INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-321/V1/27112024/V2/02042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico

Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2024
Fecha de actualización: 02 de abril de 2025

Índice

Introducción 1
Nivolumab (Opdivo®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Subestudio CA209901 (Checkmate 901) 4
Seguridad 11
Discusión 12
Conclusión 14
Grupo de expertos 16
Anexo 17
Referencias 20

Introducción

El carcinoma urotelial (CU) se origina en las células uroteliales, derivadas del epitelio transicional o urotelio, que revisten la uretra, vejiga, uréteres, pelvis renal y cálices renales. Las células uroteliales también se conocen por células de transición y consecuentemente, el CU también se conoce como carcinoma de células transicionales (CCT) (1). Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga urinaria, un 8% aproximadamente en la pelvis renal y un 2% en los uréteres y la uretra (2).

Entre los factores de riesgo, el tabaquismo es el principal factor, al que se le atribuyen hasta el 50% de los casos (3). Se ha relacionado también con la exposición ocupacional a sustancias carcinogénicas y se ha correlacionado con la dosis acumulada de algunos fármacos como ciclofosfamida (4). Algunos síndromes genéticos, como el síndrome de Lynch, también pueden predisponer al CU. En las regiones donde la infección por *Schistosoma* es endémica, Asia, África y Sudamérica, también puede ser un factor de riesgo (2).

El CU es el noveno tumor más frecuente en el mundo. En 2022 se diagnosticaron a nivel mundial 614.298 casos nuevos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 9,3 en varones y 2,4 en mujeres por 100.000 habitantes. En Europa se diagnosticaron 224.777 casos nuevos, con una tasa anual de mortalidad 9,4/100.000 habitantes. En nuestro país, se diagnosticaron 21.418 casos nuevos en 2022 (quinto tumor en incidencia) y 5.832 muertes, constituyendo la sexta causa de muerte por cáncer (5).

El síntoma más común del cáncer de vejiga es la hematuria sin dolor y se debe investigar la causa del mismo en todos los casos. Otros síntomas frecuentes son la disuria, el aumento de la frecuencia urinaria y/o urgencia miccional, así como síntomas obstructivos en tumores localmente avanzados. La edad media al diagnóstico es de 73 años (2, 6, 7). En el diagnóstico, la ecografía abdominal y de las vías urinarias permite detectar los tumores vesicales. El *gold standard* para el diagnóstico y la estadificación local del cáncer de vejiga es la cistoscopia y la evaluación histológica mediante biopsia y/o resección transuretral. Una vez confirmado el diagnóstico, el estadiaje se debe completar con tomografía axial computarizada (TAC). La urografía mediante TAC o la urografía con resonancia magnética permiten detectar tumores papilares en el tracto urinario (6, 7).

En el 90% de los casos, en el momento de diagnóstico la enfermedad es localizada, donde el 75% de los casos se presentan como enfermedad confinada en la mucosa o en la lámina propia, conocidos como cáncer no músculo invasivo (NMIBC). El 25% restante son conocidos como tumores músculo invasivos (MIBC) ya que se extienden más allá del músculo detrusor invadiendo el tejido perivesical o incluso más allá, alcanzando otros órganos (2). Hasta un 10% de los pacientes tienen metástasis clínicamente identificables en el momento del diagnóstico (7). Patológicamente, todos los tumores MIBC se consideran de alto grado, mientras que los tumores NMIBC pueden ser de bajo o alto grado (6).

A nivel molecular, las alteraciones genéticas son frecuentes en el cáncer de vejiga, siendo considerado el tercer cáncer más mutado. Las principales mutaciones se han identificado en los genes *CDKN2A* (34%), *FGFR3* (21%), *PIK3CA* (20%), y *ERBB2* (17%), considerados dianas terapéuticas de interés de próximos fármacos para el CU (2, 8).

El tratamiento locorregional del cáncer de vejiga se establece en función de las características anatomopatológicas, localización, grado de invasión del tumor (NMIBC o MIBC) y en el caso de los NMIBC, según el riesgo: bajo, medio, alto o muy alto riesgo (6). El tratamiento estándar de la enfermedad avanzada o metastásica consiste, hasta la fecha, en esquemas antineoplásicos basados en platino e inhibidores del eje PD1/PD-L1, conocidos como inhibidores de punto de control inmunitario (*Immune Checkpoint Inhibitors*; ICIs) en primera o segunda línea y en terapias de mantenimiento, así como conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos contra la proteína nectina-4 o inhibidores de la tirosina cinasa frente a FGFR (factor de crecimiento del receptor de fibroblastos) en segunda línea (6).

El esquema de quimioterapia (QT) basada en cisplatino, cisplatino-gemcitabina, junto con el MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino) son el régimen estándar de tratamiento enprimera línea para los pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que puedan tolerar la QT basada en platino. La elección del tratamiento de primera línea estará condicionada por la susceptibilidad del paciente para tolerar los esquemas de QT basada en platino. El esquema MVAC tiene resultados de eficacia similares, pero está limitado por su elevada toxicidad (2). Por lo que cisplatino-gembitabina se ha establecido como el régimen preferente de elección en primera línea por su beneficio en supervivencia, con una mediana de supervivencia global (SG) de 14-15 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7 meses aproximadamente. Alrededor de un 50% de los pacientes con CU metastásico no son candidatos a cisplatino debido a su pobre escala de estado funcional, sus comorbilidades y la función renal alterada, por lo que recibirán esquemas basados en carboplatino, presumiblemente, menos eficaz con una mediana de SG de 9 meses y una mediana de SLP de 6 meses aproximadamente (9).

La introducción en junio del 2020 de avelumab en mantenimiento, lo convirtió en el estándar de tratamiento para los pacientes cuya enfermedad no ha progresado después de esquemas de QT basados en platino, demostrando en el ensayo Javelin 100 una mediana de SG de 23,8 meses frente a los 15 meses del brazo control (10).

Para los pacientes que no son candidatos a recibir cisplatino y cuyos tumores tengan expresión PD-L1, deberían considerarse atezolizumab y pembrolizumab (6).

Sin embargo, existe una necesidad no cubierta para los pacientes con formas más agresivas de la enfermedad cuya enfermedad progresa durante el primer esquema de QT con platino y, por tanto, no serán candidatos a recibir avelumab en mantenimiento en la primera línea de tratamiento (11, 12). A su vez, la inmunoterapia en combinación con QT en primera línea ha demostrado beneficios en SG y en SLP frente a QT en diferentes tipos de tumores, sin embargo, hasta la fecha, este no había sido el caso del CU, donde los resultados de los ensayos de fase 3 KEYNOTE-361 e IMvigor130 de pembrolizumab y atezolizumab respectivamente no demostraron beneficio en SG ni en SLP (13, 14). No obstante, los análisis exploratorios de estos ensayos revelan mejoras en la SLP (y la SG en IMvigor130) en pacientes que reciben inhibidores de PD-1/PD-L1 añadido a QT basada en cisplatino, aunque no en carboplatino (14). Estos resultados pueden ser fruto de las diferencias del efecto inmunomodulador del cisplatino versus el carboplatino y cabe destacar la importancia de la QT citotóxica específica en regímenes combinados con bloqueo de puntos de control inmunitario. El sub-estudio CA209901 es el único ensayo que demuestra el beneficio de añadir los inhibidores de PD-1 a la QT basada en cisplatino (12).

Sin embargo, el escenario terapéutico del CU localmente avanzado o metastásico ha cambiado con la reciente autorización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del CU irresecable o metastásico en los pacientes candidatos a QT basada en platino que ha obtenido resultados positivos en SG (con una diferencia en la mediana de SG de 15 meses frente al brazo platino+ gemcitabina) , posicionándose como el estándar de tratamiento en primera línea (15).

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico.

Nivolumab está autorizado también en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos tras fracaso a un tratamiento previo basado en platino. Además, tiene autorización en monoterapia para el tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) en adultos con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% que tienen alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del CUMI (16).

La dosis recomendada de nivolumab es de 360 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas hasta 6 ciclos, seguida de monoterapia con nivolumab administrada por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o a 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurra primero (16).

Opdivo® (Nivolumab) está disponible como concentrado para solución para perfusión a una concentración de 10 mg/mL en viales de 4 y 10 mL (16).

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une al receptor de muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, que ha demostrado estar involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. La interacción de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y pueden ser expresados por otras células en el microambiente tumoral, resulta en la inhibición de la proliferación de células T y la secreción de citoquinas.

Nivolumab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2 (16).

Eficacia

La eficacia de nivolumab para el tratamiento de primera línea de CU irresecable o metastásico en combinación con cisplatino y gemcitabina se basa en los resultados del estudio CA209901 (CheckMate 901) de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto compuesto por dos estudios fase III: un estudio principal (brazos A y B) y un subestudio (brazos C y D) (12, 17).

Originalmente, el ensayo comenzó únicamente con el estudio principal, aleatorizando a los pacientes en proporción 1:1 a los brazos A (nivolumab+ipilimumab -> nivolumab en mantenimiento) o B (cisplatino/ carboplatino + gemcitabina). El objetivo de dicho estudio primario fue demostrar que el tratamiento con nivolumab+ ipilimumab en primera línea mejoraba la SG en los pacientes no candidatos a cisplatino con PD-L1 positivo (≥ 1%) y/o en todos los pacientes aleatorizados con CU irresecable o metastásico (12). El esquema del diseño del estudio CA209901 está disponible en el Anexo: figura 1.

Una vez que el subestudio se abrió, los pacientes que no eran candidatos a recibir cisplatino continuaron siendo aleatorizados 1:1 a los brazos A o B, mientras que los pacientes candidatos a cisplatino se aleatorizaron 1:1:1:1 a los brazos A, B, C o D y se estratificaron según el estado de PD-L1 (punto de corte 1%), elegibilidad para cisplatino (sólo para el estudio principal) y la presencia de metástasis hepáticas. Una vez que el estudio principal alcanzó su objetivo de reclutamiento (aproximadamente 445 pacientes no candidatos a cisplatino y 235 pacientes con PD-L1 ≥ 1%), el reclutamiento del estudio principal terminó y, únicamente continuó el reclutamiento de los pacientes candidatos a cisplatino en el subestudio (brazos C o D) (12).

Subestudio CA209901 (Checkmate 901)

En el subestudio CA209901, objeto de evaluación de este IPT, únicamente los pacientes candidatos a cisplatino fueron aleatorizados 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Brazo C: nivolumab 360 mg en combinación con cisplatino (70 mg/m2; día 1) + gemcitabina (1000 mg/m2; días 1 y 8) (quimioterapia estándar, SoC por sus siglas en inglés) (nivolumab + SoC) cada 3 semanas hasta 6 ciclos, seguido de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas.
  - La fase de monoterapia se inició 3 semanas después de la última dosis de la terapia combinada y se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, si el paciente retiraba el consentimiento o hasta alcanzar los 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurriera antes.
- Brazo D: Cisplatino (70 mg/m2; día 1)- gemcitabina (1000 mg/m2; días 1 y 8) hasta 6 ciclos (Se permitió la administración de ciclos adicionales de acuerdo a las guías locales).

Población del estudio

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con CCT del urotelio de la vejiga, pelvis renal, uretra o uréteres irresecable o metastásico (evidencia histológica o citológica). Se permitió la presencia de variantes histológicas minoritarias (<50%). Los pacientes debían presentar enfermedad medible mediante TAC o imagen de resonancia magnética (IMR) y no podían haber recibido tratamiento QT previo para la enfermedad metastásica o irresecable.

Los pacientes debían presentar un ECOG 0-1. Los candidatos a cisplatino debían presentar adecuada función renal, con una tasa de filtrado glomerular > 60 mL/min. Se permitió terapia intravesical previa si el tratamiento se había completado al menos 4 semanas antes del inicio del estudio. Se permitió terapia neoadyuvante previa, radiación o quimioterapia adyuvante basada en platino con recurrencia 12 meses o más después de completar la terapia. La

radioterapia (RT) paliativa previa debía haber finalizado al menos 2 semanas antes de la primera administración del estudio.

Fueron excluidos los pacientes candidatos a tratamiento local con intención curativa, pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas (fueron candidatos si las lesiones habían sido tratadas y no mostraban signos de progresión). Se excluyeron los pacientes con ECOG ≥ 2, los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con un agente anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti-CTLA-4, o cualquier otro fármaco dirigido frente a las células T o los puntos de control, y aquellos pacientes que habían recibido algún fármaco del estudio en las 4 semanas previas a la primera visita.

Objetivos y diseño del estudio

Las variables principales del estudio fueron: la SG y la SLP (medida por BICR; *Blinded Independent Central Review*). Como objetivos secundarios se evaluaron: la expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para SG y SLP y los cambios en calidad de vida desde el inicio del tratamiento (cuestionario EORTC QLQ-C30). De forma exploratoria se evaluaron: la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), la seguridad y tolerabilidad, los cambios en calidad de vida desde el inicio del tratamiento (cuestionario EuroQol 5Q-5D-5L), la calidad de vida (cuestionario EORTC QLQ-C30), la expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para TRO y la inmunogenicidad de nivolumab+ SoC.

Se realizó un análisis de sensibilidad de SLP medida por BICR sin censurar los datos de los pacientes que recibieron terapia anticancerosa subsiguiente antes de que se hubiera producido la progresión o muerte (definición secundaria de SLP). Además, se preespecificaron otros análisis de sensibilidad para SLP.

Se realizaron varias enmiendas relevantes al protocolo original del estudio principal y del subestudio que implicaron cambios en las variables principales. En la enmienda 3, el subestudio se añadió al estudio principal, en la enmienda 4, la SG paóa a ser variable principal junto con la SLP y se aumentó el tamaño muestral de 300 a 600 pacientes en base a datos externos disponibles públicamente de otros estudios, como el estudio IMvigor 130. Por último, en la enmienda 5, hubo cambios en el tiempo de análisis de la variable SLP, se decidió que el análisis de ésta coincidiera con el análisis final de SG, debido a que la tasa de eventos de la SLP fue menor a la inicialmente prevista y alcanzarla se esperaba que iba a implicar un retraso de 3 años en el estudio.

Para controlar el error tipo I, se emplearon dos estrategias: la división del nivel de significación (alfa) entre las dos variables principales y la aplicación de una función de gasto del alfa tipo O'Brien-Fleming en el análisis intermedio secuencial por grupos (12).

Resultados de eficacia

Un total de 608 pacientes fueron aleatorizados en el subestudio, 304 en cada brazo. En el brazo nivolumab+SoC todos los pacientes aleatorizados fueron tratados, mientras que en el brazo SoC un 5,3% (16/304) de los pacientes no fueron tratados. En el brazo nivolumab+SoC un 16,1% (49/304) de pacientes recibieron al menos una dosis de carboplatino y un 14,9% (43/288) del brazo SoC.

La mediana de seguimiento fue de 33,6 meses (7,4 a 62,4), con un mínimo de seguimiento de 7,4 meses en ambos grupos. A fecha de cierre del estudio, el 74% de los pacientes de nivolumab+Soc habían completado la primera parte del estudio (6 ciclos de QT+ nivolumab) versus el 54,5% del brazo SoC. Un total de 244 (87,7%) pacientes del brazo nivolumab+SoC entraron en la parte 2 del estudio, pero sólo 20 pacientes (8,2%) completaron la monoterapia con nivolumab. El principal motivo de discontinuación en la parte 1 fue la progresión de la enfermedad; 6,6% en nivolumab+SoC vs 17,4% SoC. La segunda razón fue por toxicidad (7,6% en ambos grupos). En la parte 2, el 82,4% (n=201) de los pacientes discontinuaron el tratamiento, por los mismos motivos; progresión (59,8%) y toxicidad (7%).

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos, en general, son comparables entre los grupos y se reflejan en la figura 1. La mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaban ECOG 0 (53,3%) y enfermedad metastásica (85,9% para nivolumab+SoC y 88,5% para Soc) La mayoría de los pacientes tenían un nivel de expresión de PD-L1 <1%; un 63,5% en el grupo nivolumab+SoC y 63,8% en el grupo SoC. Del global, un 74,3% de los pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo.

Por otro lado, en el grupo nivolumab+SoC un 35,5% y un 51,3% en el grupo SoC recibieron tratamiento sistémico posterior y, concretamente, 28 pacientes (9,2%) del brazo nivolumab+SoC y 126 (41,4%) del brazo SoC recibieron inmunoterapia. En la tabla 1 se recoge la proporción de pacientes que recibieron inmunoterapia como tratamientos subsiguientes.

Tabla 1. Descripción de la proporción de pacientes que recibieron inmunoterapia como tratamientos subsiguientes (17).

n (%)	Nivolumab+SoC (n=304)	SoC (n=304)
Anti-PD-1	**22 (7,2)**	**72 (23,7)**
Nivolumab	6 (2)	5 (1,6)
Pembrolizumab	14 (4,6)	54 (17,8)
Toripalimab	0	6 (2)
Anti–PD-L1	**3 (1)**	**52 (17,1)**
Atezolizumab	0	13 (4,3)
Avelumab	3 (1)	32 (10,5)
Durvalumab	0	7 (2,3)
Otra inmunoterapia	**3 (1)**	**2 (0,7)**

Abreviaturas: Nivolumab+SoC: nivolumab +*Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); SoC: *Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); PD-1: molécula de muerte programada 1; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

Figura 1. Características basales de la población de estudio (17)

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin (N = 304)	Gemcitabine–Cisplatin Alone (N = 304)
Age		
Median (range) — yr	65 (32–86)	65 (35–85)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	150 (49.3)	148 (48.7)
≥65 yr	154 (50.7)	156 (51.3)
Sex — no. (%)		
Male	236 (77.6)	234 (77.0)
Female	68 (22.4)	70 (23.0)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	211 (69.4)	225 (74.0)
Asian	75 (24.7)	63 (20.7)
American Indian or Alaska native	1 (0.3)	1 (0.3)
Black	0	2 (0.7)
Other	17 (5.6)	13 (4.3)
Geographic region — no. (%)		
United States	19 (6.2)	21 (6.9)
Europe	134 (44.1)	142 (46.7)
Asia	72 (23.7)	61 (20.1)
Other region	79 (26.0)	80 (26.3)
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	162 (53.3)	162 (53.3)
1	140 (46.1)	142 (46.7)
>1	2 (0.7)	0
Tumor type at initial diagnosis — no. (%)		
Urinary bladder	235 (77.3)	219 (72.0)
Renal pelvis	33 (10.9)	44 (14.5)
Other	36 (11.8)	41 (13.5)
Time from initial diagnosis		
Median (range) — yr	0.51 (0–27.8)	0.36 (0–23.9)
Distribution — no. (%)		
<1 yr	179 (58.9)	199 (65.5)
≥1 yr	125 (41.1)	105 (34.5)
Histologic variant — no. (%)		
None	150 (49.3)	142 (46.7)
Adenocarcinoma	53 (17.4)	50 (16.4)
Squamous-cell carcinoma	20 (6.6)	23 (7.6)
Micropapillary	17 (5.6)	16 (5.3)
Other	62 (20.4)	71 (23.4)
Not reported	2 (0.7)	2 (0.7)
Disease stage — no. (%)		
Metastatic	261 (85.9)	269 (88.5)
Locally unresectable or nonmetastatic	41 (13.5)	33 (10.9)
Not reported	2 (0.7)	2 (0.7)
Tumor PD-L1 expression — no. (%)		
≥1%	111 (36.5)	110 (36.2)
<1%	193 (63.5)	194 (63.8)
Liver metastasis — no. (%)		
Yes	64 (21.1)	64 (21.1)
No	240 (78.9)	240 (78.9)

* ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group, and PD-L1 programmed death ligand 1.
† Race or ethnic group was reported either by the patients or by the investigators, depending on the trial site.

El análisis final de SG se realizó cuando se habían producido 365 eventos. El análisis final de SLP se llevó a cabo al mismo tiempo que el de SG, lo cual ocurrió antes del número planificado de eventos de SLP. En el momento del análisis final de SG se produjeron 402 eventos de SLP. La mediana de SG fue de 21,7 meses (IC del 95%, 18,6 a 26,4) en el grupo de nivolumab+SoC y de 18,9 meses (IC del 95%, 14,7 a 22,4) en el grupo SoC; HR= 0,78 (0,63; 0,96), p=0,017. Los resultados se resumen en la tabla 2, figura 2 y figura 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subgrupos de la SG según el nivel de expresión de PD-L1.

Tabla 2. Resultados de SG del subestudio CA209901 (Checkmate 901) (12)

Variable	Nivolumab+SoC (n=304)	Soc (n=304)
Supervivencia global (SG)		
Muertes, n (%)	172 (56,6)	193 (63,5)
Duración SG, meses		
Mediana (IC 95%)	21,72 (18,63; 26,38)	18,86 (14,72; 22,44)
Hazard ratio (IC 95%)	0,78 (0,63; 0,96)	
P-valor	0,0171	
Tasa SG % (IC 95%)		
A los 6 meses	88,1 (83,8; 91,2)	83,9 (79,2; 87,7)
A los 12 meses	70,2 (64,6; 75,1)	62,7 (56,8; 68,1)
A los 18 meses	57,5 (51,5; 63,0)	51,7 (45,5; 57,4)
A los 24 meses	46,9 (40,7; 52,8)	40,7 (34,6; 46,7)

Abreviaturas: Nivolumab+SoC: nivolumab +*Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); SoC: *Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); SG: Supervivencia global.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la SG y SLP del subestudio CA209901 (Checkmate 901) (17)

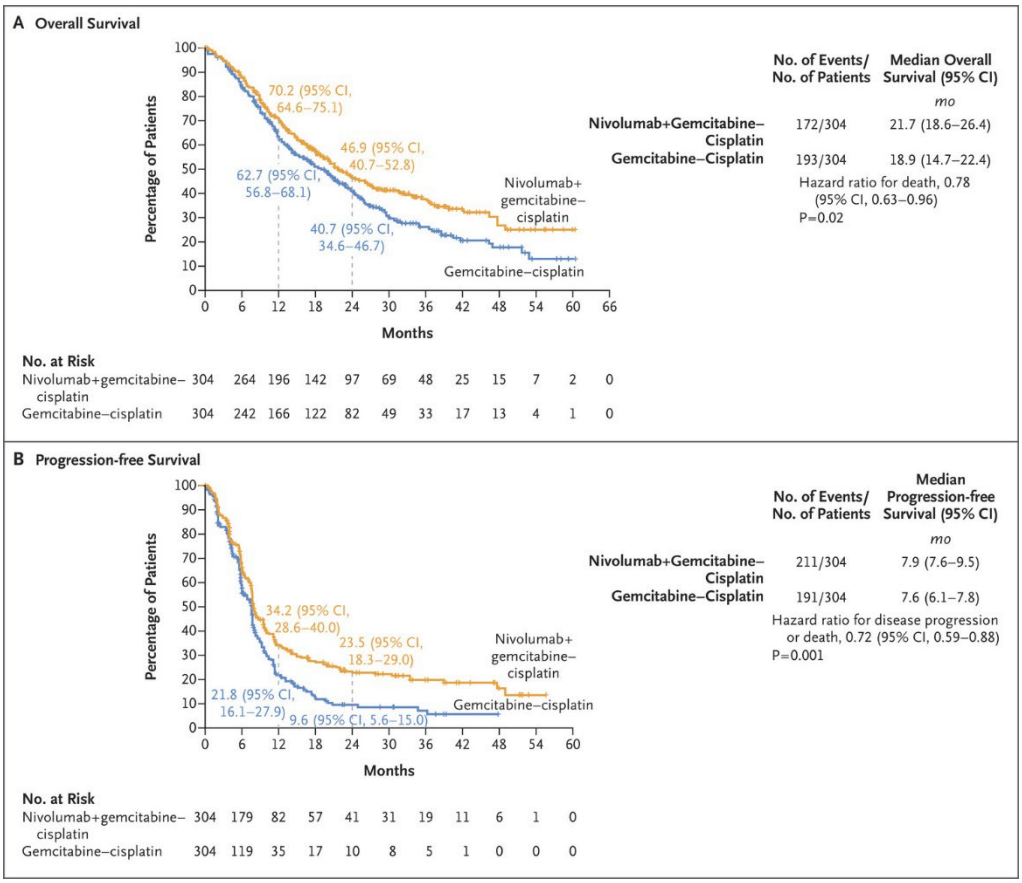
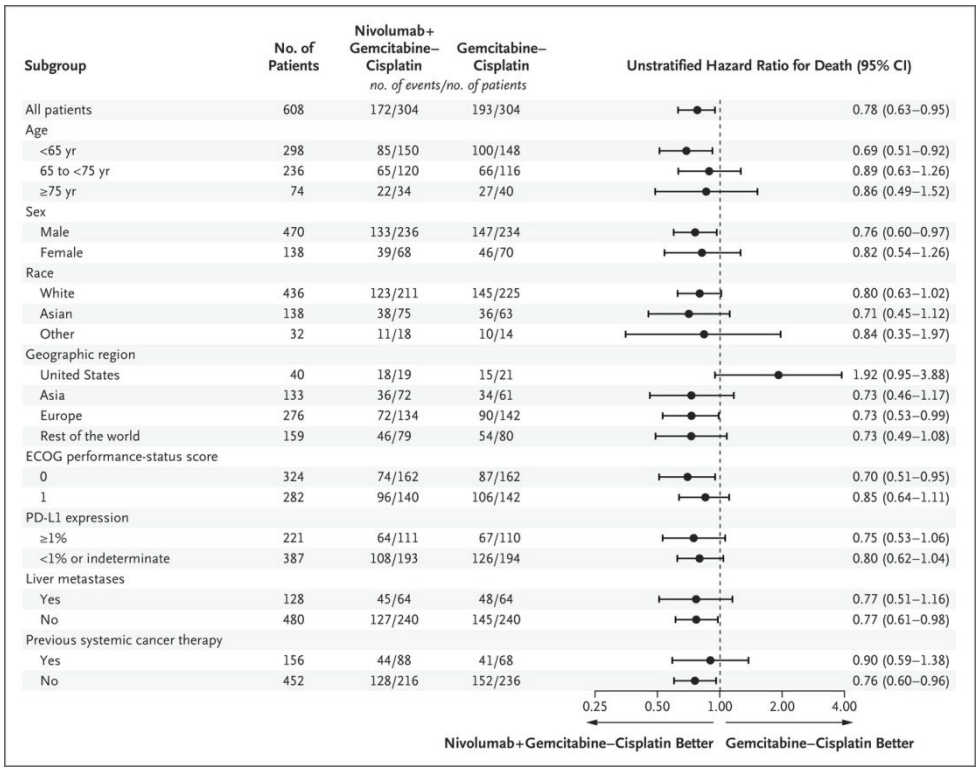


Figura 3. Análisis de SG por subgrupos del subestudio CA209901 (Checkmate 901) (17)



La mediana de SLP según BICR fue de 7,9 meses (IC del 95%, 7,6 a 9,5) en el grupo nivolumab+SoC y de 7,6 meses (IC del 95%, 6,1 a 7,8) en el grupo SoC. La tasa de SLP fue del 34,2% y 21,8%, respectivamente, a los 12 meses, y del 23,5% y 9,6%, respectivamente, a los 24 meses. La SLP según la evaluación del investigador también fue mejor para el grupo nivolumab+SoC que con QT sola (grupo SoC): HR= 0,70; IC 95%, 0,57 a 0,85. Los resultados de SLP se reflejan en la figura 2 y tabla 3.

La censura de datos de SLP por recibir terapia oncológica posterior se produjo en 24 pacientes (7,9%) del brazo nivolumab+SoC y en 74 pacientes (24,3%) del brazo SoC. Los resultados del análisis de sensibilidad de SLP (sin censurar a esos pacientes) fueron consistentes con el análisis principal de SLP (HR = 0,74 [IC 95%: 0,62; 0,89]).

Los resultados de SLP en el subgrupo de pacientes con PD-L1 ≥ 1% muestran un HR= 0,58 (IC 95%: 0.41; 0,81), la mediana de SLP fue de 8,08 (7,10; 11,37) y 6,05 (5,78; 7,56) meses en los grupos nivolumab+SoC y SoC, respectivamente (Anexo: Figura 2).

Tabla 3. Resultados de SLP del subestudio CA209901 (Checkmate 901) (12)

Variable	Nivolumab+SoC (n=304)	Soc (n=304)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos, n (%)	211 (69,4)	191 (62,8)
Duración SLP, meses		
Mediana (IC 95%)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6.05; 7,75)
Hazard ratio (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,88)	
P-valor	0,0012	
Tasa SLP % (IC 95%)		
A los 6 meses	65,5 (59,6; 70,7)	58,1 (51,6; 64,1)
A los 12 meses	34,2 (28,6; 40,0)	21,8 (16,1; 27,9)
A los 18 meses	27,6 (22,2; 33,2)	12,7 (8,1; 18,4)
A los 24 meses	23,5 (18,3; 29,0)	9,6 (5,6; 15,0)

Abreviaturas: Nivolumab+SoC: nivolumab +*Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); SoC: *Standard of care* (cisplatino+gemcitabina); SG: Supervivencia global.

La TRO fue de 57,6% en el grupo nivolumab+SoC y 43,1% en el grupo SoC. La proporción de pacientes que obtuvieron respuesta completa (RC) fue casi el doble para el brazo nivolumab+SoC (21,7%), frente a un 11,8% del grupo SoC, sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo hasta respuesta (TTR; *time to response*) siendo de 2,1 meses en ambos brazos. La mediana de duración de la respuesta (IC 95%) fue de 9,53 meses (7,59; 15,08) en el brazo nivolumab+SoC y de 7,26 meses (5,72; 8,90) en el brazo SoC.

Respecto a los resultados de calidad de vida, a las 24 semanas del estudio el número de pacientes en el brazo de Soc era muy limitado (n≤43), por lo que no fue posible hacer comparaciones entre los grupos. Los cambios en el cuestionario EQ5D-5L-VAS y EQ-5D-5L no alcanzaron la diferencia mínima establecida.

Seguridad

El perfil de seguridad de nivolumab está bien establecido, incluido su combinación con QT. Los datos de seguridad de nivolumab en combinación con QT proceden de 1268 pacientes de ensayos de otros tumores.

El análisis de seguridad del subestudio CA209901 se realizó en todos los pacientes tratados, es decir, aquellos que recibieron al menos 1 dosis de cualquier tratamiento del estudio (304 del brazo nivolumab+Soc vs 288 del brazo SoC). La mediana de seguimiento fue de 33,6 meses para nivolumab+SoC y de 33,5 meses para SoC. La mediana de duración de la terapia fue de 7,4 meses (rango, 0 a 47,9) en el grupo de nivolumab+Soc y de 3,7 meses (rango, 0 a 14,3) en el grupo Soc.

La adición de nivolumab a la QT aumentó el número de EAs, especialmente EAs grado 3-4, como ya se había observado en otros tumores. Es necesario tener en cuenta que la exposición de los pacientes del brazo nivolumab+SoC fue casi el doble que la del brazo SoC.

Se produjeron efectos adversos (EAs) de cualquier causa en el 99,7% de los pacientes del grupo nivolumab+SoC y 98,6% del grupo SoC; la proporción de pacientes con EAs ≥ grado 3 fue 76,6% y 67,7% respectivamente. Los EAs de cualquier causa que originaron la discontinuación (de cualquier grado), reportados en ≥2% de los sujetos, en el brazo de nivolumab+SoC fueron daño renal agudo (3,0%), aumento de creatinina (2,6%) y trombocitopenia (2,0%). Se produjo un EA grado 5 (sepsis) en 1 paciente del grupo nivolumab+SoC y en 1 paciente (insuficiencia renal aguda) del grupo SoC.

Los EAs más frecuentes en el grupo nivolumab+SoC (≥10% de los sujetos) fueron prurito (14,5%), rash (13,5%), hipotiroidismo (13,2%), diarrea (13,2%) y aumento de creatinina (12,8%).

El 21,1% de los pacientes en el grupo de combinación con nivolumab y el 17,4% en el grupo de gemcitabina-cisplatino experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado que resultaron en la interrupción del mismo. En cuanto a los eventos adversos de grado 3 o superior que provocaron la discontinuación, los porcentajes fueron del 11,2% y 7,6%, respectivamente. Se produjeron otros efectos adversos de interés en el 3% de los pacientes de nivolumab+SoC: pancreatitis (0,7%), miocarditis, citopenia inmunomediada, encefalitis autoinmune (0,3% cada una) (12, 17).

La incidencia de eventos adversos inmunomediados de cualquier grado fue significativamente mayor en el brazo experimental, con un 29,3% frente al 0,7% en el grupo de control. En cuanto a eventos inmunomediados de grado ≥3, estos ocurrieron en el 6,6% de los pacientes del grupo experimental, comparado con un 0% en el grupo de control. Los eventos inmunomediados más frecuentes de cualquier grado incluyeron hipotiroidismo (12,8% vs. 0%), hipertiroidismo (7,2% vs. 0%) y rash (4,3% vs. 0,3%)

El número de muertes fue ligeramente inferior en el grupo nivolumab+SoC (56,6%) que en el grupo de QT SoC (64,6%). Las muertes relacionadas con la toxicidad del tratamiento fueron del 2,3% (n=7) y 0,7% (n=2) en cada grupo. Las causas en el grupo nivolumab+SoC fueron: sepsis abdominal, trombocitopenia, shock hipovolémico, síndrome de fallo multiorgánico, miocarditis, daño renal agudo, obstrucción de intestino delgado, insuficiencia adrenal y dos casos de sepsis. En el brazo SoC, las dos muertes fueron por fallo renal agudo y shock séptico.

Seguridad en poblaciones especiales

La frecuencia de EAs grado ≥ 3-4 de cualquier causa y los relacionados con los fármacos en el brazo nivolumab+SoC fue superior en los pacientes ≥75 años comparado con el resto de la población del estudio, aunque el número de pacientes era escaso para obtener conclusiones (n=34). Además, la frecuencia de EAs fue superior en las mujeres que, en hombres, pero solo el 23% del total de pacientes eran mujeres. Estos dos aspectos no ocurrieron en el brazo de QT SoC.

La presencia de anticuerpos anti-fármaco (inmunogenicidad) fue baja y no parece tener un efecto relevante en la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con QT SoC. No se identificaron nuevas reacciones adversas o aspectos relevantes de la seguridad de nivolumab (Opdivo).

Discusión

El tratamiento de primera línea del CU en estadios avanzados, irresecable o metastásico ha consistido, tradicionalmente, en esquemas de QT basados en platino, preferiblemente cisplatino si el paciente es candidato, por ser un tumor altamente sensible a QT. Sin embargo, los resultados del ensayo fase III, JAVELIN Bladder 100 (10, 20), en el que se comparó el mejor tratamiento de soporte frente al mantenimiento con avelumab, en pacientes tratados con QT (cisplatino/carboplatino + gemcitabina) cuya enfermedad no había progresado en las 4-10 semanas posteriores a la última dosis administrada, habían posicionado, hasta la fecha, la inmunoterapia de mantenimiento como estándar de tratamiento, en aquellos pacientes que mantienen enfermedad estable o tienen respuesta favorable (parcial o completa) a la primera línea de QT basada en platino.

Hay un porcentaje de pacientes cuya enfermedad progresa durante el primer esquema de QT y podrá recibir inmunoterapia en segunda línea. En estos casos atezolizumab y pembrolizumab en monoterapia han demostrado ser eficaces. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de una terapia efectiva para estos pacientes con CU avanzado o metastásico más agresivo. Para ello, otros ensayos fase III, han intentado demostrar el beneficio de la inmunoterapia en primera línea asociada a QT (13, 14, 21, 22). En el ensayo KEYNOTE-361 (21), pembrolizumab en combinación con QT basada en cisplatino o carboplatino no alcanzó sus objetivos primarios de superioridad de SLP ni SG frente a QT en CU avanzado. Atezolizumab, en combinación con QT, tampoco consiguió demostrar beneficio en SG frente a placebo + QT en el análisis final de Imvigor130 (14). El ensayo DANUBE (22) tampoco consiguió sus objetivos co-primarios de demostrar mejoría en SG de durvalumab frente a QT en el grupo de pacientes con PD-L1 positivo y de durvalumab + tremelimumab frente a QT en la población intención de tratar del estudio.

Estos resultados contrastan con los observados para nivolumab en el subestudio Checkmate 901 (17) y avelumab en JAVELIN Bladder 100 (20), y podrían ser explicados por diferentes causas: la selección de los pacientes y tratamiento, diseño de estudio y tiempo de respuesta de la inmunoterapia. En los ensayos de pembrolizumab y atezolizumab, el perfil de pacientes difiere de los demás al incluir pacientes con ECOG de hasta 2. Los ensayos KEYNOTE-361, Imvigor130 y DANUBE con resultados negativos (14, 21, 22), y el de avelumab, (20) permitieron el uso de cisplatino y carboplatino en el esquema de QT en función de la elegibilidad de los pacientes para recibir uno u otro, a diferencia del estudio de nivolumab en el que se seleccionó a los pacientes candidatos a cisplatino. La superioridad de la QT con cisplatino frente a carboplatino se basa en la hipótesis del efecto inmunomodulador de cisplatino en el microambiente tumoral, que estaría potenciado con la combinación con inmunoterapia (23). Esto podría explicar, al menos parcialmente, los resultados negativos de dichos ensayos.

Por otro lado, es posible que los pacientes que responden inicialmente a la QT, obtengan mejores resultados en SG, tal y como se ha observado en el ensayo de avelumab, en el que los pacientes lo recibían en mantenimiento si la enfermedad no había progresado con la QT. En el ensayo de nivolumab, la tasa de respuesta completa (RC) fue del 21,7% en el brazo nivolumab+SoC, comparado con un 11,8% del brazo SoC (diferencia del 9,9%) y el tiempo de respuesta fue igual en ambos brazos (2,1 meses). Esto es sugestivo de que la respuesta inicial sea debida a la QT, ya que el efecto de la inmunoterapia no se observa hasta pasados 3 meses. En contraposición, en los ensayos de pembrolizumab, atezolizumab y durvalumab se encontraron diferencias inferiores en cuanto a RC, del 3, 6 y 2%, respectivamente (12, 14, 21, 22).

Recientemente, el escenario terapéutico del CU irresecable o metastásico se actualizó con los resultados positivos en SLP, SG y la TRO de enfortumab vedotina en combinación con pembrolizumab posicionándose como la elección terapéutica preferente en primera línea para los pacientes candidatos a QT basada en platino (24). Este posicionamiento

se basa, principalmente, en los resultados del ensayo KEYNOTE-A39 de SG con una ganancia en la mediana de SG de 15 meses (31,5 meses para enfortumab vedotina+ pembrolizumab frente a 16,1 meses en el brazo platino+ gemcitabina; HR 0,47 IC 95; 0,38-0,58, P < 0,001) (15, 24)

La indicación de nivolumab en primera línea para el tratamiento de CU irresecable o metastásico en combinación con cisplatino y gemcitabina se basa en los resultados de eficacia y seguridad del subestudio fase III Checkmate 901. Los 608 pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron 1:1 en dos brazos: nivolumab+ Soc (n=304) y SoC (n=304). Los pacientes del brazo nivolumab+SoC recibieron posteriormente nivolumab en mantenimiento. Sin embargo, el estudio no fue diseñado para obtener conclusiones sobre resultados de eficacia de la fase de nivolumab en monoterapia ni de la primera fase combinada con QT por separado. Cabe destacar que se realizaron varias enmiendas al protocolo inicial cuando el estudio ya había comenzado, lo que supone aumentar el riesgo de errores tipo I, al ser un estudio abierto, puesto que puede alterarse con el fin de obtener resultados positivos. Entre las enmiendas, se duplicó la muestra de pacientes de 300 a 600, y se añadió la SG a las variables principales del análisis, motivado por la publicación de los resultados de atezolizumab en Imvigor 130 (13) y por datos internos del estudio principal que podrían haber redirigido el diseño del estudio. Sin embargo, los resultados de eficacia con los datos recogidos antes de las enmiendas, muestran consistencia para el objetivo de SLP, pero no eran significativos para la SG, probablemente por el bajo poder estadístico y la baja muestra inicial.

Los pacientes del brazo nivolumab+SoC mostraron una mejoría en la SG de 21,72 vs 18,86 meses [HR = 0,78 (0,63; 0,96)]. La SLP también fue superior para nivolumab+SoC: 7,92 vs 7,56 meses [HR = 0,72 (0,55; 0,94)] De acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier, estos efectos parecen mantenerse en el tiempo. Destaca la mayor SG de los pacientes del brazo de QT SoC que la descrita habitualmente para estos pacientes (alrededor de 14-15 meses). En el momento del ensayo, el estándar de tratamiento del CU irresecable/metastásico cambió con la publicación de los resultados de JAVELIN Bladder 100, y varios pacientes del brazo control recibieron avelumab como terapia de mantenimiento, por lo que tendrían mayores tasas de SG. Un 41,5% de los pacientes del brazo control SoC recibieron inmunoterapia como terapia subsecuente, frente a un 9,2% en el grupo de nivolumab. Esto ocurrió también en los ensayos de atezolizumab (25%), pembrolizumab (48%), avelumab (43,7%) y durvalumab (31%), lo que aumentaría la supervivencia de los pacientes de los grupos controles (13, 14, 20, 21).

La eficacia fue considerada robusta y consistente en prácticamente todos los subgrupos , salvo en la población de Estados Unidos, posiblemente por el bajo número de pacientes. Los resultados de la variable secundaria (expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para SG y SLP), no muestran diferencias entre los grupos PD-L1 ≥ 1% y <1% para SG. y para SLP sí muestra mayor beneficio para los pacientes PD-L1 ≥ 1%, aunque en general, para SG y SLP se puede considerar que fueron similares entre ellos. En cuanto a los resultados obtenidos de forma exploratoria (la expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para TRO), la TRO es similaren el grupo de pacientes PD-L1 ≥ 1% (79,5%), frente al grupo de pacientes PD-L1 <1% (56,8 %). Por lo que estos resultados, respaldan los obtenidos en ambas variables primarias. En base a esto, no hay un punto de corte específico de PD-L1 en el que se pueda decir con certeza que los pacientes responderán o no al tratamiento con nivolumab + SoC, lo que sugiere que el tratamiento podría ser beneficioso sin importar el nivel de expresión de PD-L1. Sin embargo, en el estudio se incluyó una mayor proporción de pacientes con PD-L1% <1% (63,5% y 63,8% en los grupos nivolumab+SoC y Soc, respectivamente), por lo que, los resultados se deben interpretar con cautela..

Respecto a la seguridad del tratamiento, la adición de nivolumab a la QT no impactó de forma negativa en la tolerancia de la QT. Como es conocido por ensayos en otros tumores, la adición de nivolumab supuso mayor toxicidad, con aumento de EAs grado≥ 3 (>10% de diferencia) y EAs que conllevan la discontinuación del tratamiento, principalmente. A pesar de que la duración del tratamiento del brazo nivolumab+SoC era el doble que el brazo control, la incidencia de EAs ajustado por el tiempo de exposición fue menor en el grupo nivolumab+SoC. Los EAs graves más frecuentes fueron la infección del tracto urinario y daño renal agudo. Otros EAs muy frecuentes (de cualquier grado) fueron el prurito, rash, hipotiroidismo, diarrea y el aumento de creatinina. El número de muertes por toxicidad farmacológica fue superior en

el grupo nivolumab+Soc; 2,3% vs 0,7%. La toxicidad fue más notoria en la población de pacientes ≥ 75 años, con mayor número de EAs grado 3-4 en el brazo nivolumab+SoC respecto al resto de la población. El efecto inmunogénico de nivolumab fue bajo y no parece haber influido en la eficacia y seguridad.

La escala ESMO-MCBS v1.1. desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables (18). La evaluación de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en CU irresecable o metastásico se enmarca en un escenario no curativo, donde la ganancia de SG es de 2,8 meses [HR 0,78 (0,63-0,96)], la ganancia de SLP es de 0,3 meses [HR 0,72 (0,59-0,88) y no ha demostrado una mejora en la calidad de vida. De acuerdo a estas variables, la puntuación de beneficio clínico obtenida en la *scorecard* de ESMO es de 2 puntos (19) lo que refleja ausencia de beneficio clínico relevante.

Aún con estos resultados, no está claro el posicionamiento de nivolumab con cisplatino+ gemcitabina en primera línea, puesto que los ensayos no responden a las siguientes cuestiones: cuál es el beneficio de la inmunoterapia en pacientes no respondedores a QT y, si la eficacia de una inmunoterapia en segunda línea sería comparable a un mantenimiento con nivolumab en esta población. Tampoco existe evidencia de tratamiento secuencial entre inmunoterapias (sólo un 9% de pacientes recibió algún ICI tras nivolumab). Además, los notables resultados de enfortumab vedotina+ pembrolizumab en ganancia de SG han posicionado a esta combinación terapéutica como el estándar de tratamiento en primera línea, situando a las combinaciones nivolumab + QT y avelumab en mantenimiento tras QT como opciones terapéuticas alternativas para los pacientes que no sean candidatos a recibir enfortumab vedotina+ pembrolizumab.

Conclusión

Nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina como tratamiento de primera línea del CU irresecable o metastásico ha demostrado ser superior en SG y SLP a la quimioterapia sola en pacientes adultos que presenten un buen estado funcional (ECOG 0-1). Los resultados de eficacia y seguridad se sustentan en el subestudio de fase III CheckMate 901. Nivolumab + cisplatino + gemcitabina alargan la mediana de SG en 2,8 meses (21,7 meses nivolumab+SoC vs 18,9 meses SoC) con un HR= 0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,96) y alargan la mediana de SLP en 0,3 meses (7,9 nivolumab+SoC vs 7,6 meses SoC) con un HR= 0.72 (0.59, 0.88). Por lo que, estos resultados en SG y SLP obtenidos en el ensayo pivotal indican un beneficio estadísticamente significativo de nivolumab + SoC frente a SoC. La eficacia fue considerada robusta y consistente en prácticamente todos los subgrupos, incluyendo la expresión de PD-L1. Estos resultados de las variables primarias, fueron respaldados por los resultados obtenidos de la variable secundaria (expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para SG y SLP) así como por resultados obtenidos de forma exploratoria (la expresión de PD-L1 como un biomarcador predictivo de eficacia para TRO). En base a esto, no hay un punto de corte específico de PD-L1 en el que se pueda decir con certeza que los pacientes responderán o no al tratamiento con nivolumab + SoC, lo que sugiere que el tratamiento podría ser beneficioso sin importar el nivel de expresión de PD-L1. No obstante, hubo un porcentaje mayor de pacientes del EC cuyo tumor era PD-L1 < 1 %, por lo que los resultados se deben interpretar con cautela.

El perfil de toxicidad de nivolumab es conocido y, su adición a la QT aumenta el número de EAs grado≥ 3, así como EAs que conllevan a la discontinuación del tratamiento. Los EAs más frecuentes fueron prurito (14,5%), rash (13,5%), hipotiroidismo (13,2%), diarrea (13,2%) y aumento de creatinina (12,8%).

La indicación se limita a la combinación de nivolumab con cisplatino y gemcitabina, al no haber sido estudiada su combinación con otros esquemas de QT que incluyan carboplatino o el esquema MVAC.

Teniendo en cuenta estos resultados, las cuestiones no resueltas que se exponen en la discusión, así como el mal pronóstico de estos pacientes, nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina, se presenta como una opción de tratamiento, al igual que avelumab en mantenimiento tras respuesta a QT de platino, en primera línea de pacientes

adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico que no sean candidatos a recibir la combinación enfortumab vedotina + pembrolizumab, ya que ésta es la opción preferente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Celia Castaño Amores, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Diseño del estudio CA209901 (Checkmate 901) (12)

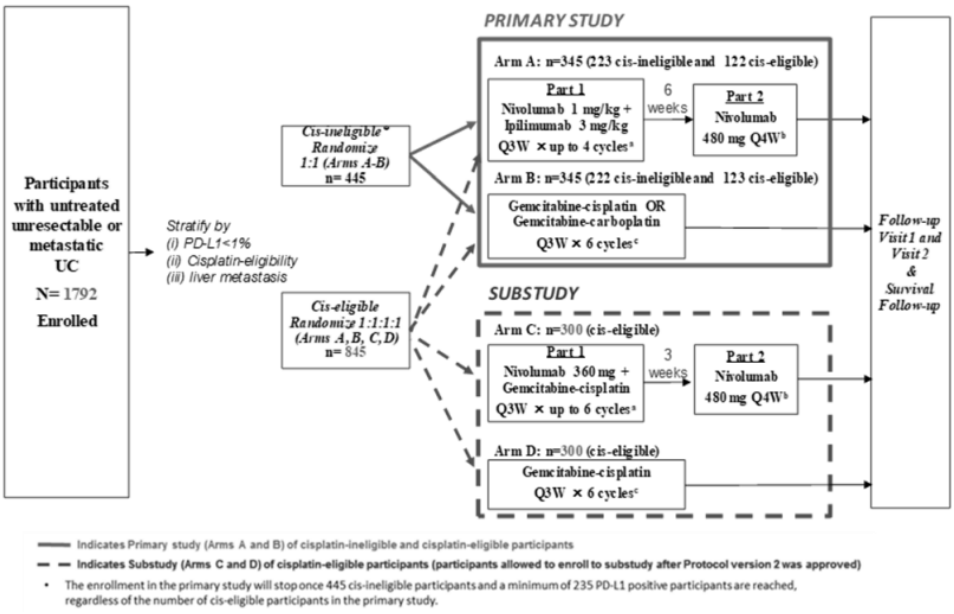


Figura 2. Análisis de SLP por subgrupos del subestudio CA209901 (Checkmate 901) (17)

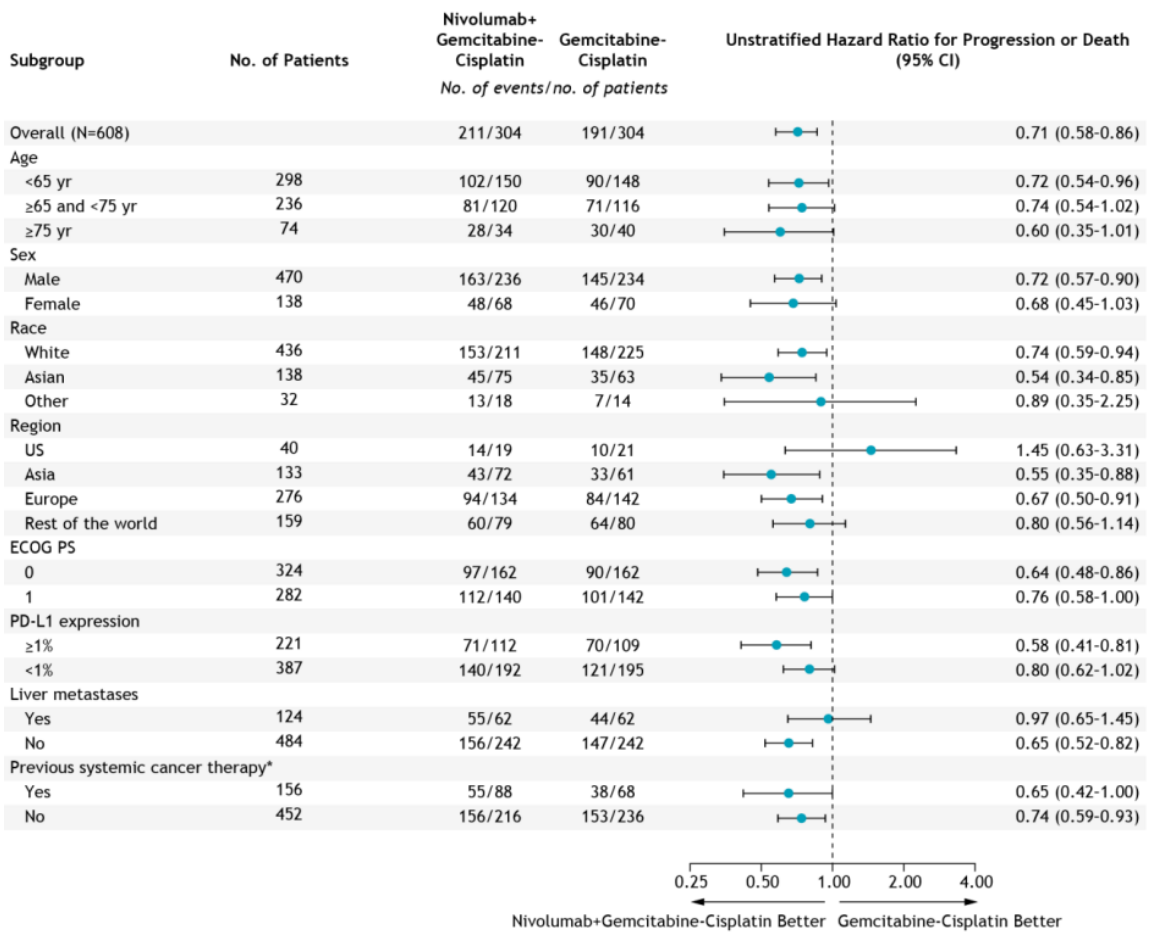


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Nivolumab (+ SoC)	Avelumab en mantenimiento tras respuesta a QT de platino*	Cisplatino+ gemcitabina	Enfortumab vedotina+ pembrolizumab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	360 mg c/ 3 semanas en combinación con QT y 240 mg c/2 semanas o 480 mg c/4 semanas en mantenimiento	800 mg cada 2 semanas	Cisplatino (70 mg/m2) +gemcitabina (1000 mg/m2) c/21 días hasta 6 ciclos	Enfortumab:1,25 mg/kg días 1y 8 en ciclos c/21 días. Pembrolizumab: 200 mg c/3 semanas o 400 mg c/6 semanas.
Indicación aprobada en FT o no	Primera línea en adultos con CU irresecable o metastásico en combinación con cisplatino+ gemcitabina	En mantenimiento de primera línea en adultos con CU localmente avanzado o metastásico que no han progresado a la QT basada en platino	Tratamiento de primera línea en adultos con CU localmente avanzado o metastásico	Tratamiento de primera línea en adultos con CU irresecable o metastásico en pacientes candidatos a QT basada en platino
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hipoalbuminemia, hiper/hipoglucemia, neuropatía periférica, tos, diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, dolor musculoesquelético, fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico), hipocalcemia, elevación de las enzimas hepáticas, hiponatremia, elevación de la amilasa, hipomagnesemia, hipo/hiperpotasemia, elevación de la creatinina, elevación de la bilirrubina total. **Frecuentes:** Insuficiencia renal, neumonía, neutropenia febril, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, hiperpigmentación de la piel, alopecia, piel seca, eritema,	**Muy frecuentes:** Anemia, disminución del apetito, tos, disnea, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, dolor de espalda, artralgia, fatiga, pirexia, edema periférico, reacciones de infusión. **Frecuentes:** Linfopenia, trombocitopenia, hipo/hipertiroidismo, cefalea, mareo, neuropatía periférica, hiponatremia, hipertensión, neumonitis, prurito, erupción, mialgia, astenia, escalofríos, síndrome pseudogripal, elevación de creatinina, elevación de enzimas hepáticas.	**Muy frecuentes:** Anemia, náuseas, neutropenia, fatiga, astenia, vómitos, trombocitopenia, estreñimiento. **Frecuentes:** Prurito, rash, diarrea, neurotoxicidad, aumento de creatinina, alteraciones del ritmo cardíaco.	**Muy frecuentes:** Anemia, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, alopecia, prurito, erupción maculopapular, piel seca, erupción macular, hipotiroidismo, hiperglucemia, apetito disminuido, neuropatía sensitiva periférica, disgeusia, ojo seco, neumonitis/EPI**, alteración de enzimas hepáticas, peso disminuido. **Frecuentes:** Parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensitivo-sensitivo-motora periférica, hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, reacciones relacionadas con la perfusión,

	neumonitis, colitis, boca seca, taquicardia, fibrilación auricular, parestesia, mareo, cefalea, reacciones de infusión.			erupción, exfoliación de la piel, conjuntivitis, dermatitis ampollar, ampolla, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eczema, eritema, erupción eritematosa, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, eritema multiforme, dermatitis, miositis, elevación de lipasa, extravasación en la localización de la perfusión, sepsis.
Utilización de recursos	El mantenimiento es cada 4 semanas (aunque puede ser cada 2)	Administración cada 2 semanas	Administración cada 3 semanas	Administración cada 3 semanas
Otras características diferenciales	Indicación solo autorizada en pacientes elegibles para tratamiento con cisplatino	Indicación autorizada para pacientes que han recibido QT basada en cisplatino o carboplatino y que no han progresado a esta	-	Indicación autorizada para pacientes candidatos a recibir QT basada en platino

*QT: cisplatino/carboplatino + gemcitabina; **: Incluyendo síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar autoinmune, enfermedad pulmonar inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, opacidad pulmonar, neumonía organizativa, neumonitis, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar y sarcoidosis.

SoC: *Standard of care*; Cisplatino+gemcitabina

Referencias

1. National Cancer Institute. Urothelial cancer. In: NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [cited 2024 Jun 7]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/urothelial-cancer.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 4.2024
3. Teoh JY, Huang J, Ko WY, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. Eur Urol. 2020 Dec;78(6):893-906. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.006.
4. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. Eur Urol. 2018 Dec;74(6):784-795. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.who.int/today, accessed [07 June 2024]
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
7. Valderrama, B.P., González-del-Alba, A., Morales-Barrera, R. et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). Clin Transl Oncol 24, 613–624 (2022). https://doi.org/10.1007/s12094-022-02815-w
8. Ross JS, Wang K, Khaira D, Ali SM, Fisher HA, Mian B, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. Cancer. 2016 Mar 1;122(5):702-11. doi: 10.1002/cncr.29826.
9. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(2), 191-199. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571
10. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama B, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years follow-up. J Clin Oncol 2023 41 (19); 3486-3492.
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Bavencio (avelumab). 2020. Available at: Bavencio; INN-avelumab (europa.eu)
12. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Opdivo (Nivolumab). Disponible en: Opdivo, Nivolumab (europa.eu). (Acceso: junio 2024)
13. Galsky, M. D., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(5), 631-644
14. Grande E, Arranz JÁ, De Santis M, Bamias A, Kikuchi E, Del Muro XG et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Jan;25(1):29-45. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00540-5
15. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001
16. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Opdivo (Nivolumab). Disponible en: Opdivo, Nivolumab (europa.eu). (Acceso: junio 2024)
17. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 9;389(19):1778-1789. doi: 10.1056/NEJMoa2309863
18. Cherny, N.I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J.M., Sobrero, A., Zielinski, C., et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti- cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 26(8), 1547–1573 (2015). https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249
19. European Society of Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS scorecard: Nivolumab Checkmate-901. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-416-1
20. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.
21. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY et al. KEYNOTE-361 Investigators. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):931-945. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00152-2.
22. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. DANUBE study investigators. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1574-1588. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30541-6.
23. Galsky MD, Guan X, Rishipathak D, Rapaport AS, Shehata HM, Banchereau R et al. Immunomodulatory effects and improved outcomes with cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy plus atezolizumab in urothelial cancer. Cell Rep Med. 2024 Feb 20;5(2):101393. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101393.
24. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama B, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years follow-up. J Clin Oncol 2023 41 (19); 3486-3492.