

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de carcinoma urotelial

IPT, 27/2018. V1

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

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 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 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 de 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 2012 se diagnosticaron en nuestro país 13.789 casos (11.584 en hombres y 2.205 en mujeres) y alrededor de 5.000 pacientes fallecieron como consecuencia del mismo (4).

Las tasas de supervivencia relativa a los 5 años varían entre el 97%, en estadios iniciales (estadio I) y el 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 (5). 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 depender principalmente del estadio de la enfermedad y del grado de invasión muscular. En estadios iniciales (enfermedad local o locorregional), la resección transuretral del tumor seguido de mitomicina C si no existe invasión o la cistectomía radical asociada a quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) en los casos de invasión muscular, constituyen el tratamiento de elección (1). En la enfermedad avanzada no resecable o metastásica, el estándar de tratamiento consiste en esquemas de quimioterapia con cisplatino. En caso de progresión de la enfermedad tras el tratamiento con platino, la única opción actualmente autorizada en Europa es vinflunina, un alcaloide de la vinca de tercera generación.

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

En este grupo 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 (6).

NIVOLUMAB (OPDIVO®) (7)

Nivolumab en monoterapia está indicado en el tratamiento del CU localmente avanzado irreseccable o metastásico tras fracaso a un tratamiento previo basado en platino, en adultos.

Nivolumab está autorizado también en el tratamiento de melanoma (sólo o en combinación con ipilimumab), cáncer no microcítico de pulmón (CNMP), carcinoma de células renales (CCR), linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 ml y 10 ml.

La dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología (7)

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) 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 los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos de los tumores y de otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas.

Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia (8)

Los datos de eficacia en base a los que nivolumab ha sido autorizado en el tratamiento del CU proceden de dos ensayos clínicos; un ensayo fase II principal (CheckMate 275) y un ensayo fase I/II de soporte (CheckMate 032).

Hay otro ensayo fase III (CheckMate 274) en marcha con nivolumab como tratamiento adyuvante en pacientes con alto riesgo de CU invasivo.

Estudio pivotal (CheckMate 275)

Se trata de un ensayo fase II, de un solo brazo, en el que se incluyeron pacientes con CU metastásico o irreseccable que habían presentado progresión de la enfermedad o recaída tras tratamiento con al menos un régimen de quimioterapia basado en platino, bien para el tratamiento de la enfermedad metastásica o localmente avanzada pero irreseccable o bien para pacientes que habían progresado o recaído durante los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con platino en el contexto de CU localizado con invasión muscular sometidos a cistectomía. Los pacientes debían presentar enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), un estado funcional de 0 ó 1 de acuerdo al ECOG y no presentar metástasis hepáticas en caso de haber recibido más de 2 líneas de quimioterapia previas. Se determinó la expresión de PD-L1 en las células tumorales, pero no fue criterio de selección.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, pacientes con enfermedad autoinmune activa y aquellos que hubieran recibido en los 28 días previos quimioterapia, radioterapia o algún tratamiento biológico o experimental. Tampoco se permitió el tratamiento en las dos semanas previas con radioterapia paliativa, corticoides (más del equivalente a 10 mg de prednisona diaria) u otro inmunosupresor.

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) en todos los pacientes que participaron en el estudio, y en los pacientes con expresión tumoral de PD-L1 (tinción membranosa en $\geq 5\%$ y $\geq 1\%$ de las células tumorales), evaluada por un comité de revisión independiente y ciego (CRI). Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI según criterios RECIST 1.1, la supervivencia global (SG) y la TRO evaluada por el investigador, tanto para el total de pacientes participantes en el estudio como para aquellos con expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ y $\geq 5\%$). En los pacientes respondedores, la duración de la respuesta fue otra de las variables analizadas.

Un total de 270 pacientes fueron incluidos en el ensayo, a los que se administró nivolumab a una dosis de 3 mg/kg cada dos semanas en perfusión de 60 minutos. Se permitió continuar con el tratamiento más allá de la progresión a criterio del investigador si consideraba que existía beneficio clínico, no había progresión rápida de la enfermedad y el paciente tolerase bien el tratamiento. No se permitieron reducciones o aumentos de dosis, pero sí retrasos.

Los pacientes incluidos en el estudio, tenían una mediana de edad de 66 años (38; 90), el 14% tenían 75 años o más, eran mayoritariamente hombres (78%), de raza blanca (86%) y tenían un estado funcional de 0 ó 1 (54% vs 46% respectivamente). El 97% presentaban enfermedad metastásica, un 84% tenía metástasis viscerales y un 28% metástasis hepáticas. En el 73% de los casos el tumor primario estaba localizado en la vejiga urinaria y en un 17% en la pelvis renal. La mayoría de los pacientes eran fumadores o ex fumadores (72%). La hemoglobina basal era < 10 g/dl en el 18% de los pacientes. Alrededor del 64% de los pacientes tenía uno o más factores de riesgo de Bellmunt. En cuanto a los tratamientos previamente recibidos, el 72% de los pacientes lo habían hecho para la enfermedad metastásica (el 29% de ellos ≥ 2 líneas de tratamiento) y un 30% y 22% para neoadyuvancia o adyuvancia, respectivamente. El tratamiento con platino más reciente asociado a recurrencia o progresión fue en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia en un 34% de los sujetos y en enfermedad metastásica en el 66%. La recurrencia o progresión se produjo antes de los tres meses en cerca del 60% de los casos (hubo un 6% en los que se produjo más allá de los 12 meses).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis de nivolumab. Se excluyeron del estudio 5 pacientes japoneses que habían sido tratados pero que fueron reclutados después del periodo de reclutamiento principal. El análisis se llevó a cabo el 30 de mayo de 2016, con una mediana de seguimiento de SG de 7 meses (0,1; 13,4). En la tabla 1 se recogen los resultados de eficacia.

La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 1,87 meses (1,6; 5,9) en la población total. La mayoría de los pacientes se encontraban en respuesta en el momento del análisis. Dicha respuesta se mantuvo durante 3 y 6 meses en un 96% y 27% de los sujetos, respectivamente.

Un total de 70 pacientes (26,4%) recibieron tratamiento con nivolumab (al menos una dosis) más allá de la progresión (determinada por el investigador según criterios RECIST 1.1).

Por otro lado, el 19,6% de los sujetos (52/265) recibieron tratamiento posterior, de los que el 9,8% recibió terapia sistémica. Los tratamientos más frecuentes fueron gemcitabina (3,8%), carboplatino (1,9%), cisplatino (1,9%) y paclitaxel (1,9%).

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo CheckMate 275

	PD-L1 < 1% n=143	PD-L1 $\geq 1\%$ n=122	PD-L1 < 5% n=184	PD-L1 $\geq 5\%$ n=81	Población total n= 265
Tasa de respuesta objetiva (CRI)^a					
n respondedores (%)	23 (16,1)	29 (23,8)	29 (15,8)	23 (28,4)	52 (19,6)
IC 95% ^b	10,5; 23,1	16,5; 32,3	10,8; 21,8	18,9; 39,5	15,0; 24,9
Respuesta completa, n (%)	1 (0,7)	5 (4,1)	2 (1,1)	4 (4,9)	6 (2,3)
Respuesta parcial, n (%)	22 (15,4)	24 (19,7)	27 (14,7)	19 (23,5)	46 (17,4)
Enfermedad estable, n (%)	25 (17,5)	35 (28,7)	37 (20,1)	23 (28,4)	60 (22,6)
Progresión de la enfermedad, n (%)	67 (46,9)	37 (30,3)	83 (45,1)	21 (25,9)	104 (39,2)
No posible determinar, n (%)	28 (19,6)	21 (17,2)	39 (19,0)	14 (17,3)	49 (18,5)
Tasa de respuesta objetiva (investigador)^a					
n respondedores (%)	29 (20,3)	32 (26,2)	35 (19,0)	26 (32,1)	61 (23,0)
IC 95% ^b	(14,0; 27,8)	(18,7; 35,0)	(13,6; 25,4)	(22,2; 43,4)	(18,1; 28,6)
Duración de la respuesta (CRI)					
Eventos/Respondedores (% eventos)	4/23 (17,4)	6/29 (20,7)	7/29 (24,1)	3/23 (13,0)	10/52 (19,2)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	NA (7,43; NA)	NA (7,52; NA)	7,52 (7,43; NA)	NA	NA (7,43; NA)
Mín, Max (meses)	1,9+; 9,4+	1,9+; 9,6+	1,9+; 9,4+	1,9+; 9,6+	1,9+; 9,6+
Pacientes con respuesta mantenida	19 (82,6)	21 (72,4)	22 (75,9)	18 (78,3)	40 (76,9)
Supervivencia libre de progresión (CRI)					
n eventos (%)	113 (79,0)	88 (72,1)	149 (81,0)	52 (64,2)	201 (75,8)
Mediana, meses (IC 95%) ^c	1,87 (1,77; 2,04)	3,55 (1,94; 3,71)	1,87 (1,81; 2,10)	3,71 (1,91; 5,55)	2,00 (1,87; 2,63)
Supervivencia global					
n eventos (%)	83 (58,0)	52 (42,6)	102 (55,4)	33 (40,7)	135 (50,9)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	5,95 (4,30; 8,08)	11,30 (8,74; NA)	6,24 (5,03; 9,49)	11,30 (9,63; NA)	8,74 (6,05; NA)
Tasa a los 6 meses (IC 95%)	49,7 (41,2; 57,6)	65,4 (56,2; 73,1)	51,5 (44,0; 58,5)	69,1 (57,8; 78,0)	57,0 (50,7; 62,7)

^a Tasa de respuesta objetiva (Respuesta completa + Respuesta parcial) confirmada

^b Basado en el método de Clopper y Pearson

^c Estimado por Kaplan-Meier

NA: no alcanzada

Datos actualizados, tras un periodo de seguimiento adicional de tres meses (2 septiembre 2016), en el total de la población tratada (n=270), muestran resultados similares a los alcanzados en el análisis primario, con una TRO del 20% (IC 95% 15,4-25,3) y una mediana de SG de 8,57 meses (IC 95% 6,05-11,27), referidos ambos datos al total de la población. La mediana de duración de la respuesta fue de 10,35 meses (7,52; NA) en la población total y en aquellos con PD-L1 $< 1\%$. En el grupo de PD-L1 $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$ no se había alcanzado y no hubo cambios en los de PD-L1 $< 5\%$. En el momento del análisis, más de la mitad de los pacientes (63%) continuaban en respuesta. El 80% de los pacientes (n=217), no recibieron tratamiento posterior; en este grupo de pacientes, la mediana de SG fue ligeramente inferior a la del total de la población (6,47 meses [IC 95% 4,76-9,99]), sin embargo la tasa de SG al año fue similar en ambos casos (41%).

Los resultados del análisis de subgrupos sugieren TRO inferiores en los pacientes con metástasis hepáticas (8/74; 10,8%) y viscerales (35/223; 15,7%). Se observaron diferencias también en SLP y SG en función del tiempo transcurrido desde el último tratamiento recibido y el tratamiento experimental así en los sujetos en los que habían pasado menos de 3 meses (n=110) las medianas de SLP y SG 1,87 meses y 5,95 meses respectivamente) fueron inferiores comparadas con las de aquellos en los que habían transcurrido entre 3 y 6 meses (n=70) (3,52 meses y 9,49 meses) o aquellos donde fue más de 6 (n=85) (2,79 meses y 11,30 meses).

Estudio de soporte (CheckMate 032)

Se trata de un ensayo fase I/II, abierto, multicéntrico, aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en monoterapia o asociado a ipilimumab en pacientes con 6 tipos de tumores diferentes, incluido el CU.

Se incluyeron un total de 209 pacientes con CU que habían presentado progresión o refractariedad de la enfermedad al menos a un régimen de quimioterapia basada en platino (salvo que el paciente hubiera rechazado la quimioterapia). Los pacientes fueron aleatorizados en tres brazos de tratamiento:

- Nivolumab 3 mg/kg (n=78)
- Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (n=26)
- Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (n=105)

La variable primaria del estudio fue la TRO evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias fueron la duración de la respuesta, SLP según criterios RECIST 1.1, duraciones de la respuesta y SG, evaluadas por el investigador. También se estudió la asociación entre el nivel de expresión de PD-L1 y la eficacia.

La evaluación de la respuesta se realizó en condiciones basales, a las 6 semanas de iniciado el tratamiento y cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, para continuar cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o retirada del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cualquier otra causa definida en el protocolo. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión si el paciente estaba obteniendo beneficio clínico y toleraba el fármaco. Se permitió el cruce de pacientes al brazo de nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg tras progresión confirmada de la enfermedad.

Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una mediana de edad de 66 años, la mayoría eran hombres (69%), de raza blanca (92%) y presentaban un estadio IV de la enfermedad (91%). Todos tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. En cuanto a los tratamientos previos recibidos, el 67% había recibido 2 ó más líneas previas y el 85%, 18% y 42% había recibido tratamiento en el contexto de enfermedad metastásica, neoadyuvante y adyuvante, respectivamente. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con platino (96%), la mayoría para la enfermedad metastásica (76%) y en un 92% de los casos se asoció a recurrencia o progresión. En la mayoría de los pacientes la progresión se produjo en los 12 meses posteriores al último régimen de platino recibido y en un 60% de los casos dentro de los 3 primeros meses.

Los principales resultados de eficacia se recogen en la tabla 2. En el momento del análisis (24 marzo 2016), el 77% de los pacientes había suspendido el tratamiento, siendo la progresión de la enfermedad la principal causa de discontinuación (64%).

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,48 meses (1,0; 8,3).

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo CheckMate 032

Nivolumab	
n=78	
Tasa de respuesta objetiva^a (TRO)	
Respondedores, n (%)	19 (24,4)
IC 95% ^b	15,3; 35,4
Respuesta completa, n (%)	5 (6,4)
Respuesta parcial, n (%)	14 (17,9)
Enfermedad estable, n (%)	22 (28,2)
Progresión de la enfermedad, n (%)	30 (38,5)
No posible determinar, n (%)	7 (9,0)
Duración de la respuesta (DR)	
Pacientes con respuesta mantenida ^d	13/19 (68,4)
Mediana, meses (IC 95%) ^e	NA (9,92; NA)
Mín, Max (meses)	4,4; 16,6+
Supervivencia libre de progresión (SLP)	
Eventos, n (%)	60 (76,9)
Mediana, meses (IC 95%) ^e	2,78 (1,45; 5,85)
Supervivencia global (SG)	
Eventos, n (%)	46 (59,0)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	9,72 (7,26; 16,16)
Tasa a los 6 meses (IC 95%)	69,2 (57,7; 78,2)
Tasa a los 12 meses (IC 95%)	45,6 (34,2; 56,3)
Eficacia en función de la expresión de PD-L1	
PD-L1 ≥ 1% (n=25)	
TRO ^a (IC 95%)	24,0 (9,4; 45,1)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	5,45 (1,41; 11,17)
Mediana SG, meses (IC 95%)	16,16 (7,59; NA)
PD-L1 < 1% (n=42)	
TRO ^a (IC 95%)	26,2 (13,9; 42,0)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	2,76 (1,41; 6,51)
Mediana SG, meses (IC 95%)	9,89 (7,03; NA)

^a Tasa de respuesta objetiva (Respuesta completa + Respuesta parcial) confirmada.

^b Basado en el método de Clopper y Pearson.

^c Estimado por Kaplan-Meier.

^d De acuerdo a la última evaluación del tumor disponible.

NA: no alcanzada.

Símbolo "+": indica un valor censurado.

Seguridad (8)

Los datos de seguridad de nivolumab en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de un tratamiento con platino o en los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con platino, proceden de los ensayos clínicos CheckMate 275 (n=270) y CheckMate 032 (n=78).

En el momento del análisis (30 mayo 2016 y 24 marzo 2016, para los estudios CheckMate 275 y CheckMate 032 respectivamente), el 76% de los pacientes había suspendido el tratamiento, siendo las principales causas la progresión de la enfermedad (56%) y los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento (11%). El 80% de los sujetos había recibido ≥ 90% de la intensidad de dosis planeada, con una mediana de dosis recibidas de 7,0 y una mediana de duración del tratamiento de 3,25 meses. Un 16% y 5% fueron tratados más de 9 y

12 meses respectivamente (en el ensayo CheckMate 032 ese porcentaje fue ligeramente superior).

La frecuencia de EA relacionados con el tratamiento fue del 69%, siendo los más frecuentes fatiga (21%), prurito (14%), diarrea (9%), náuseas (8%) y disminución del apetito (8%). Un 19% de los sujetos presentaron EA grado 3-4, siendo los más frecuentes incremento de lipasas (2,3%) y fatiga (2%).

Se registraron EA graves relacionados con el tratamiento en un 9,5% de los pacientes, siendo el 6,6% de grado 3-4. Entre los EA graves se incluyen neumonitis (1,4%), diarrea (1,4%), fatiga (0,9%), colitis (0,6%), náuseas (0,6%) y penfigoide (0,6%).

En el momento del análisis el 50% de los pacientes había fallecido, siendo la progresión la principal causa de muerte (44%). Se registraron 6 muertes relacionadas por el investigador con la toxicidad del fármaco, 4 en el ensayo CheckMate 275 y 2 en el ensayo CheckMate 032. Las causas fueron neumonitis (2), insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiovascular, insuficiencia respiratoria aguda y trombocitopenia.

Entre los EA de especial interés destacan los EA dérmicos (23%) y gastrointestinales (9,5%). La mayoría fue de grado 1-2 y se consideraron relacionados con el tratamiento. En general los EA fueron manejables y se resolvieron tras la administración de tratamiento inmunosupresor (principalmente corticoides), a excepción de algunos EA de tipo endocrino donde fue preciso mantener tratamiento hormonal sustitutivo. Entre los EA de especial interés relacionado con el tratamiento se incluyen:

Dérmicos: presentes en un 23% de los pacientes. Los más frecuentes fueron prurito (13,8%), erupción cutánea (6%) y erupción maculopapular (5,2%). Hubo 6 sujetos (1,7%) que experimentaron EA grado 3-4.

Endocrinos: Se registraron en un 12,9% de los pacientes, siendo el más frecuente hipotiroidismo (7,2%).

Gastrointestinales: el 9,5% de los pacientes presentaron EA gastrointestinales, principalmente diarrea (8,9%) y en menor medida colitis (0,9%). De los 3 casos de colitis 2 fueron grado 3-4.

Hepáticos: 14 pacientes (4%) presentaron algún EA hepático, principalmente elevación de enzimas hepáticas, siendo en 6 de ellos grado 3-4.

Pulmonares: se registraron en 13 pacientes (3,7%). La mayoría (12), fueron casos de neumonitis, dos de ellos grado 3-4. Además hubo un caso de enfermedad pulmonar intersticial grado 3-4.

Renales: 2,9% de los sujetos

Hipersensibilidad/reacciones asociadas a la infusión: se presentaron en 5 pacientes (1,4%), una de ellas grado 3-4.

En total, un 40,5% de los pacientes presentaron algún EA inmunorrelacionado, siendo en el 7,5% de los casos de grado 3-4.

Hubo un 4,3% de los pacientes que precisaron suspender el tratamiento debido a EA relacionados con el mismo. De éstos, un 2,9% fue debido a EA grado 3-4. La neumonitis (1,4%) y el penfigoide (0,6%) fueron los más frecuentes.

En términos generales, el perfil de seguridad de nivolumab en pacientes con CU es consistente con el observado en otros tipos de tumores (renal, melanoma, pulmón), siendo la fatiga el principal EA observado. En los ensayos de CU algunos EA de especial interés (renales, hepáticos y pulmonares) se presentaron con más frecuencia y se resolvieron algo peor que en ensayos previos.

DISCUSIÓN

Durante más de dos décadas, el único tratamiento que había demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con CU avanzado fueron las combinaciones basadas en platino, con medianas de SG de

14-15 meses y una tasa de SG a los cinco años del 5-15% (9). La quimioterapia con platinos continúa siendo el estándar de tratamiento en pacientes con CU irrecable 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) (10), 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 (11,12). 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 (13). En otro ensayo (n=14), la tasa de respuesta alcanzada con paclitaxel fue del 7% (14). 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 (15). 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 (16). 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% (17). 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).

Nivolumab ha sido autorizado en el tratamiento del CU irrecable o metastásico tras fallo a un tratamiento previo basado en platino en base a los resultados de un ensayo pivotal fase II y un ensayo fase I/II de soporte. Recientemente se han modificado las recomendaciones posológicas para nivolumab, así la dosis recomendada de nivolumab en CU es de 240 mg cada 2 semanas en perfusión intravenosa durante 30 minutos. En el ensayo pivotal, nivolumab se estudió en pacientes que habían presentado progresión o recurrencia al menos a un régimen de quimioterapia con platino para la enfermedad metastásica o localmente avanzada pero irrecable o bien, durante los 12 meses posteriores al tratamiento perioperatorio para la enfermedad localizada. En este contexto, nivolumab alcanzó una TRO del 19,6% en el total de la población estudiada (8). 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.

Sobre el total de la población incluida en los estudios de nivolumab, los resultados en términos de mediana de supervivencia podrían considerarse similares a los obtenidos en ensayos previos con las alternativas disponibles hasta el momento. No obstante, la ausencia de comparaciones directas impide sacar conclusiones claras sobre la mayor o menor eficacia de nivolumab frente a la quimioterapia utilizada en este contexto.

La duración de la respuesta alcanzada con nivolumab parece mayor que con la quimioterapia, incluso en los pacientes con baja expresión de PD-L1, donde las medianas de duración de la respuesta alcanzadas, tras un periodo de seguimiento adicional de tres meses fueron de 10,35 meses.

Tal y como ya se ha visto en otros ensayos clínicos con nivolumab en otro tipo de tumores, la eficacia parece aumentar a medida que lo hace la expresión de PD-L1, sin que hasta el momento pueda establecerse un punto de corte óptimo en el CU. Así, en la población con una baja o nula expresión de PD-L1 ($< 1\%$ y $< 5\%$), los resultados son menos prometedores, donde la TRO se sitúa en torno al 16% y la mediana de SG es de unos 6 meses (8). Una baja expresión de PD-L1 asociado a la presencia de determinados factores de mal pronóstico (estado funcional ECOG mayor de cero, metástasis hepáticas o viscerales o hemoglobina < 10 mg/dl), podría asociarse con una menor eficacia de nivolumab.

Por otra parte el tiempo transcurrido desde el último tratamiento recibido se ha definido como un criterio de mal pronóstico en el contexto del CU avanzado en segunda línea. En el ensayo con nivolumab los resultados en términos de TRO y SG fueron peores en los pacientes en los que habían transcurrido menos de 3 meses (TRO: 16,4%; SG: 5,95 meses) frente aquellos en los que habían transcurrido entre 3 y 6 meses (TRO: 20% ; SG: 9,49 meses) o ≥ 6 meses (TRO: 23,5% ; SG: 11,3 meses). Los pacientes con un tiempo más corto desde el tratamiento previo podrían considerarse “progresores rápidos” y en éstos, el beneficio de nivolumab parece menor.

La gran limitación de estos estudios es la ausencia de un brazo control, y por tanto la ausencia de datos comparados frente a la quimioterapia estándar, lo que dificulta la interpretación de los resultados, máxime en una población tan heterogénea. Otra limitación 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.

En este sentido, otros agentes anti PD-L1/PD-1, como pembrolizumab y atezolizumab, también han sido autorizados en el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico.

Los resultados de eficacia de atezolizumab en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo con platino proceden del estudio pivotal IMvigor 210 y del ensayo IMvigor 211 (18,19). El ensayo IMvigor 210 fue un ensayo fase II, abierto, de dos cohortes y un solo brazo. La cohorte 2 (n=119) incluyó pacientes que habían recibido al menos un régimen de quimioterapia basada en platino. En la población total de la cohorte 2 del ensayo IMvigor 210 atezolizumab mostró una TRO (variable primaria) 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, con una mediana de seguimiento de 21 meses, fue de 7,9 meses. El ensayo IMvigor 211 (n=931), fue un ensayo fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que atezolizumab se comparó con quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel). En este ensayo 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, independientemente del nivel de expresión de PD-L1, el HR estimado fue de 0,85 (IC 0,73-0,99), y las medianas de supervivencia en los brazos experimental y control de 8,6 meses y 8 meses respectivamente (p=0,0378). 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]). 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. 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).

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. 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%).

Entre las principales limitaciones de estos estudios, además de lo indicado anteriormente para nivolumab, cabe señalar que no se incluyeron, o el número es muy reducido, pacientes con un estado funcional ECOG mayor de 1 (a excepción de 1 paciente con ECOG 3 en el ensayo de nivolumab y 6 pacientes con ECOG 2 en el de pembrolizumab), hecho que podría diferir de la práctica clínica, donde no es infrecuente encontrar pacientes con estas características. Tampoco los pacientes con metástasis cerebrales activas, aquellos con enfermedades autoinmunes activas o los que precisaran tratamiento inmunosupresor estuvieron representados en los ensayos con nivolumab, atezolizumab y pembrolizumab.

Desde el punto de vista de la seguridad, los EA más frecuentes con nivolumab son los de tipo inmunológico, tal y como se ha visto en los ensayos realizados hasta el momento. Dichos EA, aunque fatales en algunos casos, generalmente se controlan y desaparecen con la administración de tratamiento inmunosupresor. Cabe señalar que en los ensayos con nivolumab en CU se observó una tasa de EA grado 3-4 y muertes ligeramente superior a la observada en ensayos previos.

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, sin embargo 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.

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

CONCLUSIÓN

Nivolumab en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado irreseccable o metastásico, tras fracaso a un tratamiento previo basado en platino, ha mostrado eficacia mediante su actividad antitumoral, con una TRO del 19,6%, una mediana de SG de 8,74 meses, una mediana de SLP de 2 meses y una mediana de duración de la respuesta de 10,35 meses.

La eficacia de nivolumab es inferior en pacientes con una menor expresión de PD-L1, sin que por el momento pueda establecerse un punto de corte óptimo para la expresión de PD-L1.

Nivolumab no ha sido evaluado en pacientes con un bajo estado funcional (ECOG >1), metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas o enfermedades autoinmunes activas.

Los resultados de eficacia y seguridad proceden de un ensayo fase II sin comparador, lo que impide tener certeza sobre la magnitud y relevancia del beneficio.

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

Nivolumab no ha sido financiado en la indicación de carcinoma urotelial.

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. 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.
6. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray 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.
7. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (Acceso julio 2018).
8. 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).
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. 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).
11. 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.
12. 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.
13. 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.



14. 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.
15. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar 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.
16. 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,
17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
18. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20.
19. Ficha técnica Tecentriq® (Atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf (Acceso octubre 2017).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

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.