

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de carcinoma urotelial

IPT, 28/2018. V1

Fecha de publicación: 25 de julio de 2018[†]

Corrección de errores de fecha 27 de julio de 2018 (ver al final)

INTRODUCCIÓN

El 90% de los carcinomas de vejiga son carcinomas uroteliales (CU) o también llamados carcinomas de células transicionales (1). El término urotelial, hace referencia al epitelio que recubre las vías urinarias (urotelio o epitelio de transición), que comprenden la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y dos tercios de la uretra. Más del 90% de los tumores del tracto urotelial se originan en la vejiga urinaria, mientras el 8% se corresponde con tumores originados en la pelvis renal y el restante 2% en uréteres y uretra (2).

Desde el punto de vista clínico, los tumores uroteliales de vejiga se clasifican de acuerdo a la afectación o no de la capa muscular en CU no músculo invasivo y CU músculo invasivo (3). Al diagnóstico, aproximadamente el 70% de los tumores se presentan sin invasión muscular. La profundidad de la invasión constituye uno de los principales factores pronósticos y determinantes del tratamiento (2).

El cáncer de vejiga representa alrededor del 3% de todos los cánceres que se diagnostican en el mundo (4), siendo la incidencia tres veces mayor en hombres que en mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años (2). En España constituye la quinta causa de cáncer. En el año 2015 se diagnosticaron en nuestro país 21.093 casos (17.439 en hombres y 3.654 en mujeres) y alrededor de 5.000 pacientes fallecieron como consecuencia del mismo (5).

Las tasas de supervivencia relativa a los 5 años varían entre el 97%, en estadios iniciales (estadio I) y el 11-22% en la enfermedad metastásica (estadio IV) (3).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de CU y se le atribuyen el 50% de los casos (6). Otros factores de riesgo, aunque menos frecuentes en nuestro medio, incluyen, la exposición ocupacional a determinados carcinógenos (aminas aromáticas o hidrocarburos aromáticos policíclicos, utilizados en la industria de la goma y el aluminio, entre otras) o la infección por *Schistosoma haematobium*, más prevalente en regiones tropicales y subtropicales, principalmente de África (3).

El tratamiento del CU va a estar condicionado por el estadio y por el grado de invasión de la capa muscular. En la enfermedad no músculo invasiva (estadios Ta, T1), la resección transuretral (RTU) del tumor seguido de instilaciones del bacilo Calmette-Guerin (BCG) o de mitomicina C es el tratamiento de elección. En los tumores en los que ya existe invasión de la capa muscular constatada tras la RTU (estadios pT2-T4), la cistectomía radical asociada a quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) en los casos de invasión muscular, constituyen el tratamiento de elección (1). Otras opciones alternativas a la cistectomía radical como la combinación de radioterapia con quimioterapia radio-sensibilizante y una resección

transuretral máxima del tumor (terapia tri-modal) con resultados similares a la cistectomía (7), se podría plantear en pacientes bien seleccionados. En la enfermedad avanzada no resecable o metastásica, el estándar de tratamiento consiste en esquemas de quimioterapia basados en cisplatino. Estos esquemas logran unas tasas de respuesta que oscilan entre un 40-60% obteniendo unas supervivencias medianas de 15-17 meses (8,9). Sin embargo, alrededor de un 50% de los pacientes no son candidatos a regímenes de quimioterapia con cisplatino. Esto puede ser, por la presencia de una función renal alterada, por la existencia de comorbilidades cardiovasculares /neurológicas /auditivas o bien por un deterioro del estado funcional (10). Las opciones de tratamiento para estos pacientes consisten en esquemas de quimioterapia basados en carboplatino, análogo de cisplatino pero menos nefrotóxico, o bien la administración de agentes como taxanos o gemcitabina en monoterapia (1). Los resultados de estos regímenes son inferiores en términos de eficacia, tanto en tasa de respuestas como en supervivencia (11).

En caso de progresión de la enfermedad tras un tratamiento de primera línea, la única opción actualmente autorizada en Europa es vinflunina, un alcaloide de la vinca de tercera generación.

En este grupo de pacientes que han fracasado a una primera línea de quimioterapia con platinos, se han definido como criterios de mal pronóstico un estado funcional mayor de cero, de acuerdo al *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), niveles de hemoglobina por debajo de 10 mg/dl y la presencia de metástasis hepáticas (12).

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA modificará la indicación de atezolizumab en CU para restringirla a aquellos pacientes con tumores que expresen PD-L1 $\geq 5\%$ en el caso de uso en primera línea de tratamiento.

También está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CNMP) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con atezolizumab.

Se presenta como concentrado para solución para infusión, en viales de 20 ml, que contiene 1.200 mg de atezolizumab. La concentración tras la dilución es de 4,4 mg/ml (1.200 mg/270 ml).

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos (60 minutos la primera administración) cada 3 semanas.

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero si puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Únicamente la indicación en CU será objeto de este informe.

Farmacología (13)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD1 y B7.1. PD-L1 puede expresarse en células tumorales y / o en células inmunitarias que infiltran tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La interrupción de las vías PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / B7.1 anula la inhibición de la actividad de las células T antitumorales e incluye la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Eficacia (13,14)

Los datos de eficacia de atezolizumab en CU proceden de un ensayo pivotal fase II (IMvigora 210) y de un ensayo fase III (IMvigora 211).

Estudio IMvigora 210 (GO29293)

Se trata de un ensayo fase II, multicéntrico, abierto, de dos cohortes, con un solo brazo en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico.

La cohorte 1 incluyó pacientes que no eran candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino o aquellos con progresión de la enfermedad al menos 12 meses después de haber recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platinos. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0, 1 ó 2. La cohorte 2 incluyó pacientes que habían recibido al menos un régimen de quimioterapia basada en platino para el CU localmente avanzado o metastásico o que hubieran presentado progresión de la enfermedad durante los 12 meses posteriores al tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenga platino. En este caso los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 ó 1.

En ambas cohortes, se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o no tratadas, historia de enfermedad autoinmune, aquellos en tratamiento con corticoides sistémicos u otros inmunosupresores y los que hubieran recibido tratamiento previo con un agonista de CD137 o con un inhibidor inmune de “checkpoint”.

Se incluyeron un total de 438 pacientes a los que se administró atezolizumab a una dosis de 1.200 mg en perfusión intravenosa de unos 30 minutos (la primera dosis en 60 minutos) cada 3 semanas. El tratamiento con atezolizumab se mantuvo hasta progresión radiológica confirmada, en los pacientes de la cohorte 1. En los pacientes de la cohorte 2 se permitió continuar el tratamiento más allá de la progresión (según criterios RECIST 1.1) si cumplían una serie de criterios.

La variable primaria de eficacia en la cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) según criterios RECIST 1.1. En la cohorte 2, se incluyó además como covariable primaria la TRO evaluada por el investigador según criterios RECIST modificado (mRECIST). Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta evaluados por el CRI según criterios RECIST 1.1 y por el investigador de acuerdo a mRECIST (en la cohorte 2) y la supervivencia global (SG).

Con carácter prospectivo se midió el nivel de PD-L1 en las células inmunes que infiltran el tumor, estableciéndose tres niveles: IC0 (PD-L1 < 1%), IC1 (PD-L1 ≥ 1% y < 5%) y IC2/3 (PD-L1 ≥ 5%).

En la cohorte 1 se incluyeron un total de 119 pacientes. Los pacientes tenían una mediana de edad de 73 años (51-92), siendo el 21% de 80 años o más. Eran mayoritariamente hombres (81%), de raza blanca (91%). El estado funcional era de 0, 1 y 2 en el 38%, 42% y 20% respectivamente. El origen del tumor era la vejiga en el 65% de los casos. El 21% de los sujetos tenían metástasis hepáticas y el 66% tenían metástasis viscerales. Entre las razones para no ser candidatos a cisplatino estaban: aclaramiento de creatinina < 60ml/min (70%), estado funcional ECOG 2 (20%), estado funcional ECOG 2 y aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (7%) y otros (neuropatía periférica grado ≥ 2, pérdida de audición de 25 dB, ; 19%). El 29% de los sujetos no tenía ningún factor de riesgo de Bajorin (estado funcional ECOG > 1 y metástasis viscerales), el 56% tenía uno y el 15% tenía dos. Alrededor del 17% de los pacientes había recibido quimioterapia previa.

En la cohorte 2 se incluyeron 310 pacientes. Estos tenían una mediana de edad de 66 años (32-91), eran mayoritariamente hombres (78%), de raza blanca (91%), con un estado funcional ECOG de 0 (38%) y 1 (62%). El tumor primario era de vejiga en el 74% de los casos. El 78% tenían metástasis viscerales. Un 27% de los sujetos no presentaba ningún factor de riesgo de Bellmunt, el 38% tenía 1 y el 29% dos. En la mayoría de los pacientes (61%) el tiempo transcurrido desde la quimioterapia previa fue mayor a 3 meses. La mayoría había recibido tratamiento sistémico previo en el contexto de la enfermedad metastásica (39% una línea previa y el 40% dos líneas).

Datos actualizados de eficacia (4 de julio de 2016) en la cohorte 1 con una mediana de duración del seguimiento de SG de 17,2 meses, en el total de la población tratada, muestran resultados similares a los alcanzados en el análisis primario, con una TRO del 22,7% y una mediana de SG de 15,9 meses y se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen resultados de eficacia del ensayo IMvigora 210 (Cohorte 1)

Variable de eficacia	Expresión de PD-L1 ≥ 5% en CI	Expresión de PD-L1 ≥ 1% en CI	Todos los participantes del estudio
TRO (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Nº de respondedores (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Nº de respuestas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Nº de respuestas parciales (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientes con evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Tasa SG a los 12 meses (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; CI= células inmunes infiltrantes de tumor; CRI= comité de revisión independiente; NE=no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

En la cohorte 2 el análisis primario de eficacia se realizó cuando todos los pacientes tenían al menos 24 semanas de seguimiento (5 de mayo de 2015). En ese momento las TRO evaluadas por CRI (RECIST) y por el investigador (mRECIST) fueron estadísticamente significativas en comparación con un control histórico (con una TRO preestablecida en un 10%). Datos actualizados, con una mediana de seguimiento de 21,1 meses (4 de julio de 2016), muestran TRO según el CRI-RECIST del 15,8% (IC 95% 11,9-20,4) en el total de la población, con un 6,1% de respuestas completas; del 19,3% (IC 95% 14,2-25,4) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% y del 28,0% (IC 95% 19,5-37,9) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5%. La TRO confirmada evaluada por el investigador según mRECIST fue del 19,7% (IC 95% 15,4-24,6) en el total de participantes del estudio, del 23,7% (IC 95% 18,1-30,1) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% y del 29,0% (IC 95% 20,4-38,9) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5%. Las medianas de duración de la respuesta no se habían alcanzado en el momento del análisis. La mediana de SG, cuando se habían producido un 73% de eventos, fue de 7,9 meses (IC 95% 6,7-9,3) en el total de la población. En los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% y ≥ 5% las medianas de SG fueron de 9,0 meses (IC 95% 7,1-10,9) y 11,9 meses (IC 95% 9,0-no estimable). La tasa de SG a los 12 meses fue del 37% en todos los sujetos del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Estudio IMvigor 211 (GO29294)

Se trata de un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, comparado con quimioterapia (vinflunina, docetaxel o paclitaxel a criterio del investigador) en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico en progresión durante o tras un régimen que contuviera platino.

Los pacientes debían presentar un estado funcional ECOG de 0 ó 1 y tener una esperanza de vida de al menos 12 meses. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune; metástasis cerebrales activas o dependientes de la administración de corticosteroides; administración de una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días previos a su entrada en el estudio; administración de agentes inmunostimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a su entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a su entrada en el estudio.

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y posteriormente cada 12 semanas. Las muestras de tejido tumoral se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1.

El objetivo primario del estudio consistió en un análisis jerarquizado de la SG en primer lugar, en la población con altos niveles de expresión de PD-L1, y en caso de demostrarse la significación estadística del beneficio en supervivencia de atezolizumab en esta población (y solo en ese caso), analizar sucesivamente la presencia de este beneficio en la población PD-L1 positiva y posteriormente, en la población general con independencia de los niveles de expresión de PD-L1. Los objetivos secundarios incluyeron la TRO, la SLP, la duración de la respuesta (DOR), la seguridad y la calidad de vida.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población con intención de tratar (ITT). Además, se comparó la SG entre ambos brazos de tratamiento en las poblaciones con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (CI1/2/3) y PD-L1 $\geq 5\%$ (CI2/3). Estas poblaciones se analizaron utilizando un procedimiento jerárquico de secuencia fija basado en el test de *log-rank* estratificado bilateral 5% como se indica a continuación: análisis 1) población CI2/3; análisis 2) población CI1/2/3; análisis 3) todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El resultado de la SG en los análisis 2 y 3 sólo se podrían realizar en el caso de que el primer análisis el resultado de la SG fuese estadísticamente significativo.

Se reclutaron un total de 931 pacientes, que fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con atezolizumab (n=467) o bien quimioterapia (n=464). La aleatorización se estratificó por quimioterapia (vinflunina vs. taxanos), nivel de expresión de PD-L1 en CI (<5% vs. $\geq 5\%$), número de factores de riesgo pronóstico (0 vs. 1-3), y la presencia de metástasis hepáticas (sí vs. no). Los factores de riesgo pronósticos incluyeron el tiempo desde la administración de la quimioterapia previa < 3 meses, el estado funcional según el ECOG > 0 y la hemoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab se administró a una dosis de 1.200 mg en perfusión intravenosa cada 3 semanas, hasta la pérdida de beneficio clínico, evaluada según el criterio del investigador, o hasta toxicidad inaceptable. No se permitió la reducción de dosis de atezolizumab. Los pacientes asignados al brazo de quimioterapia recibieron tratamiento con vinflunina 320 mg/m² o paclitaxel 175 mg/m² o docetaxel 75 mg/m², administrados todos ellos mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de tres semanas. El tratamiento con quimioterapia se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mediana de duración de tratamiento fue de 2,8 meses para el grupo de atezolizumab; 2,1 meses para los grupos de vinflunina y paclitaxel y 1,6 meses para el grupo de docetaxel.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (31-88), el 19% tenía 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran varones (77%), de raza blanca (72%) y eran o habían sido fumadores (72%). Un 13% eran de origen asiático. Todos tenían un estado funcional ECOG de 0 (46%) o 1 (54%). La localización del tumor primario fue la vejiga en el 71% mientras que un 25% de los pacientes presentaban carcinoma urotelial del tracto superior. El 71% tenían al menos un factor de riesgo pronóstico desfavorable y el 29% tenían metástasis hepáticas al inicio. Un 27% de los pacientes había recibido tratamiento previo en el contexto de terapia adyuvante o neoadyuvante. El 54% de los pacientes tratados con quimioterapia recibieron vinflunina y el 46% taxanos.

En la tabla 2 se recogen los principales resultados de eficacia del ensayo IMvigor 211. La mediana de seguimiento de la SG fue de 17 meses. En el análisis primario no se alcanzó el objetivo principal del ensayo; atezolizumab no demostró una mejora en la SG estadísticamente significativa en comparación con la quimioterapia. Siguiendo un procedimiento jerárquico se analizó primero la población con CI2/3, con una HR de SG de 0,87 (IC 95% 0,63-1,21) y medianas de SG de 11,1 meses vs. 10,6 meses para atezolizumab y quimioterapia respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta población (p=0,41). Como consecuencia, no se realizaron ensayos formales en la población CI1/2/3 o en todos los participantes del estudio, y los resultados de esos análisis se considerarán exploratorios.

En los pacientes PD-L1 positivos la SG fue de 8,9 meses para atezolizumab vs. 8,2 meses con quimioterapia (HR: 0,87, IC95%: 0,71-1,05; p=0,14). Cuando se analizó la SG de atezolizumab frente a solo taxanos los resultados fueron significativamente superiores para la rama experimental (8,3 Vs 7,5 meses; HR = 0,73 (95% CI: 0,58, 0,92)).

En la figura 1 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG para el total de la población incluida en el estudio (análisis en población ITT).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG (IMvigor 2011)

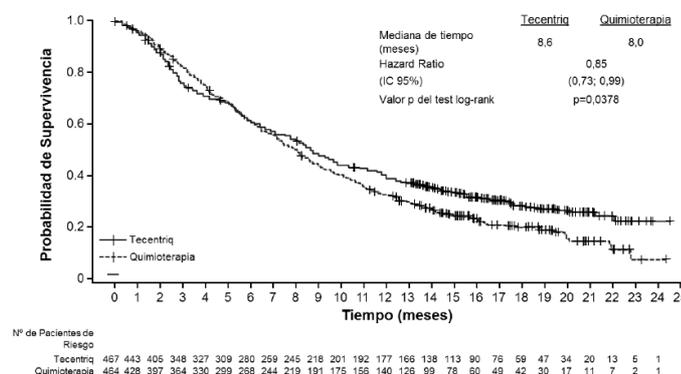


Tabla 2. Resumen resultados de eficacia (IMvigor 211)

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
Variable primaria de eficacia		
SG		
Número de muertes (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificada† (IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valor-p**	0,0378	
SG a los 12 meses (%)*	39,2%	32,4%
Variables secundaria y exploratoria		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificada (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de respuestas completas (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Número de respuestas parciales (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Número de enfermedades estables (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana en meses ***	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; RECIST=Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

* Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

† Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs taxano), estatus de CI (< 5% vs. ≥ 5%), número de factores de riesgo pronósticos (0 vs. 1-3) y metástasis hepáticas (sí vs. no).

** Basado en el test de log-rank estratificado; proporcionado únicamente con fines descriptivos; de acuerdo con la jerarquía de análisis preespecificada, el valor de p para el análisis de la SG en todos los sujetos del estudio no puede considerarse estadísticamente significativo.

*** Las respuestas se mantienen en el 63% de los respondedores en el grupo de atezolizumab y en el 21% de los respondedores en el grupo de quimioterapia.

Seguridad (14)

El perfil de seguridad de atezolizumab se basa en los datos de 2.160 pacientes, incluyendo 1.636 pacientes con CNMP (estudios OAK, BIRCH, POPLAR, FIR y PCD4989g) y 524 pacientes con carcinoma urotelial (estudios IMvigor 210 y PCD4989g).

La duración mediana de la exposición a atezolizumab en la población con CU fue de 2,9 meses. El 49% de los pacientes había recibido tratamiento durante más de 3 meses, un 33% más de 6 meses y el 20% durante más de 1 año.

En términos generales, el 97% de los pacientes tratados con atezolizumab para CU presentaron algún acontecimiento adverso (AA), de los que un 69% se consideraron relacionados con el tratamiento. Hubo un 55% de AA grado 3-4, siendo el 15% relacionado con el tratamiento.

Los AA más frecuentes (≥ 20%) en los pacientes tratados con atezolizumab para CU fueron fatiga (48%), disminución del apetito (27%), náuseas (26%), estreñimiento (23%), infecciones del tracto urinario (22%), diarrea (21%) y pirexia (20%). Entre los AA grado 3-4 destacan anemia (8,0%), fatiga (5,2%), hiponatremia (3,6%), disnea (2,5%) y neumonía (1,1%). Se observó una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario (ITU), edema periférico, dolor abdominal y hematuria en los pacientes con CU comparado con los de CNMP.

Alrededor del 30% del total de pacientes (n=2.160) que recibieron tratamiento con atezolizumab presentaron algún AA de especial interés (AAEI), siendo los más frecuentes erupción cutánea (11%), erupción maculopapular (2%), elevación de aspartato aminotransferasa (5%) y alanino aminotransferasa (5%),

hipotiroidismo (3%) y neumonitis (2,5%). La mayoría de estos AAEI fueron de grado 1 ó 2, si bien cerca de un 4% de los pacientes presentaron un AAEI grave, siendo el más frecuente la neumonitis (1,3%, mayoritariamente en pacientes con CNMP).

Se registraron un 39% de AA graves (el 9% relacionados con el tratamiento), siendo este porcentaje mayor en los pacientes con carcinoma urotelial (45%; 10,5% relacionados con el tratamiento) comparado con la población de CNMP (37%). Entre los pacientes con CU los AA graves más frecuentes (> 2%) fueron ITU (5,7%), hematuria (2,7%), sepsis (2,7%), disnea (2,5%), fallo renal agudo (2,5%) y deshidratación (2,1%).

En el momento del análisis, se habían producido un 66% de muertes en los pacientes con CU tratados con atezolizumab, la mayoría debidas a la progresión de la enfermedad y alrededor de un 2% a AA.

Se registró una muerte por insuficiencia respiratoria (52 días después de la última dosis recibida) que se consideró relacionada con el tratamiento con atezolizumab.

La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a AA fue del 5,7% en los pacientes con CU, ligeramente inferior a la observada en los pacientes con CNMP (7,2%).

Al igual que otros inhibidores de PD-1/PD-L1 atezolizumab se asocia con reacciones adversas de tipo inmunológico, siendo las más frecuentes hipotiroidismo (4,7%) y neumonitis (3,1%, uno de ellos mortal). Se observaron también reacciones relacionadas con la infusión. La mayoría de las reacciones observadas fueron reversibles y se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la administración de corticoides.

En relación a la expresión de anticuerpos anti tratamiento (ATA, de sus siglas en inglés), el 39% de los pacientes (785/2007) desarrollaron ATA. Se observó una mayor incidencia de AA grado 3-4 en los pacientes ATA-positivos (47% vs. 40,1%) y de AA graves (40,5% vs. 34%).

No se han observado diferencias en seguridad en cuanto a la expresión de PD-L1.

No se dispone de datos en insuficiencia hepática moderada o grave, y los datos de insuficiencia renal son limitados.

DISCUSIÓN

Durante más de dos décadas, el único tratamiento que había demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con CU avanzado en primera línea fueron las combinaciones basadas en cisplatino, con medianas de SG de 14-15 meses y una tasa de SG a los cinco años del 5-15% (9). La quimioterapia basada en platino continúa siendo el estándar de tratamiento en pacientes con CU irreseccable o metastásico.

Atezolizumab ha sido autorizado en el tratamiento del CU tanto en pacientes que hayan recibido quimioterapia previa con platino como en aquellos no candidatos al tratamiento con cisplatino.

Por el momento no se disponen de marcadores predictores de respuesta validados que nos permitan la selección de pacientes.

CU en primera línea

Hasta el momento no existe un estándar de tratamiento en pacientes no candidatos a cisplatino. Los esquemas de quimioterapia con carboplatino o la administración en monoterapia de agentes como taxanos o gemcitabina pueden ser una opción de tratamiento para estos pacientes. En este contexto, la combinación de gemcitabina con carboplatino se ha convertido en el esquema preferido (1).

En un ensayo fase III, aleatorizado, se comparó la eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia con carboplatino en pacientes con CU irreseccable o metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo y que no eran elegibles para recibir tratamiento con cisplatino (estado funcional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud ≥ 2 y/o deterioro de la función renal). Un total de 238 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con gemcitabina/carboplatino (GC) o metotrexato/ carboplatino/ vinblastina (M-CAVI). En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos en el estudio tenían una mediana de edad de 71 años y eran mayoritariamente hombres (78%). Un 45% tenían un estado funcional de la OMS de 2. El 34% no tenía ningún factor de riesgo de Bajorin, el 36% tenía 1 y el 30% tenía 2. La variable primaria del estudio fue la SG. Las medianas de SG fueron de 9,3 meses con GC y de 8,1 meses con M-CAVI, no observándose diferencias estadísticamente significativas (HR 0,94 [IC 95% 0,72-1,22]; $p=0,64$). La mediana de SLP fue de 5,8 meses con GC y de 4,2 meses con M-CAVI. Las tasas de respuesta fueron del 36% (2,5% respuestas completas) y 21% (2,5% respuestas completas) en los brazos de GC y M-CAVI respectivamente. La mediana de ciclos recibidos fue de 4. Un 21% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por toxicidad y la mayoría precisaron reducciones de dosis (78%) o retrasos en la administración (66%). Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia de efectos adversos graves fue mayor en el brazo de M-CAVI (11).

Recientemente se ha autorizado en Europa pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente PD-1, en base a los resultados de un ensayo fase II, abierto y de un solo brazo (KEYNOTE-052), en el que se incluyeron 370 pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que no eran candidatos a la quimioterapia con cisplatino (15). Los pacientes fueron incluidos en el ensayo independientemente de la expresión de PD-L1. Pembrolizumab mostró una TRO (variable primaria) del 29%, con un 7% de respuestas completas, no habiéndose alcanzado la mediana de duración de la respuesta en el momento del análisis. Las medianas de SLP y SG, con una mediana de seguimiento de 9,5 meses, fueron de 2,1 meses (IC 95% 1,3-9,0) y 11 meses (IC 95% 10-13,6) respectivamente, siendo la tasa de SG al año del 47%.

Los datos de eficacia de atezolizumab en pacientes no candidatos a recibir tratamiento con cisplatino proceden de la cohorte 1 del ensayo IMvigor 210 ($n=119$). La principal limitación de este ensayo, al igual que el de pembrolizumab, es la ausencia de un brazo control, lo que dificulta la interpretación de los resultados observados. Ante la ausencia de comparaciones directas, no queda más remedio que recurrir a comparaciones indirectas no ajustadas, con las limitaciones que ello conlleva.

La cohorte 1 del ensayo IMvigor, mostró una TRO del 22,7%, lo que podría sugerir una menor actividad antitumoral comparada con la quimioterapia con GC (14). No obstante, el porcentaje de respuestas completas parece mayor con atezolizumab (9,2%); a lo que habría que añadir que un 70% de los respondedores, continuaban en respuesta en el momento del análisis, tras una mediana de seguimiento de 17,2 meses. Los pacientes tratados con atezolizumab también parecen vivir más que los tratados con quimioterapia (mediana 15,9 meses vs. 9,3). Debe tenerse en cuenta, no obstante, que existen diferencias en determinados factores pronóstico entre las poblaciones de ambos ensayos. Los pacientes tratados con quimioterapia tenían un peor estado funcional, mayor número de pacientes presentaban deterioro de la función renal y estado funcional 2 y mayor número de pacientes tenían 2 factores de riesgo de Bajorin.

Los resultados del ensayo de atezolizumab no parecen muy diferentes a los observados en el ensayo de pembrolizumab. En cuanto a las poblaciones incluidas en ambos ensayos, el porcentaje de pacientes con ECOG 2 fue ligeramente superior en el ensayo

KEYNOTE-052 (32% vs. 20%) y también el número de pacientes con metástasis viscerales (85% vs. 66%), ambos factores de mal pronóstico. En ninguno de los dos ensayos se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas ni los que presentarían enfermedad autoinmune.

Otra limitación de estos ensayos es la variable principal escogida (TRO), si bien la existencia de variables secundarias robustas, como la SG, que respalda los resultados observados en la variable principal confiere una mayor validez a estos resultados.

La compañía deberá presentar datos de un estudio fase III, aleatorizado (IMvigor 130), en el que atezolizumab en monoterapia se compara con atezolizumab y carboplatino/gemcitabina o cisplatino/gemcitabina en pacientes no candidatos a cisplatino y en aquellos que sí lo son.

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA en base a los resultados preliminares de los estudios que aun están en curso en carcinoma urotelial, Imvigor130 y Keynote-361 con atezolizumab y pembrolizumab respectivamente, ha restringido su uso en primera línea de tratamiento a pacientes cuyos tumores tengan una alta expresión de PD-L1. La indicación en segunda línea no se modifica. Los datos de estos estudios muestran una menor supervivencia en algunos pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que no han recibido terapia previa y cuyos tumores tienen baja expresión de PD-L1 en comparación con quimioterapia.

CU en segunda línea

La quimioterapia con platinos continua siendo el estándar de tratamiento en pacientes con CU irreseccable o metastásico. Sin embargo, tras el tratamiento de primera línea las opciones son muy limitadas.

En Europa, el único tratamiento autorizado hasta el momento en este contexto es vinflunina. El principal estudio en base al cual vinflunina fue autorizada como tratamiento de segunda línea en pacientes con CU fue un ensayo fase III ($n=370$), aleatorizado, abierto, en el que vinflunina asociado al mejor tratamiento de soporte (MTS) se comparó con el MTS. La mediana de SG (variable primaria) en el brazo experimental fue de 6,9 meses vs. 4,6 en el brazo control, con un HR de 0,88 [IC 95% 0,69-1,12], no alcanzándose la significación estadística ($p=0,2868$) (16), aunque en un análisis multivariante especificado teniendo en cuenta los factores pronósticos, sí se alcanzaron resultados de eficacia con valor estadísticamente significativo ($p=0,036$) y HR 0,77 (IC 95% 0,61; 0,98). Además demostró superioridad frente al control en términos de SLP ($p=0,0012$), con medianas de SLP de 3 meses y 1,5 meses para los brazos de vinflunina y control respectivamente y alcanzó una tasa de respuesta del 8,6% (IC 95% 5,0-13,7) en forma de respuestas parciales.

Otras opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica en este grupo de pacientes son los taxanos (1) y en menor medida, pemetrexed y gemcitabina (2), si bien la evidencia disponible con estos agentes es más limitada y procede fundamentalmente de ensayos fase II, no aleatorizados con un reducido número de pacientes. Docetaxel ha demostrado tasas de respuesta que oscilan entre el 6% y el 13%, con medianas de SG que se sitúan en torno a los 9 meses y una mediana de duración de la respuesta de aproximadamente 4 meses (17,18). Paclitaxel, por su parte, alcanzó tasas de respuesta parcial del 10% y medianas de SLP y SG de 2,2 meses y 7,2 meses, respectivamente, administrado en pauta semanal (19). En otro ensayo ($n=14$), la tasa de respuesta alcanzada con paclitaxel fue del 7% (20). Pemetrexed en un estudio en 47 mostró tasas de respuesta del 27,7% con medianas de duración de la respuesta de 5 meses y medianas de SLP y SG de 2,9 y 9,6 meses respectivamente (21). En un ensayo con 30 pacientes, la TRO alcanzada con gemcitabina fue del 11%, la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 4,9 meses y la mediana de supervivencia de 8,7

(22). En un ensayo clínico fase III más reciente, el porcentaje de respondedores a la quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel) fue del 11%, con una mediana de duración de la respuesta de 4,3 meses y una tasa de respuesta mantenida a los 12 meses del 35% (23). La mediana de SG fue de 7,4 meses y alrededor del 31% de los sujetos seguían vivos al cabo de un año.

En aquellos pacientes en los que la progresión tras el tratamiento con platino se produce más allá de los 12 meses, el retratamiento con un esquema que incluya platino podría ser otra opción, aunque la evidencia disponible es escasa (1).

Y más recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico los inhibidores de PD-1, pembrolizumab y nivolumab, y atezolizumab, un inhibidor de PD-L1.

Los resultados de eficacia de atezolizumab en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo con platino proceden principalmente de la cohorte 2 del estudio IMvigor 210 (n=310), del ensayo IMvigor 211 (n= 931) y de un ensayo fase Ia PCD4989g (N=95) (14,24).

El ensayo PCD4989g, incluyó a pacientes con diferentes tipos de tumores y previamente tratados, tras un periodo de seguimiento de 37,8 meses mostró una mediana de SG de 10,1 meses. La TRO fue del 26% con un 10% de respuestas completas y una mediana de duración de la respuesta de 22,1 meses (24).

En la población total de la cohorte 2 del ensayo IMvigor 210 atezolizumab mostró una TRO evaluada por el CRI del 15,8%, con un 6,1% de respuestas completas. Esta tasa de respuesta fue ligeramente superior cuando se evaluó por el investigador de acuerdo a criterios mRECIST (19,7% y 6,8 respuestas completas). La mediana de SG en este estudio fue de 7,9 meses.

En el ensayo IMvigor 211, un ensayo fase III, atezolizumab no consiguió cumplir el objetivo principal del estudio. De acuerdo al análisis jerárquico predefinido, atezolizumab debía demostrar superioridad a la quimioterapia en los pacientes con una mayor expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$) para poder continuar con el análisis en los demás grupos. La mediana de SG en este subgrupo fue similar en los brazos experimental y control (11,1 meses con atezolizumab vs. 10,6 meses con quimioterapia, con un HR de 0,82 [IC 95% 0,63-1,21]). En un análisis exploratorio de la SG en la población general el HR estimado fue de 0,85 (IC 95% 0,73-0,99) y $p=0,0378$, por lo que quizás el diseño del análisis pudo contribuir en la no consecución del objetivo primario. Tal y como se desprende de las curvas de supervivencia, los pacientes tratados con atezolizumab durante los primeros 3-4 meses experimentan una mayor mortalidad que aquellos tratados con quimioterapia. A la vista de estos datos el uso de quimioterapia durante los primeros meses podría estar justificado, si bien no es posible actualmente identificar a los pacientes en los que el tratamiento con atezolizumab no estaría indicado.

Cuando se comparan los resultados en función del tipo de quimioterapia recibida, atezolizumab parece ofrecer un mayor beneficio en SG comparado con taxanos (HR 0,75 [IC 95% 0,60-0,94]), sin embargo no frente vinflunina (HR 0,92 [IC 95% 0,75-1,13]), si bien se debe tener en cuenta que este análisis exploratorio no estaba predeterminado.

No se observaron diferencias en la TRO entre ambos brazos de tratamiento, si bien las respuestas fueron más duraderas con atezolizumab (21,7 meses vs. 7,4 meses). Los resultados de eficacia de nivolumab en pacientes con CU irreseccable o metastásico tras fallo a un tratamiento previo basado en platino, proceden de un ensayo clínico fase I (CheckMate 275) y de un ensayo fase I/II de soporte (CheckMate 032). El ensayo CheckMate 275 fue un ensayo no controlado en el que se incluyeron un total de 270 pacientes nivolumab mostró una TRO (variable primaria) del 19,6%, con un 2,3% de respuestas completas (25). Las respuestas fueron mejores en

aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$, en los que el porcentaje de respondedores fue del 23,8% (4,1% respuestas completas) y 28,4% (4,9% respuestas completas) respectivamente. En el momento del análisis el 77% de los pacientes continuaban en respuesta, no habiéndose alcanzado las medianas de duración de la respuesta. La actividad antitumoral de nivolumab se correlaciona con unas medianas de SG de 8,7 meses en la población total y de 11,3 meses en los pacientes con mayor expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ y $\geq 5\%$). La mediana de SLP alcanzada en la población global fue de 2 meses y de 3,5 meses y 3,7 meses en los grupos con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$, respectivamente. Los resultados obtenidos en el ensayo pivotal se ven reforzados por los obtenidos en el estudio de soporte, en el que se alcanzó una TRO del 24% y medianas de SLP y SG de 2,78 meses y 9,72 meses, respectivamente.

Pembrolizumab se evaluó mediante un ensayo fase III (KEYNOTE-045), aleatorizado, multicéntrico controlado con quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en el que se incluyeron 542 pacientes (15). En este ensayo las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP. Pembrolizumab demostró superioridad frente a quimioterapia en términos de SG, con una mediana de SG de 10,3 meses vs. 7,4 meses con quimioterapia (HR 0,73 [IC 95% 0,59-0,91]). Durante los primeros meses de tratamiento (3-4 meses) se registró un mayor número de muertes en el brazo de pembrolizumab, tal y como se desprende del análisis de las curvas de supervivencia. En un análisis realizado, la presencia de metástasis hepáticas y el tiempo menor a 3 meses desde la terapia previa se identificaron como posibles factores asociados a estas muertes tempranas. Sin embargo, a partir de aproximadamente los 4 meses las curvas se separan y se mantienen separadas a lo largo de todo el periodo de seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre ambos brazos de tratamiento (HR 0,98 [IC 0,81-1,19]). La TRO fue también superior en los pacientes tratados con pembrolizumab (21% vs. 11%) y el porcentaje de pacientes que continuaban en respuesta al cabo de los 12 meses (68% vs. 35%). Sin embargo, la estabilización de la enfermedad fue mayor con quimioterapia (17% vs. 34%). En los pacientes con una mayor expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq 10\%$) las medianas de SG fueron inferiores a las observadas en la población general (8 meses vs. 5,2 meses) si bien el beneficio se mantiene a favor de pembrolizumab (HR 0,57 [IC 95% 0,37-0,88]).

En líneas generales, no existen diferencias sustanciales entre las poblaciones incluidas en los ensayos de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en aquellas cuestiones más relevantes, a excepción de un mayor número de sujetos en el brazo de nivolumab que presentaron progresión/recurrencia de la enfermedad antes de los 3 meses desde la última terapia previa recibida (59% vs. 34% atezolizumab vs. 38% pembrolizumab) y que el número de pacientes con metástasis hepáticas fue ligeramente mayor en el ensayo de pembrolizumab (34% vs. 29% atezolizumab vs. 27% nivolumab). Por otro lado, el porcentaje de pacientes del brazo control que recibieron vinflunina fue mayor en el ensayo de atezolizumab (54%) que en el de pembrolizumab (32%).

Desde el punto de vista de la seguridad, si bien el perfil de seguridad de pembrolizumab parece algo mejor que para nivolumab y atezolizumab, al menos en lo que respecta al total de EA, EA relacionados con el tratamiento, SAE, así como para los EA inmunomediados, hubo más pacientes que interrumpieron el tratamiento por EA en el grupo de pembrolizumab. Los EA más frecuentes para los tres comparadores son fatiga, prurito, disminución del apetito y náuseas, así como las infecciones del tracto urinario. Para los EA inmunomediados, el hipotiroidismo es el más frecuente en pembrolizumab y atezolizumab y los dérmicos y gastrointestinales para nivolumab. El perfil de seguridad de atezolizumab está en línea con los descritos para los otros inhibidores de los puntos de control.

En términos generales, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable y globalmente mejor que el de la quimioterapia.

CONCLUSIÓN

Atezolizumab está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CU localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino.

1ª línea

Atezolizumab en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico en pacientes que no son candidatos al tratamiento con cisplatino, ha mostrado eficacia mediante su actividad antitumoral en un ensayo fase II, con una TRO del 22,7%, con un 9,2% de respuestas completas, no habiéndose alcanzado la mediana de duración de la respuesta en el momento del análisis, una mediana de SG de 15,9 meses y una mediana de SLP de 2,7 meses.

Atezolizumab no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales activas o enfermedades autoinmunes activas.

Atezolizumab podría ser una alternativa de tratamiento a pembrolizumab en el tratamiento de CU localmente avanzado o metastásico en pacientes no candidatos a cisplatino, sin que sea posible posicionar uno sobre otro. Tanto atezolizumab como pembrolizumab carecen de ensayos clínicos controlados en esta indicación.

Ambos agentes podrían aportar ventajas de eficacia y seguridad frente a la quimioterapia utilizada en este contexto.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA modificará la indicación de atezolizumab en CU para restringirla a aquellos pacientes con tumores que expresen PD-L1 $\geq 5\%$ en el caso de uso en primera línea de tratamiento.

2ª línea

Atezolizumab en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa con platino, ha mostrado eficacia en un ensayo fase II con una TRO del 15,8%, una mediana de SG de 7,9 meses y una mediana de SLP de 2,1 meses. En un ensayo fase III, comparado con quimioterapia, atezolizumab no cumplió el objetivo principal del estudio. En este estudio, atezolizumab alcanzó una mediana de SG de 8,6 meses vs. 8 meses con quimioterapia (HR 0,85 [IC 0,73-0,99]; $p=0,0378$). No se observaron diferencias en la SLP y la TRO, si bien las respuestas fueron más duraderas con atezolizumab (21,7 meses vs. 7,4 meses).

Atezolizumab no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas activas o enfermedades autoinmunes activas y los datos son muy limitados en pacientes con ECOG 2. Considerando los inhibidores de PD-L1/PD-1 pembrolizumab y atezolizumab, es difícil extraer conclusiones robustas sobre si existe un mayor beneficio asociado a un tratamiento en particular, si bien, parece claro que pembrolizumab es el que presenta una mayor robustez de los datos y el que ha demostrado mejorar la SG (2,9 meses frente a quimioterapia), aunque se requieren datos a largo plazo. Nivolumab carece de ensayos clínicos con comparadores activos. En cualquier caso los tres fármacos de este grupo aportan ventajas de seguridad frente a la quimioterapia en pacientes con CU, tras el fracaso a terapia previa basada en platino. Se debe tener en cuenta que no en todos los pacientes estaría indicado el uso de inmunoterapia al inicio de dicho tratamiento, por lo que se recomienda en la medida de lo posible tratar de seleccionar de manera individualizada a los mismos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación y precio, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Versión 5.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. (Acceso junio 2017).
3. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017.
4. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso junio 2017).
5. Informe SEOM. Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf. (Acceso abril 2018).
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737-45.
7. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120-37.
8. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050-5.
9. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
10. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12:211-4.
11. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M. 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
12. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1850-5.
13. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_117122001.pdf. (Acceso mayo 2018)
14. European Public Assessment Report Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf (Acceso noviembre 2017)

15. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf. (Acceso noviembre 2017).
16. European Public Assessment Report de Javlor® (Vinflunina). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf (Acceso julio 2017).
17. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):1853-7.
18. Kim YS, Choi MK, Hong JY, Maeng CH, Lee S et al. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013, suppl. 31: abstr e15613.
19. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):937-40.
20. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer*. 1997;75(4):606-7.
21. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, Vaughn DJ, Arning M. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3451-7.
22. Albers P, Siener R., Härtle M. et al: Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie*. 2002; 25(1): 47-52.
23. Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Clinical Experience from an Expanded Access Study in the United States. Pal SK, Hoffman-Censits J, Zheng H, Kaiser C, Tayama D, Bellmunt J. *Eur Urol*. 2018 Feb 22. pii: S0302-2838(18)30117-9. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.010.
24. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J et al. Atezolizumab (MPDL3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):537-544.
25. European Public Assessment Report de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf. (Acceso julio 2017).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Marta López-Brea Piqueras

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Corrección de errores:

Con fecha 27 de julio de 2018 se ha corregido el siguiente error:

En la pág. uno, apartado Atezolizumab (Tecentriq) segundo párrafo, donde decía:

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA modificará la indicación de pembrolizumab en CU para restringirla a aquellos pacientes con tumores que expresen PD-L1 $\geq 5\%$ en el caso de uso en primera línea de tratamiento.

Ha pasado a decir:

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA modificará la indicación de atezolizumab en CU para restringirla a aquellos pacientes con tumores que expresen PD-L1 $\geq 5\%$ en el caso de uso en primera línea de tratamiento.