

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de carcinoma urotelial

IPT, 26/2018. V1

Fecha de publicación: 25 de julio de 2018<sup>†</sup>

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 locoregional), 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 reseccable o metastásica, el estándar de tratamiento consiste en esquemas de quimioterapia con cisplatino. Sin embargo, alrededor de un 50% de los pacientes no son candidatos a regímenes de quimioterapia con cisplatino, debido a un pobre estado funcional, deterioro de la función renal o comorbilidades (1). 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).

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.

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).

## PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) (7)

Pembrolizumab en monoterapia está indicado en el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino o en pacientes adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en platino.

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  $\geq 10\%$  en el caso del uso en primera línea de tratamiento.

Pembrolizumab está autorizado también en el tratamiento del melanoma, cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) y linfoma de Hodgkin clásico (LHc).

Pembrolizumab se presenta en un vial de 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y como concentrado de 25 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 ml.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg en carcinoma urotelial, administrado por una perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

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)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.

Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

## Eficacia (7,8)

*Pembrolizumab en pacientes con CU que han recibido quimioterapia previa basada en platino (estudio KEYNOTE-045)*

La eficacia y seguridad de pembrolizumab se investigaron en el ensayo fase III KEYNOTE-045, multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado y abierto, de pembrolizumab vs. paclitaxel, docetaxel o vinflunina, para el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico en pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes debían haber recibido una primera línea de tratamiento basado en platino en

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

estadios localmente avanzados/metastásicos de la enfermedad o bien como tratamiento neoadyuvante/adyuvante, y haber tenido recidiva/progresión  $\leq 12$  meses después de haber completado el tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas (n=270) o la terapia de elección del investigador, que incluía cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia, todos ellos administrados por vía intravenosa cada 3 semanas (n=272): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) o vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Los pacientes recibieron pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico según el investigador. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento hasta 24 meses. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, una enfermedad que precisara inmunosupresión y a los pacientes que habían recibido más de dos líneas previas de quimioterapia sistémica para el tratamiento del cáncer urotelial metastásico. Los pacientes fueron estratificados en base a : ECOG 0 ó 1 vs 2, presencia de metástasis hepáticas (si vs no), concentración de hemoglobina (<10g/dl vs  $\geq 10$  g/dl) y tiempo desde la última dosis de quimioterapia ( $\leq 3$  meses vs.  $\geq 3$  meses). Los pacientes con un estado funcional ECOG de 2 debían tener una hemoglobina  $\geq 10$  g/dl, no podían tener metástasis hepáticas y debían haber recibido la última dosis de su pauta posológica de quimioterapia previa  $\geq 3$  meses antes de la entrada en el estudio. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Las características basales de los 542 pacientes aleatorizados en el ensayo KEYNOTE-045 fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 26 a 88), 58% de 65 años o más; 74% varones; 72% de raza blanca y 23% de raza asiática; 56% con estado funcional ECOG de 1 y 1% con estado funcional ECOG de 2 y 96% con enfermedad M1 y 4% con enfermedad M0. El 87% de los pacientes tenían metástasis viscerales, incluido un 34% con metástasis hepáticas. El 86% tenía un tumor primario en las vías urinarias inferiores y el 14% tenía un tumor primario en las vías urinarias superiores. El 15% de los pacientes tuvo progresión de la enfermedad después de quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante con platino. El 21% había recibido dos tratamientos sistémicos previos en el contexto metastásico. El 76% de los pacientes había recibido cisplatino previamente, el 23% había recibido carboplatino previamente y el 1% había sido tratado con otros tratamientos basados en platino. El 55% de los pacientes presentaban PD-L1<1%, siendo los porcentajes en el caso de PD-L1 $\geq 10\%$  del 33% en el brazo control y del 27,4% en el grupo de pembrolizumab.

Las co-variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST v1.1., tanto en la población total como en la población que tenían una puntuación positiva combinada (PPC) de PD-L1 $\geq 1\%$  y en la que tenía PD-L1 (PPC  $\geq 10\%$ ). Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) (evaluada mediante RCIE usando los RECIST v1.1) y la duración de la respuesta. La tabla 1 resume las variables de eficacia para la población por intención de tratar. En la figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG. El ensayo demostró mejoras estadísticamente significativas en la SG y en la TRO en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab en comparación con los que recibieron quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en la SLP, siendo la diferencia de medianas de SLP favorable al brazo de quimioterapia en 1,2 meses. Las variables secundarias fueron la TRO (evaluada mediante RCIE usando los RECIST v1.1) y la duración de la respuesta.

**Tabla 1: Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-045**

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
<b>SG</b>		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,73 (0,59, 0,91)	
Valor de p <sup>†</sup>	0,002	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (8,0, 11,8)	7,4 (6,1, 8,3)
<b>SLP<sup>‡</sup></b>		
Número (%) de pacientes con evento	218 (81%)	219 (81%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,98 (0,81, 1,19)	
Valor de p <sup>†</sup>	0,416	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,3, 3,5)
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>‡</sup></b>		
% de TRO (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Valor de p <sup>§</sup>	0,001	
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	14%	8%
Enfermedad estable	17%	34%
<b>Duración de la respuesta<sup>‡,§</sup></b>		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,6+, 15,6+)	4,3 (1,4+, 15,4+)
Número (%) de pacientes con duración $\geq 6$ meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%) de pacientes con duración $\geq 12$ meses	14 (68%)	3 (35%)

\* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada.

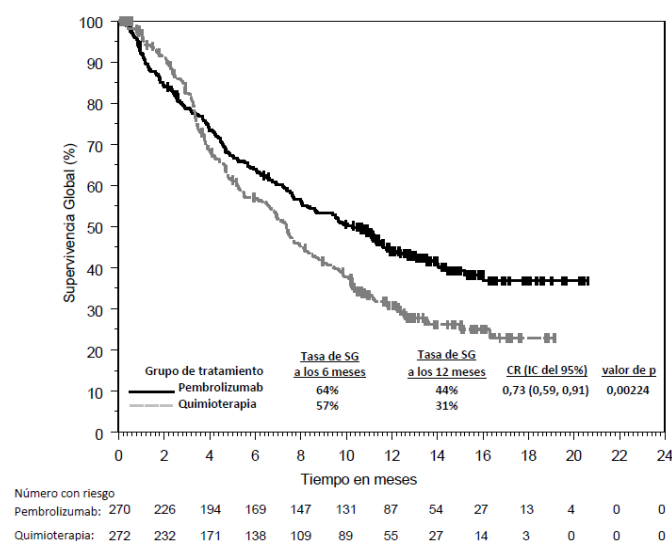
‡ Evaluada mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST 1.1.

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen.

¶ Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcial confirmada.

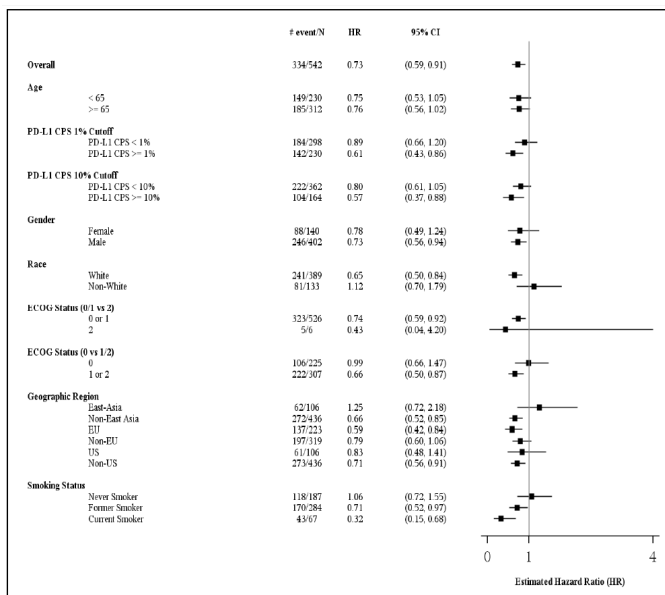
# Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el ensayo KEYNOTE-045 (población por intención de tratar)**

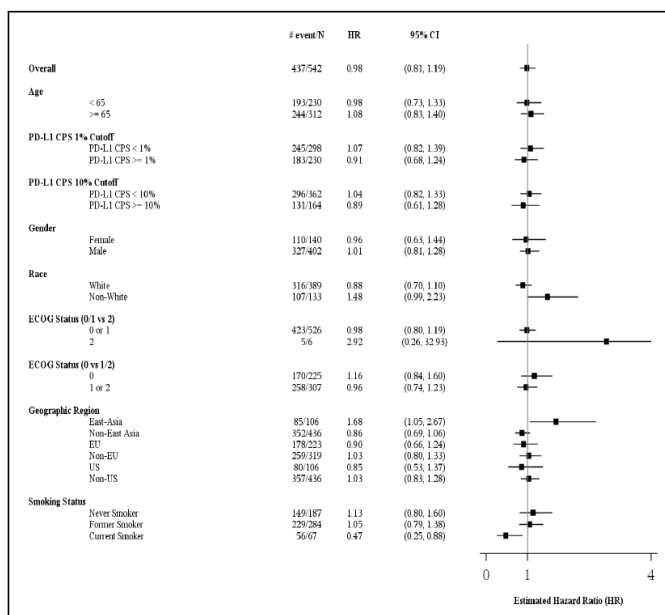


En la figura 2 y 3 se muestran los resultados de la SG y SLP evaluados por RCIE según criterios RECIST v1.1 en los subgrupos de PD-L1<1% y PD-L1>1% del estudio KEYNOTE-045 con fecha de corte de datos 07-Sep-2016.

**Figura 2. SG subgrupos PD-L1 del estudio KEYNOTE-045**



**Figura 3. SLP subgrupos PD-L1 del estudio KEYNOTE-045**



En el ensayo KEYNOTE-045 se realizó un análisis en los pacientes que tenían una puntuación positiva combinada (PPC) de PD-L1 <10% [pembrolizumab: n=186 (69%) frente a quimioterapia: n=176 (65%)] o ≥10% [pembrolizumab: n=74 (27%) frente a quimioterapia: n=90 (33%)] tanto en el grupo tratado con pembrolizumab como en el de quimioterapia. En la tabla 2 se muestran la SG y SLP por expresión de PD-L1.

Los resultados comunicados por los pacientes (PRO) se evaluaron usando el QLQ-C30 de la EORTC. Se observó un tiempo prolongado hasta el deterioro en el estado de salud global/CdV (calidad de vida) del QLQ-C30 de la EORTC en los pacientes tratados con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia de elección del investigador (HR 0,70; IC del 95% 0,55-0,90). A lo largo de 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con pembrolizumab tuvieron un estado de salud global/CdV estable, mientras que los tratados con la quimioterapia de elección del investigador tuvieron una

disminución del estado de salud global/CdV. Estos resultados se deben interpretar en el contexto del diseño de ensayo abierto y, por tanto, se deben tomar con precaución.

**Tabla 2: SG y SLP por expresión de PD-L1**

Fecha corte: 18Ene2017	SG por expresión de PD-L1*		Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC95%)	p-valor
Expresión de PD-L1	Pembrolizumab (n=270)	Control (n=272)		
CPS < 10%	10,8 (8,0-13,9)	7,7 (6,8-9,7)	0,76 (0,58-0,98)	
CPS ≥ 10%	8,0 (5,0-12,3)	5,2 (4,0-7,4)	0,57 (0,38-0,86)	0,00335
CPS < 1%	9,6 (6,9-11,6)	7,5 (6,6-9,7)	0,89 (0,66-1,20)	
CPS ≥ 1%	11,3 (7,7-16,0)	6,9 (4,7-8,8)	0,59 (0,42-0,83)	0,00092
	SLP por expresión de PD-L1*			
CPS < 10%	2,1 (2,0-2,3)	3,3 (2,2-4,2)	1,00 (0,79-1,26)	
CPS ≥ 10%	2,1 (1,9-2,1)	3,2 (2,2-3,5)	0,94 (0,65-1,35)	0,33449
CPS < 1%	2,1 (2,0-2,3)	3,3 (2,2-4,7)	1,07 (0,82-1,39)	
CPS ≥ 1%	2,1 (2,0-2,4)	3,2 (2,2-3,4)	0,92 (0,68-1,24)	0,26416

*Pembrolizumab en pacientes con CU no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino (estudio KEYNOTE-052)*

La eficacia y seguridad de pembrolizumab se investigaron en el ensayo fase II KEYNOTE-052, multicéntrico, abierto, para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que no eran candidatos a quimioterapia basada en cisplatino. Los pacientes recibieron pembrolizumab a una dosis de 200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían tratarse hasta 24 meses. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune o una enfermedad que precisara inmunosupresión. La evaluación del estado tumoral se realizó a las 9 semanas después de la primera dosis, luego cada 6 semanas durante el primer año, seguido posteriormente por la evaluación cada 12 semanas.

Entre los 370 pacientes con carcinoma urotelial que no eran candidatos a quimioterapia basada en cisplatino, las características basales fueron: mediana de edad de 74 años (82% de 65 años o más); 77% varones y 89% de raza blanca y 7% de raza asiática. El 87% tenía enfermedad M1 y el 13% tenía enfermedad M0. El 85% de los pacientes tenía metástasis viscerales, incluido un 21% con metástasis hepáticas. Entre las razones para no ser candidatos a cisplatino estaban: aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min (50%), estado funcional ECOG de 2 (32%), estado funcional ECOG de 2 y aclaramiento basal de creatinina <60 ml/min (9%) y otros (insuficiencia cardíaca de clase III, neuropatía periférica de grado 2 o mayor y pérdida auditiva de grado 3 o mayor; 9%). El 90% de los pacientes nunca había recibido tratamiento y el 10% había recibido quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante basada en platino. El 81% tenía un tumor primario en las vías urinarias inferiores y el 19% de los pacientes tenía un tumor primario en las vías urinarias superiores.

La variable principal de eficacia fue la TRO evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta, la SLP y la SG. La tabla 3 resume las variables de eficacia para la población del ensayo de acuerdo a una mediana de seguimiento de 9,5 meses en todos los pacientes.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-052**

Variable	N=370
<b>Tasa de respuesta objetiva*</b>	
% de TRO (IC95%)	29,2% (24,6, 34,1)
Tasa de control de la enfermedad**	47%
Respuesta completa	7%
Respuesta parcial	22%
Enfermedad estable	18%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 19,6+)
% con duración $\geq$ 6 meses	82%***
<b>Tiempo hasta la respuesta</b>	
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,3, 9,0)
<b>SLP*</b>	
Mediana en meses (IC95%)	2,3 (2,1, 3,4)
Tasa de SLP a los 6 meses	33,8%
Tasa de SLP a los 12 meses	21,8%
<b>SG*</b>	
Mediana en meses (IC95%)	11,0 (10,0, 13,6)
Tasa de SG a los 6 meses	67,4%
Tasa de SG a los 12 meses	46,8

Fecha corte: 09-Mar-2017

\*Evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST 1.1

\*\*Basada en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

\*\*\*Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier, incluye 77 pacientes con respuestas de 6 meses o más

Se realizó un análisis en el ensayo KEYNOTE-052 en pacientes que tenían una PPC de PD-L1 <10% (n=251; 68%) o  $\geq$ 10% (n=110; 30%) (tabla 4).

**Tabla 4: TRO por expresión de PD-L1 por RCIE-RECIST 1.1.**

Fecha corte: 09-Mar-2017	% de TRO por expresión de PD-L1* (IC95%)
<b>Expresión de PD-L1</b>	<b>Pembrolizumab</b>
<b>CPS &lt; 10%</b>	21,1% (16,2-26,7)
<b>CPS <math>\geq</math> 10%</b>	47% (37,7-57,0)
CPS < 1%	16,5% (9,1-26,5)
CPS $\geq$ 1%	23,3% (17,2-30,3)

### Seguridad (7,8)

El perfil de seguridad se basa en 3.830 pacientes tratados con pembrolizumab en los ensayos clínicos para melanoma avanzado, CPNM, LHc o carcinoma urotelial con cuatro regímenes de dosificación (2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) con pembrolizumab fueron fatiga (21%), prurito (16%), erupción (13%), diarrea (12%) y náuseas (10%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron las relacionadas con el sistema inmunitario (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías y reacciones cutáneas) y reacciones graves asociadas a la perfusión.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico, se basa los estudios KEYNOTE-

045 y KEYNOTE-052, en 266 y 370 pacientes respectivamente, siendo en términos generales consistente con el observado en otros tipos de tumores (melanoma, pulmón), y la frecuencia de eventos adversos (EA) en los ensayos de CU comparables, siendo la fatiga el principal EA observado.

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado (corticoides u otros inmunosupresores sistémicos) o de suspender temporal o definitivamente el tratamiento con pembrolizumab.

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el retraso del inicio del efecto de pembrolizumab en pacientes con peores características pronósticas y/o enfermedad agresiva. En el CU, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 2 meses con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia. Los factores asociados con las muertes tempranas fueron la progresión rápida de la enfermedad con el tratamiento previo con platino y las metástasis hepáticas.

En general, el patrón de EA relacionados con pembrolizumab en los estudios KEYNOTE-045 y KEYNOTE-052 es comparable al conjunto de datos de seguridad de referencia.

*Pembrolizumab en pacientes con CU que han recibido quimioterapia previa basada en platino (estudio KEYNOTE-045)*

En el estudio KEYNOTE-045 la mediana de seguimiento fue de 12 meses mientras que para el estudio KEYNOTE-052 fue de 11. La duración del tratamiento fue menor en estos estudios respecto al total de la población tratada con pembrolizumab (3,45 meses y 3,4 respectivamente, frente a 4,86 meses) por menor número de dosis administradas (6 y 5 respectivamente, vs. 8).

El 35,7% y 16% y de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante 6 meses o más y 12 meses o más, respectivamente.

En términos generales, el 93,2% de los pacientes tratados con pembrolizumab y el 98% de los tratados con quimioterapia presentaron algún EA, de los que un 60,9% y el 90,2%, respectivamente estuvieron relacionados con el tratamiento. Hubo un 52,3% frente a 62,7% de EA grado 3-4, siendo el 15% y el 49,4% relacionado con el tratamiento en el grupo experimental y el control.

Los EA más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (25,6%), prurito (23,7%), disminución del apetito (21,4%), y náuseas (20,7%), mientras que en el grupo control los EA observados con una frecuencia  $\geq$ 20% fueron alopecia (38,8%), anemia (35,7%), fatiga (33,7%), estreñimiento (31,8%), náuseas (28,6%), disminución del apetito (20,8%) y astenia (20,8%).

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron: prurito (19,5%), fatiga (13,9%), náusea (10,9%), mientras que en el grupo control fueron alopecia (37,6%), fatiga (27,8%), anemia (24,7%), náusea (24,3%) y estreñimiento (20,4%). Con la excepción del prurito, los EA más comunes relacionados con el tratamiento se dieron con frecuencia menor o similar que en el grupo control.

En el grupo de pembrolizumab, los AE grado  $\geq$ 3 más frecuentes fueron neumonitis (1,5%), aumento de AST (1,1%), diarrea (1,1%) y fatiga (1,1%), mientras que en el grupo control neutropenia (13,3%), disminución neutrófilos (12,2%), anemia (7,8%), neutropenia febril (7,1%) y disminución de glóbulos blancos (5,1%).

Los EA graves relacionados con el tratamiento fueron menores en el brazo experimental que en el brazo control (10,2% vs. 22,4%) así como la discontinuación del tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento (11% vs. 5,6%).

Los EA graves observados con una frecuencia  $\geq 2\%$  en el grupo de pembrolizumab fueron infecciones del tracto urinario (4,5%), neumonía (3,4%), anemia (2,6%) y neumonitis (2,3%). Con excepción de neumonitis y colitis, los EA graves se dieron con una frecuencia menor o similar que en el grupo control, siendo en este grupo el EA grave más frecuente la neutropenia febril (5,9%).

La proporción de pacientes tratados con pembrolizumab que precisaron interrupciones por EA relacionados con el tratamiento fue del 10,5%, similar a la observada en el grupo control (15,7%). Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo experimental fueron colitis y diarrea (1,1% cada uno) y en el brazo control anemia (4,7%), neutropenia (2%), astenia (1,6%), disminución de neutrófilos (1,6%) y reacciones relacionadas con la perfusión (1,2%).

En el ensayo KEYNOTE-045 se registraron 21 muertes, 13 (4,9%) en el grupo de pembrolizumab y 8 (3,1%) en el grupo control dentro de los 90 días de la última dosis. Una de las muertes en el grupo de pembrolizumab se debió a neumonitis, las demás muertes de los sujetos que recibieron pembrolizumab se consideraron más relacionadas con la progresión de la enfermedad y con las infecciones o con la complicación de la cirugía por perforación gastrointestinal. No se identificaron nuevas alertas de seguridad después de la revisión de las muertes.

Los EA de especial interés incluyen principalmente los de tipo inmunológico. La frecuencia de aparición de estos EA entre los pacientes tratados con pembrolizumab fue del 16,9% vs. 7,5% en el grupo de quimioterapia, siendo los más frecuentes hipotiroidismo (6,4%), neumonitis (4,1%), hipertiroidismo (3,8%), colitis (2,3), reacciones asociadas a la perfusión (0,8%) y EA dérmicos (0,8%). En general su frecuencia y gravedad están en línea con lo ya descrito para pembrolizumab, no identificándose nuevos EA inmunomediados asociados con pembrolizumab.

*Pembrolizumab en pacientes con CU no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino (estudio KEYNOTE-052)*

En el estudio KEYNOTE-45 la mediana de seguimiento fue de 11 meses, mediana de duración del tratamiento de 3,4 meses. El 42,4%, 19,5% y 2,4% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante  $\leq 3$  meses,  $\geq 6$  meses y  $\geq 12$  meses respectivamente.

Los EA más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (31,1%), disminución del apetito (21,6%), y estreñimiento (21,1%), mientras que los EA relacionados con pembrolizumab más comunes fueron fatiga (16,8%), prurito (14,6%) y rash (9,7%).

El aumento de fosfatasa alcalina y creatinina en sangre se dio con mayor frecuencia que los hasta ahora informados con pembrolizumab, si bien no estuvieron relacionados con el tratamiento.

El 53,8% de los pacientes experimentaron al menos un EA grado  $\geq 3$ , siendo más frecuente infecciones urinarias (9,5%) y anemia (7,0%).

El 11,6% de los pacientes experimentaron EA relacionados con pembrolizumab por el que interrumpieron el tratamiento, siendo el aumento de ALT (1,6%), aumento de AST (1,1%) y diarrea (1,1%) los más frecuentes.

El porcentaje de EA grado  $\geq 3$  con pembrolizumab fue del 15,7%, siendo los más frecuentes fatiga (2,2%), aumento de fosfatasa alcalina en sangre (1,4%), colitis (1,1%) y debilidad muscular (1,1%). no encontrándose EA relacionados con el tratamiento propiamente dicho.

La frecuencia de EA graves hasta 90 días después de la última dosis de pembrolizumab fue 41,4%, siendo la infección del tracto

urinario (6,2%), insuficiencia renal aguda, hematuria, neumonía y urosepsis (2,7% cada uno), los que se dieron con mayor frecuencia.

Un 5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA relacionados con el mismo. En total murieron 18 (4,9%) pacientes debido a un EA durante el ensayo. Un paciente tuvo tiroiditis y miositis aproximadamente 20 días después del inicio del tratamiento, relacionándose con pembrolizumab. No se identificaron nuevas alertas de seguridad tras la revisión de las muertes.

Los EA de especial interés incluyen principalmente los de tipo inmunológico. En general su frecuencia y gravedad están en línea con lo descrito para pembrolizumab, no identificándose nuevos EA inmunomediados asociado con pembrolizumab.

## 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 cisplatino, 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 continua siendo el estándar de tratamiento en pacientes con CU irreseccable o metastásico (10).

Pembrolizumab 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 platino.

*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 (GC) se ha convertido en el esquema más utilizado (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 de 2 y/o deterioro de la función renal). Un total de 238 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con 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 (estado funcional ECOG  $> 0$  y la presencia de metástasis viscerales), 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).

En el ensayo KEYNOTE-052, pembrolizumab, mostró una TRO 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%. La TRO de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1, medida en la célula tumoral y en células inmunes que infiltran el tumor (< 10% vs. ≥ 10%) fue del 21% vs. 47% respectivamente (8).

Las características basales y las características pronósticas de la enfermedad en la población del ensayo KEYNOTE-052 incluyeron una proporción de pacientes candidatos a quimioterapia en combinación o en monoterapia basadas en carboplatino en los que el beneficio todavía no se ha evaluado en un ensayo comparativo. No se dispone de datos de seguridad y eficacia en pacientes más debilitados (p. ej., estado funcional ECOG 3), no considerados candidatos a quimioterapia. En ausencia de estos datos, pembrolizumab se debe usar con precaución en esta población después de la valoración cuidadosa de la posible relación riesgo-beneficio de forma individual (7).

En este contexto, también ha sido autorizado atezolizumab, un inhibidor de PD-L1. 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) (12). 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, se puede 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. 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 tenían 2 factores de riesgo de Bajorin (12).

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%), así como la proporción de pacientes mayores de 80 años (29% vs. 21%), n° de factores de riesgo de Bajorin (8/57/35 vs. 30/55/15) y también el número de pacientes con metástasis viscerales (85% vs. 66%), todos ellos 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 puede conferir una mayor validez a estos resultados.

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 irresecable 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 en la población por intención de tratar (p=0,2868) (13), aunque en un análisis multivariante especificado teniendo en cuenta los factores pronósticos, sí se alcanzaron resultados de eficacia con valor estadísticamente significativo a favor de vinflunina (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 (14,15). 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 (16). En otro ensayo (n=14), la tasa de respuesta alcanzada con paclitaxel fue del 7% (17). Pemetrexed en un estudio en 47 pacientes 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 (18). 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 (19). 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% (20). 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).

En el ensayo KEYNOTE-045, pembrolizumab demostró superioridad frente a la quimioterapia (vinflunina o taxanos) en términos de SG, con una ganancia en la mediana de SG de 2,9 meses (HR 0,73 [IC 95% 0,59-0,91]). La TRO fue también superior en los pacientes tratados con pembrolizumab (21% vs. 11%) y, si bien no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta en el brazo experimental (fue de 4,3 meses en el control), la tasa de pacientes que continuaban en respuesta al cabo de 12 meses fue superior en los tratados con pembrolizumab (68% vs. 35%). Sin embargo, la estabilización de la enfermedad fue mayor con quimioterapia (17% vs. 34%). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre ambos brazos de tratamiento (HR 0,98 [IC 0,81-1,19]) (8). Durante los

primeros meses de tratamiento (3-4 meses) se registró un mayor número de muertes en el brazo de pembrolizumab comparado con quimioterapia, tal y como se desprende del análisis de las curvas de supervivencia (figura 1). En un análisis realizado para intentar explicar este hecho, 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.

No está claro el papel del biomarcador PD-L1 como predictor de la eficacia de pembrolizumab. Así, si bien en los pacientes con una mayor expresión de PD-L1 (PD-L1  $\geq 10\%$ ) el beneficio se mantiene a favor de pembrolizumab (HR 0,57 [IC 95% 0,37-0,88]), las medianas de SG fueron inferiores a las observadas en la población general (8 meses vs. 5,2 meses) (8). Existen incertidumbres en relación con los pacientes que no expresen PDL-1. En el análisis de subgrupos el beneficio es menor en pacientes con una menor expresión de PD-L1.

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

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. 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 (21). 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.

Atezolizumab ha sido autorizado en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo con platino en base a los resultados del estudio pivotal IMvigor 210 y del ensayo IMvigor 211. 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 global del estudio, 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 a 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) (12).

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 son fatiga, prurito, disminución del apetito y náuseas, así como las infecciones del tracto urinario, como con nivolumab y atezolizumab. Para los EA inmunomediados, el hipotiroidismo es el más frecuente en pembrolizumab y atezolizumab y los dérmicos y gastrointestinales para nivolumab.

## CONCLUSIÓN

Pembrolizumab está autorizado en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado irreseccable o metastásico en primera línea en pacientes que no son candidatos al tratamiento con cisplatino y tras fracaso a un tratamiento previo basado en platino.

### 1ª línea

Pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado irreseccable o metastásico de pacientes que no son candidatos a quimioterapia basada en platino, ha mostrado eficacia mediante su actividad antitumoral en un ensayo fase II, con una TRO del 29%, con un 7% de respuestas completas, no habiéndose alcanzado la mediana de duración de la respuesta en el momento del análisis, una mediana de SG de 11 meses y mediana de SLP de 2,3 meses. No se dispone de datos en pacientes más debilitados (p. ej., estado funcional ECOG 3) ni de resultados en ensayos fase III.

Pembrolizumab podría ser una alternativa de tratamiento a atezolizumab 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 pembrolizumab en CU en primera línea para restringirla a aquellos pacientes con tumores que expresen PD-L1  $\geq 10\%$ .

#### 2ª línea

En el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico, tras fracaso a un tratamiento previo basado en platino, pembrolizumab ha mostrado una ganancia estadísticamente significativa de 3 meses en la SG frente a la quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel) en un ensayo fase III, (HR 0,73 [IC 95% 0,59-0,91]) y una TRO del 21% vs. 11% con quimioterapia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP.

No se dispone de datos en pacientes con más de dos líneas de tratamiento para enfermedad metastásica y pacientes con metástasis cerebral activa. Además hay datos muy limitados en pacientes con ECOG 2.

Entre los EA de especial interés con pembrolizumab destacan los de tipo inmunológico. Los EA graves relacionados con el tratamiento fueron menores con pembrolizumab que con quimioterapia (10,2% vs 22,4%).

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

*Pembrolizumab no ha sido financiado en la indicación de carcinoma urotelial.*

## REFERENCIAS

- 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.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Versión 5.2017. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf) (Acceso junio 2017).
- Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017; 24(10):730-734.
- Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> (Acceso junio 2017).
- 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.
- 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.
- Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf). (Acceso noviembre 2017).
- European Public Assessment Report de Keytruda® (nivolumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500236601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf). (Acceso noviembre 2017).
- 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.
- Bellmunt, J. et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii40–iii48, 2014. doi:10.1093/annonc/mdu223
- 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.
- European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004143/WC500235780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf) (Acceso noviembre 2017).
- 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf) (Acceso julio 2017).
- 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.
- Kim YS, Choi MK, Hong JY, Maeng CH, Lee S et al. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment or urothelial carcinoma. J Clin Oncol. 2013, suppl. 31: abstr e15613.
- 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.
- 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.
- Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbavar 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.
- 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.
- 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.





21. 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](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**

**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha.**

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.