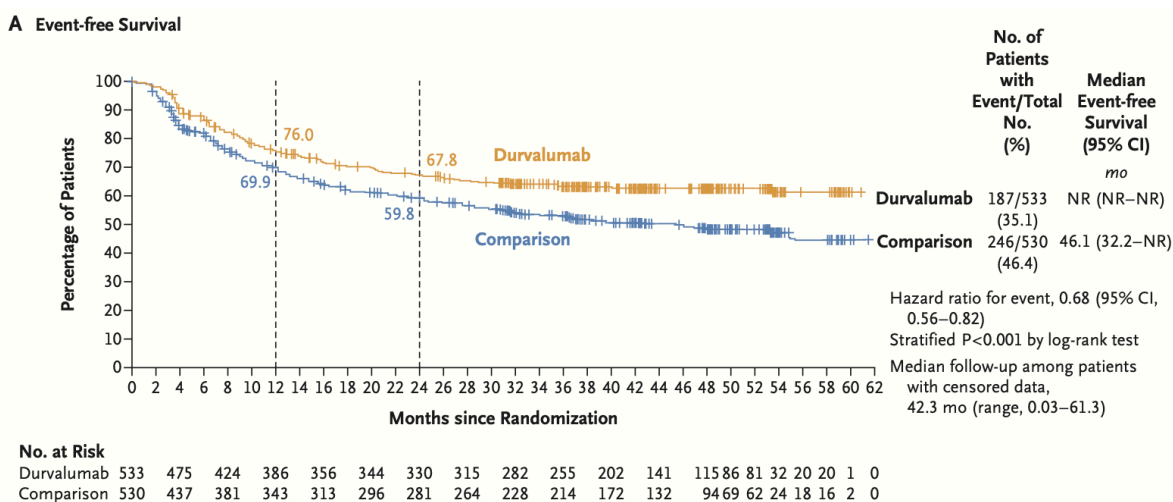


Figura 1: Supervivencia libre de eventos tras una mediana de 42,3 meses de seguimiento.

A Primary Analysis of Pathological Complete Response

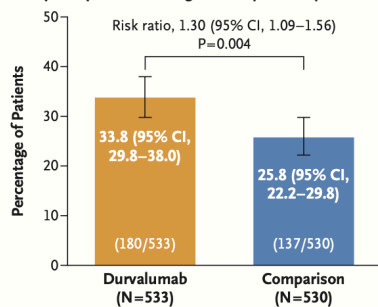


Figura 2: Respuesta completa patológica en análisis primario

A Overall Survival

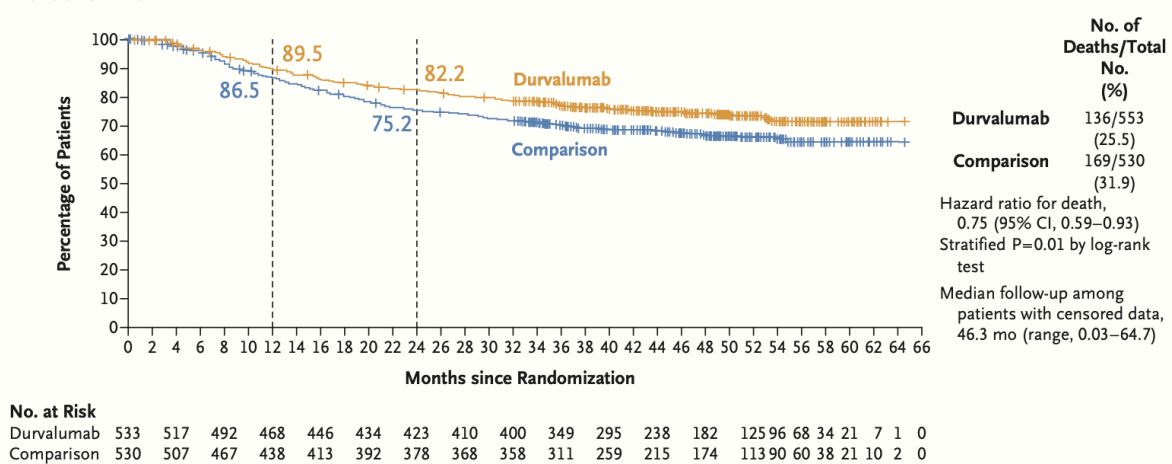


Figura 3: Supervivencia global tras una mediana de 46,3 meses de seguimiento

6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad del estudio NIAGARA²¹ se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento neoadyuvante. Los eventos adversos de cualquier causa ocurrieron en el 99,4% de los pacientes en el brazo de durvalumab y en el 99,8% del brazo comparador. Los eventos adversos de grado ≥ 3 se observaron en el 69,4% y el 67,5% de los pacientes, respectivamente. En cuanto a los eventos adversos grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 40,6% y el 40,9% de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento con desenlace mortal ocurrieron en 3 pacientes (0,6%) en cada brazo. La discontinuación del tratamiento en la fase neoadyuvante ocurrió en el 14,9% de pacientes con durvalumab y en el 15,2% en el brazo comparador. En la fase adyuvante, un 7,8% de pacientes con durvalumab tuvieron que discontinuar el tratamiento por eventos adversos.

Los eventos adversos inmunomediados se registraron en el 20,9% de los pacientes con durvalumab y en el 3% en el grupo comparador. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo (10,4%), hipertiroidismo (2,5%), rash cutáneo (2,3%), eventos renales innumediados (1,7%), diarrea (1,5%) o neumonitis (1,3%). No se registraron muertes atribuibles a eventos inmunomediados.

Desde el punto de vista quirúrgico, la administración de durvalumab en el contexto neoadyuvante no incrementó las complicaciones asociadas a la cistectomía radical. La proporción de pacientes intervenidos fue similar entre brazos y las tasas de complicaciones perioperatorias y de mortalidad precoz tras la cirugía fueron comparables, sin señales de un mayor riesgo perioperatorio atribuible a durvalumab.

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Durvalumab (N=530) n (%)	Comparador (N=526) n (%)
Cualquier evento adverso	502 (94,7)	487 (92,6)
Eventos adversos ≥ 3	215 (40,6)	215 (40,9)
Discontinuación de tratamiento por EA relacionados con durvalumab	42 (7,9)	--
Discontinuación de tratamiento por EA relacionados con quimioterapia	55 (10,4)	64 (12,2)

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante tras citectomía radical, es el primer tratamiento de quimio-inmunoterapia perioperatoria que, en un ensayo clínico fase 3 ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de eventos y en supervivencia global frente a quimioterapia estándar en pacientes con carcinoma de vejiga músculo-invasivo resecable, candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino.

Durvalumab perioperatorio ha sido aprobado por la FDA en 28 de marzo de 2025 y por la EMA el 2 de julio de 2025 para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo-invasivo resecable en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante y en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la citectomía radical. De acuerdo a la escala ESMO-MCB, la magnitud del beneficio clínico de durvalumab en este escenario curativo se clasifica como nivel A, que corresponde a la máxima categoría de beneficio clínico.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio NIAGARA²¹ es el primer ensayo fase 3 que demuestra un beneficio significativo de una estrategia perioperatoria de quimio-inmunoterapia frente a quimioterapia estándar con gemcitabina-cisplatino seguida de citectomía radical en pacientes con carcinoma de vejiga músculo-invasivo (CVMI) resecable candidatos a cisplatino. En este estudio se incorpora durvalumab a la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino y se extiende a la fase adyuvante tras la citectomía radical, observándose un beneficio clínico y estadísticamente significativo en la supervivencia libre de eventos (SLE) y en la supervivencia global (SG).

En la población por intención de tratar, la SLE a 24 meses fue del 67,8% con durvalumab perioperatorio frente al 59,8% con quimioterapia sola, con una HR de 0,68 (IC95% 0,56-0,82). Asimismo, se demuestra un beneficio estadísticamente significativo en SG en el primer análisis intermedio preespecificado, con una HR de 0,75 (IC95% 0,59-0,93). Aunque los resultados son robustos, los datos de SG deben considerarse aún inmaduros y requieren un seguimiento más prolongado.

En cuanto al otro objetivo principal, la respuesta completa patológica (pCR), se observó una mayor tasa de pCR en el grupo de durvalumab (33,8% vs 25,8% en el brazo comparador); sin embargo, el análisis formal planificado no alcanzó el umbral de significación estadística predefinido. Análisis exploratorios post hoc sugieren que el

beneficio de durvalumab perioperatorio en SLE y SG se mantiene tanto en los pacientes que alcanzan pCR como en aquellos que no lo hacen²².

En conjunto, estos resultados han sido valorados por ESMO, clasificando este tratamiento con un beneficio clínico de magnitud máxima (nivel A en la escala ESMO-MCBS para tratamientos curativos), lo que sitúa actualmente al esquema NIAGARA entre las intervenciones con mayor impacto clínico en el escenario perioperatorio del CVMI.

Desde el punto de vista de seguridad, la adición de durvalumab a la quimioterapia neoadyuvante no incrementó la incidencia global de toxicidad grave relacionada con el tratamiento: los acontecimientos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en un porcentaje similar en ambos brazos. La proporción de pacientes sometidos a cistectomía radical fue alta en ambos brazos (88,0% vs 83,2%), sin diferencias relevantes en el tiempo hasta la cirugía. En la cohorte con función renal límite (CICr entre 40 y <60 mL/min), tratada con cisplatino en dosis divididas, el beneficio en SLE, SG y pCR con durvalumab fue consistente con el observado en la población global, con un perfil de seguridad comparable. Esto es especialmente relevante en un subgrupo que, en la práctica clínica, suele considerarse “frontera” para el uso de cisplatino.

En el contexto actual del manejo del CVMI resecable, la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino seguida de cistectomía radical constituye el estándar de tratamiento en pacientes candidatos a cisplatino (estadios cT2-T4a N0-1 M0), con una ganancia absoluta en SG de aproximadamente un 5-8% a 5 años, pero con una tasa de recurrencias aún elevada, cercana al 50% a los 3 años⁸⁻¹⁰. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de estrategias adicionales para reducir el riesgo de recaída.

De forma casi paralela al desarrollo del NIAGARA, la inmunoterapia adyuvante ha modificado el abordaje de los pacientes con alto riesgo de recaída tras cistectomía radical. El estudio CheckMate 274¹⁴ demostró que nivolumab adyuvante mejora de forma significativa la SLE frente a placebo en pacientes con CVMI de alto riesgo, particularmente en la población PD-L1 $\geq 1\%$. En consecuencia, nivolumab adyuvante es actualmente una opción de tratamiento en pacientes con CVMI de alto riesgo que no han recibido quimioterapia neoadyuvante o en pacientes que, tras recibirla, tienen tumor residual $\geq pT2/pN+$. De forma similar, pembrolizumab adyuvante¹⁷ ha mostrado beneficio en la SLE frente a observación, mientras que el estudio de atezolizumab¹⁸ fue negativo en la población global, con un posible beneficio en pacientes con ctDNA+¹⁹. Todo ello sugiere que no toda la inmunoterapia tiene el mismo grado de beneficio en este escenario¹.

En este marco, las guías SEOM-SOGUG¹ recientemente actualizadas posicionan el régimen NIAGARA como la opción preferente en pacientes con CVMI cT2-T4a N0-N1 M0 candidatos a cisplatino, mientras que recomiendan nivolumab adyuvante en pacientes con factores de alto riesgo (ypT2-4/ypN+ tras quimioterapia neoadyuvante o pT3-4/pN+ sin quimioterapia neoadyuvante) que no son candidatos a quimioterapia adyuvante con cisplatino. Es decir, NIAGARA se integra en un algoritmo donde la elegibilidad para cisplatino, el uso o no de quimioterapia neoadyuvante y el riesgo patológico post-cirugía condicionan la secuencia óptima.

Pese a los resultados positivos del estudio NIAGARA, no existe evidencia comparativa directa que permita definir de forma concluyente la estrategia perioperatoria en pacientes candidatos a cisplatino: administrar quimioterapia neoadyuvante estándar (con régimen basado en cisplatino) seguida de cistectomía y, en pacientes con enfermedad residual de

alto riesgo (ypT2-4/ypN+), administrar inmunoterapia adyuvante con nivolumab; o bien iniciar el esquema NIAGARA en el que todos los pacientes cisplatino elegibles reciban quimioterapia con durvalumab y posteriormente durvalumab adyuvante, independientemente de la respuesta patológica. No existe comparación directa entre ambas estrategias. Además, se debe tener en cuenta que en el NIAGARA, el uso de inmunoterapia adyuvante en el brazo control fue muy limitado (solo 4 pacientes lo recibieron), lo cual no refleja el escenario actual, en el que la disponibilidad de nivolumab es mucho mayor ²¹.

El estudio presenta, además, otras limitaciones que deben considerarse a la hora de trasladar los resultados a la práctica clínica. El diseño es abierto, no obstante, los dos criterios de valoración primarios (pCR y SLE) se evaluaron mediante revisión central independiente y ciega, y el promotor permaneció enmascarado a la asignación de tratamiento y a los datos de eficacia a nivel de pacientes hasta la apertura del ciego. Por otra parte, el diseño del estudio NIAGARA no permite separar el efecto relativo de las fases neoadyuvante y adyuvante; esta limitación, señalada tanto en la discusión del propio estudio como en la editorial acompañante²³, constituye una cuestión clave para optimizar la duración y la intensidad del tratamiento perioperatorio.

En este contexto, el estudio NIAGARA representa un cambio importante, ya que, por primera vez, una estrategia perioperatoria que combina la inmunoterapia con la quimioterapia basada en cisplatino demuestra un beneficio significativo en SLE y SG en un ensayo fase 3 aleatorizado frente al estándar de quimioterapia neoadyuvante sola. Este régimen de quimio-inmunoterapia perioperatoria ha sido incorporado en diferentes guías clínicas^{1,2}.

No obstante, los resultados del NIAGARA se limitan a pacientes elegibles para cisplatino (incluyendo aquellos con función renal límite tratados con cisplatino fraccionado), por lo que sigue existiendo una necesidad no cubierta importante en la población inelegible para cisplatino, que constituye un porcentaje significativo de pacientes con CVMI en la práctica real. De forma reciente se han comunicado en ESMO los datos del estudio KEYNOTE-905/EV-303 (enfortumab vedotina más pembrolizumab) para esta población, que podrían suponer un cambio sustancial en el abordaje perioperatorio de pacientes cisplatino-inelegibles²⁰.

En conjunto, el estudio NIAGARA demuestra que la incorporación de durvalumab perioperatorio a la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino mejora de forma significativa la SLE y SG, sin comprometer la factibilidad de la cistectomía radical ni modificar sustancialmente el perfil de seguridad global de la quimioterapia estándar. Esos datos, junto a la valoración máxima de beneficio clínico por parte de la escala ESMO-MCBS apoyan que el régimen NIAGARA se considere como una nueva opción de tratamiento en pacientes adultos con CVMI resecable candidatos a quimioterapia con cisplatino.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Puente J, Rodríguez-Vida A, Sevillano E, Estévez SV, Fernández CÁ, Chirivella I, et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for urothelial cancer (2025). *Clin Transl Oncol*. 2025 Nov;27(11):4142–59.
2. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 May;22(4):216–25.
3. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 Apr 1;156(7):1336–46.
4. Las cifras del cáncer en España. 2025;
5. Gray PJ, Lin CC, Jemal A, Shipley WU, Fedewa SA, Kibel AS, et al. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Apr 1;88(5):1048–56.
6. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2171–7.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859–66.
8. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1927–34.
9. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202–5; discussion 205-6.
10. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group CCOP in E based CPGI. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561–9.
11. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):255–64.
12. Peyton CC, Tang D, Reich RR, Azizi M, Chipollini J, Pow-Sang JM, et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):1535–42.
13. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and

- Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol.* 2022 Jan;81(1):50–61.
14. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2102–14.
 15. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology.* 2025 Jan 1;43(1):15–21.
 16. Milowsky MI, Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Perez Valderrama B, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) for high-risk muscle-invasive uro-thelial carcinoma (MIUC): Additional efficacy outcomes including overall survival (OS) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) from CheckMate 274. 2025.
 17. Apolo AB, Ballman K V, Sonpavde G, Berg S, Kim WY, Parikh R, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):45–55.
 18. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):525–37.
 19. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Oct 20;
 20. Vulsteke C, Kaimakliotis HZ, Danchaivijitr P, Rodríguez-Vida A. Radical cystectomy + pelvic lymph node dissection (RC + PLND) is the standard treatment for pts with MIBC who are cisplatin-ineligible. Periop therapy may improve outcomes in these pts. *Annals of Oncology.* 2025;36 (suppl_2):S1-S60.
 21. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Nov 14;391(19):1773–86.
 22. Meeks J, van der Heijden MS, Powles T, Galsky D. The First Report Of Disease-Free Survival Analyses From The Niagara Trial Of Perioperative Durvalumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy In Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology.* 2025;213(55):e1340.
 23. Milowsky MI. Toward Curing More Patients with Bladder Cancer — A New Perioperative Strategy. *New England Journal of Medicine.* 2024 Nov 14;391(19):1848–9.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Johnson & Johnson, Astellas, Roche, Bayer, IPSEN, Novartis, Orion Pharma, MSD, BMS, Merck, Astra-Zeneca, Pfizer, Advanced Accelerator Applications (AAA).

