

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-153/V1/01092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) como tratamiento adyuvante en carcinoma urotelial músculo invasivo con alto riesgo de recurrencia

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

## Introducción

El carcinoma urotelial (CU) o carcinoma de células transicionales es la forma histológica más común de cáncer de vejiga y representa el 95% de todos los casos<sup>1,2</sup>, entre el 2% y el 7% son carcinomas de células escamosas y el 2% son adenocarcinomas<sup>3</sup>. El término urotelial, hace referencia al epitelio que recubre las vías urinarias (urotelio o epitelio de transición), que comprenden los cálices renales, 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 que hasta un 10% se corresponde con tumores originados en el tracto urinario superior (uréteres y/o pelvis y cálices renales)<sup>4-5</sup>. Estos tumores son similares en su comportamiento biológico al cáncer de vejiga y su manejo, salvo aspectos concretos, es similar.

Desde el punto de vista clínico, los tumores uroteliales de vejiga se clasifican en CU no músculo invasivo (CUNMI) y CU músculo invasivo (CUMI)<sup>1</sup>. Al diagnóstico, aproximadamente el 75% de los tumores se presentan sin invasión muscular<sup>1,3</sup>, hasta un 50% o más de los pacientes con CUNMI y de alto riesgo pueden progresar a enfermedad invasiva<sup>7</sup> y entre el 15% y el 25% de los CU se presentan con enfermedad metastásica o músculo invasiva o eventualmente progresan a ella<sup>8,9</sup>. La recurrencia local supone un 30% de las recidivas, mientras las metástasis a distancia son la causa más frecuente de progresión<sup>10</sup>.

La mayoría de los pacientes con CUMI son diagnosticados de cáncer de vejiga invasivo primario y hasta un 15% de los pacientes tienen antecedentes de CUNMI<sup>9</sup>. Todos los CUMI se consideran de alto grado y se asocian con mayor tendencia a la progresión. El CUMI se considera una enfermedad agresiva, con una alta tasa de diseminación sistémica temprana y una influencia directa sobre la supervivencia global (SG) a 5 años. La cistectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral es el tratamiento quirúrgico de elección, con el que se obtienen tasas de supervivencia a 5 años del 50% (11). La recurrencia de la enfermedad suele ser más frecuente a distancia (20-50%) que a nivel local o regional (5-15%). La profundidad de la invasión y el estado de los ganglios linfáticos constituyen dos de los principales

factores pronósticos<sup>4</sup>. El grado histológico se estratifica en bajo y alto grado, con implicaciones pronósticas y terapéuticas.

En España el cáncer de vejiga constituye la quinta causa de cáncer. Para el año 2022 se estiman 22.295 nuevos casos (17.992 en hombres y 4.303 en mujeres)<sup>12</sup>. En el año 2020, se notificaron 4.423 muertes por tumor maligno de la vejiga (3.593 en hombres y 830 en mujeres)<sup>12</sup>. Globalmente la mortalidad por carcinoma urotelial se correlaciona con las lesiones músculo invasivas, asociadas o no a metástasis a distancia<sup>13</sup>. La incidencia es tres veces mayor en hombres que en mujeres (3:1)<sup>14</sup> con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años<sup>4</sup>. En los últimos años se ha observado un incremento significativo (hasta un 4,7% anual) en las mujeres, con un aumento de la mortalidad en un 1,7% entre este último subgrupo<sup>15</sup>.

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de CU y se le atribuyen el 50% de los casos<sup>16,17</sup>. 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<sup>5</sup>.

El tratamiento adyuvante tiene como objetivo evitar la recaída de la enfermedad, conseguir controlar o retrasar la aparición de los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia. El estado funcional, la edad y la calidad de vida influyen en la elección del tratamiento.

El tratamiento del CU va a depender principalmente del estadio de la enfermedad. En estadios iniciales (enfermedad local o locorregional), la resección transuretral del tumor seguido de BCG o mitomicina C dependiendo del grupo de riesgo si no existe invasión muscular o la cistectomía radical asociada a quimioterapia (QT) perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) en los casos con invasión muscular (cT2-T4a), constituyen el tratamiento de elección<sup>1</sup>. Otras opciones alternativas a la cistectomía radical como la combinación de radioterapia con QT radio-sensibilizante y una resección transuretral máxima del tumor (terapia trimodal) se pueden plantear en pacientes seleccionados con resultados similares a la cistectomía radical<sup>7,18</sup>.

Aunque la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino antes de la cistectomía en pacientes que puedan recibirla es el tratamiento recomendado<sup>1,7</sup>, entre un 30-50% de los pacientes no son candidatos a recibirla<sup>19,20</sup>. En pacientes que no pueden recibir neoadyuvancia, no hay un consenso sobre el tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platino, ya que los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes, aunque algunas guías en pacientes de alto riesgo lo recomiendan<sup>1,21</sup>.

Actualmente, nivolumab es el primer inhibidor del punto de control inmunitario (ICI) aprobado como tratamiento adyuvante en CUMI con alto riesgo de recurrencia<sup>22</sup>.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicosociales constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes.

## Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab en monoterapia está indicado en adultos, como tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) con expresión de PD-L1  $\geq$  1% en células tumorales, que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical del CUMI.

Opdivo® (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 como tratamiento adyuvante en CUMI es de 240 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o 480 mg durante 60 minutos cada 4 semanas<sup>22</sup>.

El tratamiento se puede prolongar mientras se observe beneficio clínico, hasta que el paciente ya no lo tolere o retirada del consentimiento, con un máximo de 1 año de tratamiento.

No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario retrasar o suspender alguna dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

## Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 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<sup>22</sup>.

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<sup>22</sup>.

## Eficacia<sup>22-25</sup>

Los datos de eficacia en base a los que nivolumab ha sido autorizado como tratamiento adyuvante en el CUMI de alto riesgo de recurrencia después de resección radical proceden del ensayo clínico de fase III CA209274 (CheckMate 274), aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Los datos de eficacia proceden del análisis de 27-agosto-2020 y de una actualización posterior de 19 de mayo de 2021 (corte de datos de 01 de febrero de 2021).

El estudio incluyó pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con resección radical y márgenes libres (R0) en los 120 días previos a la aleatorización; sin enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 en las 4 semanas previas a la aleatorización, CUMI originado en vejiga, pelvis renal o uréter (los estudios de imagen debían incluir tomografía computarizada (TC) de torax y TC o resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y pelvis); y con alto riesgo de recurrencia. En caso de sospecha clínica de enfermedad del SNC, debía realizarse prueba radiológica cerebral en las 4 semanas previas a la aleatorización. Además, los pacientes debían presentar estado funcional de 0 ó 1 de acuerdo al ECOG y esperanza de vida  $\geq 6$  meses. Se permitió un ECOG de 2 en pacientes no candidatos a QT neoadyuvante con cisplatino. El estudio incluyó pacientes, independientemente del estado de PD-L1. Previo a la aleatorización se determinó por inmunohistoquímica (test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx [DAKO]) el nivel de expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ , indeterminado) por un laboratorio central.

Los pacientes debían tener evidencia patológica de carcinoma urotelial con alto riesgo de recurrencia, descrito como:

- 1) Haber recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino: cualquier ypT2-ypT4a o ypT0/x-ypT4a/ypN+.
- 2) No haber recibido quimioterapia neoadyuvante con cisplatino: cualquier pT3-pT4a o pT0/x-pT4a/pN+ y no ser candidatos para recibir quimioterapia adyuvante con cisplatino o siendo candidatos a recibirla, fue rechazada por el paciente.

Se definió paciente no candidato a recibir QT con cisplatino presentar al menos uno de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault), pérdida auditiva de grado  $\geq 2$ , neuropatía periférica de grado  $\geq 2$ , ECOG  $\geq 2$  o insuficiencia cardíaca de clase III-IV según la escala de la New York Heart Association (NYHA).

Se excluyeron del estudio pacientes con cistectomía parcial en el contexto de un tumor primario de cáncer de vejiga o nefrectomía parcial en el contexto de un tumor primario de pelvis renal, haber recibido radioterapia o un tratamiento sistémico adyuvante para el carcinoma urotelial o prostático después de la resección quirúrgica radical del CU. También se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune activa, pacientes con tratamiento

sistémico con corticosteroides (> 10 mg diarios de prednisona o equivalentes) u otros medicamentos inmunosupresores en los 14 días previos a la administración del fármaco del estudio y pacientes con antecedentes de toxicidad por inmunoterapia previa.

Los pacientes se estratificaron por el estado ganglionar patológico (N+ frente a N0/x con < 10 ganglios extirpados frente a N0 con  $\geq$  10 ganglios extirpados); por la expresión de PD-L1 en células tumorales ( $\geq$  1%, < 1%, indeterminado) y por la administración de QT neoadyuvante con cisplatino (sí frente a no).

Los pacientes del grupo experimental recibieron 240 mg de nivolumab en una infusión intravenosa (IV) de 30 minutos cada 2 semanas y los pacientes del grupo control recibieron placebo como una infusión IV de 30 minutos cada dos semanas. El tratamiento continuó hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable con una duración máxima de 1 año de tratamiento.

Las evaluaciones radiológicas del tumor se realizaron cada 12 semanas desde el inicio hasta la semana 96, cada 16 semanas desde la semana 96 hasta la semana 160, y posteriormente cada 24 semanas hasta la recurrencia o hasta que el tratamiento fuera suspendido (lo que ocurriera más tarde) durante un máximo de 5 años.

No se llevó a cabo un estudio específico de dosis-respuesta. La dosis de nivolumab se seleccionó en base a datos clínicos de estudios aleatorizados previos, datos de ensayos de modelado y simulación de farmacocinética poblacional (popPK) y datos de estudios de exposición-respuesta en otros tipos de tumores.

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador en todos los pacientes aleatorizados (población por intención de tratar ITT) y en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq$  1% en células tumorales. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera recurrencia (local en el tracto urotelial, local en el tracto no urotelial o a distancia), o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. En esta definición de la SLE se tuvieron en cuenta la terapia anticancerosa subsiguiente y si se diagnosticaba un nuevo cáncer primario de carcinoma no urotelial. La recurrencia de la enfermedad del tracto urotelial local se definió como cualquier CUNMI de riesgo alto e intermedio y cualquier nuevo carcinoma urotelial invasivo en el tracto urotelial inferior o superior (definido como T2 o mayor), incluidas las lesiones que pudieran ser un segundo carcinoma urotelial primario.

La variable secundaria clave fue la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias no ajustadas por multiplicidad fueron la supervivencia libre de recurrencia fuera del tracto urotelial (NUTRFS, por sus siglas en inglés, *non-urothelial tract recurrence-free survival*) y la supervivencia específica de la enfermedad (DSS, por sus siglas en inglés, *disease specific survival*) definida como el tiempo entre la aleatorización y la muerte por cáncer urotelial. Estas variables se evaluaron en todos los pacientes aleatorizados y en los pacientes con

tumores con PD-L1  $\geq 1\%$ . Entre las variables exploratorias se incluyó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) evaluada con los cuestionarios EORTC QLQ C30 y EuroQoL EQ 5D 3L. Otras variables exploratorias fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS, por sus siglas en inglés, *distant metastasis-free survival*), el tiempo hasta la recurrencia (TTR, *time to recurrence*), supervivencia libre de enfermedad locoregional (LRDFS *locoregional disease-free survival*), control locoregional LRC, *locoregional control*), y tiempo hasta la progresión de la enfermedad con la siguiente línea de tratamiento sistémico o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, según lo evaluado por el investigador (PFS2, *progression-free survival after the subsequent next-line of systemic anti-cancer therapy*). Las variables exploratorias se evaluaron en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ .

Se incluyeron 709 pacientes, 353 en el grupo de nivolumab y 356 en el grupo de placebo. De estos, 282 (39,8%) pacientes tenían PD-L1  $\geq 1\%$ , 140 en el grupo de nivolumab y 142 en el de placebo. Los resultados en la población ITT (independientemente de la expresión de PD-L1) en SLE fueron favorables a nivolumab pero las curvas de Kaplan-Meier plantean incertidumbres acerca del mantenimiento del efecto del tratamiento con el tiempo y en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1  $< 1\%$  no se observó beneficio del tratamiento con nivolumab. Por ello, la indicación se restringe a pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales. Los resultados por tanto, se centran en los 282 pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , objeto de la indicación autorizada.

Las características demográficas y de la enfermedad basales de los 282 pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Las características basales fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 34 a 92); 75,5% varones; 75,5% de raza blanca; 50,7% europeos, 60,6% con estado funcional ECOG de 0, 36,9% ECOG de 1 y un 2,5% ECOG de 2 y el 7% de los pacientes con hemoglobina  $< 10$  g/dl. Una hemoglobina por debajo de 10 mg/dl, la presencia de metástasis hepáticas y ECOG  $> 0$ , se consideran criterios de mal pronóstico (26).

Las características de la enfermedad fueron: 81,6% cáncer de vejiga urinaria músculo invasivo, 18,4% carcinoma urotelial del tracto superior (11,7% en pelvis renal y 6,7% en uréteres). El 44,7% de los pacientes eran N+ en la resección radical. El 41,8% de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante con cisplatino, de los que un 38,3% presentaban estadio pT2-pT4a (12,8% estadio pT2, 19,5% estadio pT3 y el 6% estadio pT4a), el 7,4% pN0/x con  $< 10$  ganglios extirpados, 13,8% con pN0 y  $\geq 10$  ganglios extirpados, 9,6% pN1, 9,6% pN2 y 1,4% pN3. De los pacientes que no habían recibido quimioterapia con cisplatino neoadyuvante (58,2%), el 55,7% presentaban estadio pT2-pT4a (3,2% estadio pT2, 40,8% estadio pT3 y el 11,7% estadio pT4a), el 19,5% pN0/x con  $< 10$  ganglios extirpados, 14,5% con pN0 y  $\geq 10$  ganglios extirpados, 12,4% pN1, 9,6% pN2 y 2,1% pN3.

El primer análisis intermedio preespecificado (IA) tanto en la población ITT como en los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , se realizó con fecha de corte de datos de 27 de agosto de 2020, tras una mediana de seguimiento de 22,11 meses para el grupo de nivolumab y de 18,69 meses para el grupo de placebo y un seguimiento mínimo de 6,3 meses. Con el 39,3% de los eventos en el grupo de nivolumab y de 57% en el grupo placebo, la mediana de SLE evaluada por el investigador no se había alcanzado en el grupo de nivolumab (IC 95%: 21,19, NA) y fue de 8,41 meses (IC 95%: 5,59, 21,19) en el grupo placebo con una HR de 0,55 (IC 98,72%: 0,35, 0,85;  $p = 0,0005$ ), probabilidad de SLE a los 6 meses del 74,5% con nivolumab y del 55,7% con placebo. También la SLE en la población ITT (variable co-primaria) fue favorable a nivolumab y estadísticamente significativa, mediana de SLE de 20,76 meses vs. 10,84 meses con nivolumab y placebo, respectivamente (HR=0,70; IC 98,22%: 0,55, 0,90,  $p=0,0008$ ), probabilidad de SLE a los 6 meses del 74,9% con nivolumab y 60,3% con placebo. En un análisis descriptivo actualizado de la SLE en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , fecha del análisis de datos de 19-mayo-2021, con un seguimiento mínimo de 11,4 meses y mediana de seguimiento de 25,5 meses para el grupo de nivolumab, se confirmó la mejora de la SLE, no alcanzándose la mediana de SLE en el grupo de nivolumab (IC 95%: 22,11, NA) y siendo de 8,41 meses (IC 95%: 5,59, 20,04) en el grupo control (HR 0,53; IC 95%: 0,38, 0,75). Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1 y las curvas de Kaplan-Meier del análisis descriptivo actualizado se muestran en la figura 1.

**Tabla 1.** Resultados de las variables co-primarias de eficacia del estudio CheckMate 274. Fecha corte de datos de 19 mayo de 2021. (Análisis descriptivo)<sup>23</sup>.

Variable de eficacia	Todos los pacientes aleatorizados		Pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$	
	Placebo (N=356)	Nivolumab (N=353)	Placebo (N=142)	Nivolumab (N=140)
<b>Variable principal: SLE (supervivencia libre de enfermedad)</b>				
<b>Eventos, n (%)</b>	213 (59,8)	175 (49,6)	85 (59,9)	56 (40,0)
<b>Mediana de SLE, meses a (IC 95%)</b>	10,87 (8,28, 13,96)	22,01 (17,68, 36,93)	8,41 (5,59, 20,04)	NA (22,11, NA)
<b>HRb (IC 95%)</b>	0,70 (0,57, 0,85)		0,53 (0,38, 0,75)	
<b>Tasa SLE a 12 meses, %a (95% CI)</b>	46,9 (41,5, 52,1)	63,5 (58,1, 68,4)	46,3 (37,6, 54,5)	67,6 (59,0, 74,9)
<b>Tasa SLE a 24 meses, %a (95% CI)</b>	38,7 (33,4, 44,1)	48,2 (42,4, 53,7)	37,4 (29,0, 45,8)	58,6 (49,3, 66,9)

<b>Tasa SLE a 30 meses, %a (95% CI)</b>	35,5 (30,1, 40,9)	44,9 (39,0, 50,7)	33,6 (25,2, 42,3)	53,4 (43,5, 62,3)
---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

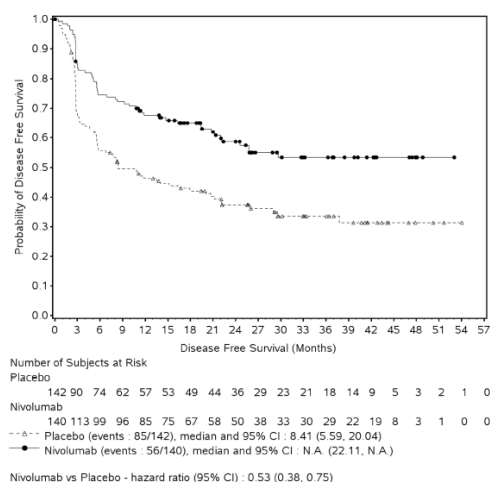
Seguimiento mínimo de 11,4 meses y mediana de seguimiento de 25,5 meses para el grupo de nivolumab.

<sup>a</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

HR = Hazard Ratio: nivolumab vs. placebo; NA = no alcanzada; IC = intervalo de confianza; SLE = supervivencia libre de enfermedad.

**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en la población con PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales del estudio CheckMate 274. Fecha de análisis de datos de 19 de mayo de 2021<sup>23</sup>.



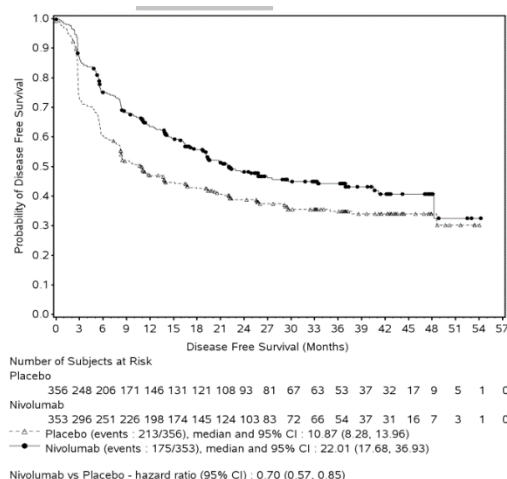
En la figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la variable co-primarias de SLE en la población ITT, con fecha de análisis de datos de 19 de mayo de 2021.

El análisis multivariante de SLE en la población ITT y en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , en el que el efecto del tratamiento se ajustó por edad ( $< 65$  vs.  $\geq 65$  años), sexo (hombre vs. mujer), estado ECOG basal (0 vs. 1 vs. 2) y estado patológico (pT0-2 vs. pT3 vs. pT4), fue consistente con el análisis inicial de la SLE. El estado patológico pT0-2 frente a pT4 fue un factor pronóstico importante para la SLE.

En relación a la SG (variable secundaria), a fecha de corte de datos del 1 de febrero de 2021 (DBL 19-mayo-2021), no se había alcanzado el número de eventos necesarios para obtener datos maduros de SG. Se habían producido 232 (57,4%) eventos de los 404 planificados para la SG en la población ITT y 84 (50,6%) de los 166 planificados para los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en células tumorales. No se han presentado por el momento resultados de SG.



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en la población ITT (todos los sujetos aleatorizados) del estudio CheckMate 274. Fecha de análisis de datos de 19 de mayo de 2021<sup>23</sup>.



Los resultados de la variable secundaria supervivencia libre de recurrencia fuera del tracto urotelial (NUTRFS) en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  también fueron favorables al grupo de nivolumab en el primer análisis intermedio (27-agosto-2021), aunque no puede inferirse la significación estadística ya que esta variable no se ajustó por multiplicidad. Los resultados actualizados de la variable NUTRFS (DBL 19-mayo-2021) se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Resultados de la variable secundaria de eficacia (NUTRFS) del estudio Check-Mate 274. (DBL 19-mayo-2021). (Análisis descriptivo)<sup>23</sup>.

Variable de eficacia	Pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$	
	Placebo (N=142)	Nivolumab (N=140)
Variable secundaria: NUTRFS		
Eventos, n (%)	76 (54,3)	56 (39,4)
Mediana de NUTRFS, meses <sup>a</sup> (IC 95%)	10,84 (5,65, 20,70)	NA (24,57, NA)
HR (IC 95%) <sup>b</sup>	0,54 (0,39, 0,77)	

Seguimiento mínimo de 11,4 meses y mediana de seguimiento de 25,5 meses para el grupo de nivolumab.

<sup>a</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

HR = Hazard Ratio: nivolumab vs. Placebo; NA = no alcanzada; IC = intervalo de confianza; NUTRFS = supervivencia libre de recurrencia del tracto no urotelial.

Los resultados de las variables exploratorias no ajustadas por multiplicidad del estudio CheckMate 274 con análisis de datos de 27 abril de 2020 se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Resultado de eficacia de las variables exploratorias del estudio CcheckMate 274. Fecha análisis de datos de 27 de agosto de 2020<sup>23</sup>.

Variable de eficacia	Pacientes con expresión de PD-L1≥1%	
	Placebo (N=142)	Nivolumab (N=140)
<b>Variables exploratorias no ajustadas por multiplicidad</b>		
<b>DMFS: Supervivencia libre de metástasis a distancia</b>		
<b>Eventos, n (%)</b>	61 (43,0)	47 (33,6)
<b>Mediana de DMFS, meses<sup>a</sup> (IC 95%)</b>	21,19 (10,55, NA)	NA (25,79, NA)
<b>HR (IC 95%)<sup>b</sup></b>	0,61 (0,42, 0,90)	
<b>TTR: Tiempo hasta la recurrencia</b>		
<b>Eventos, n (%)</b>	75 (52,8)	47 (33,6)
<b>Mediana de TTR, meses<sup>f</sup> (IC 95%)</b>	11,37 (29,57, 6,54)	NA (NA, 29,67)
<b>HR (IC 95%)</b>	0,51 (0,35, 0,73)	
<b>LRDFS: SLE locorregional</b>		
<b>Eventos, n (%)</b>	40 (28,2)	19 (13,6)
<b>Mediana de LRDFS, meses<sup>f</sup></b>	NA	NA
<b>HR (IC 95%)<sup>g</sup></b>	0,41 (0,24, 0,70)	
<b>LRC: Tiempo hasta la recurrencia locorregional</b>		
<b>Eventos, n (%)</b>	35 (24,6)	14 (10,0)

<b>Mediana de LRC, meses<sup>f</sup></b>	NA	NA
<b>HR (IC 95%)<sup>g</sup></b>	0,33 (0,18, 0,62)	
<b>PFS2: Supervivencia libre de progresión tras terapia sistémica de siguiente línea de tratamiento</b>		
<b>Eventos, n (%)</b>	54 (38,0)	36 (25,7)
<b>Mediana de PFS2, meses<sup>a</sup></b>	39,43 (25,20, NA)	NA (37,13, NA)
<b>HR (IC 95%)<sup>b</sup></b>	0,60 (0,39, 0,91)	

Corte de la base de datos de 27 de agosto de 2020: En los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1$  % en células tumorales, la mediana de seguimiento fue de 22,11 meses para el grupo de nivolumab y de 18,69 meses para el grupo de placebo.

<sup>a</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

<sup>f</sup> Basado en estimaciones de incidencia acumulada.

<sup>g</sup> Stratified Cause-specific hazard model.

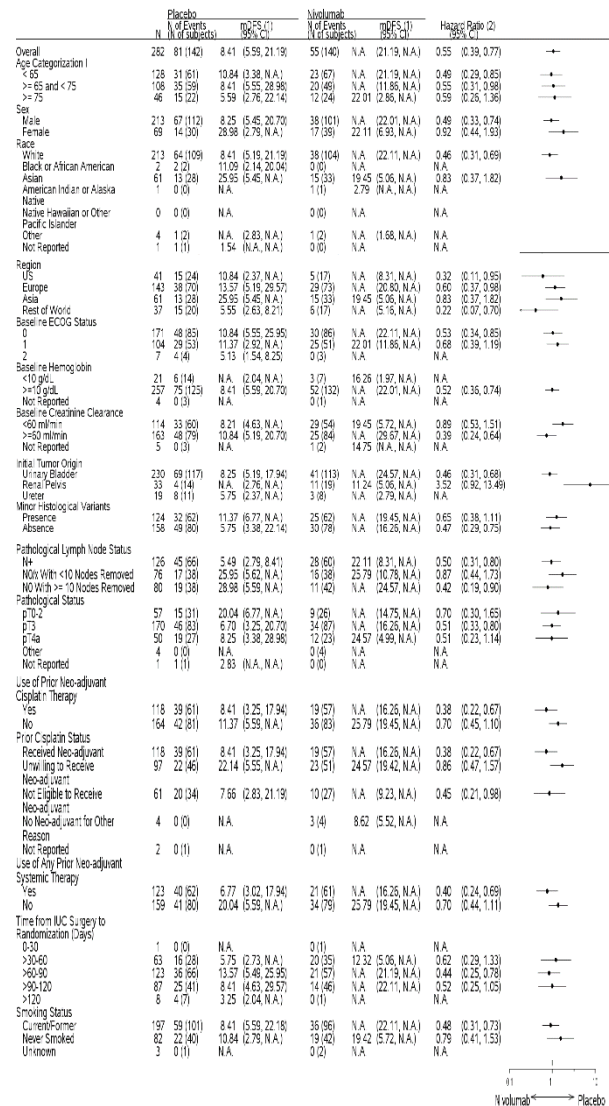
HR = Hazard Ratio: nivolumab vs. Placebo; NA = no alcanzada; IC = intervalo de confianza.

En cuanto a los resultados de CVRS se consideran descriptivos. Las puntuaciones basales de los cuestionarios EORTC, QLQ-C30, EQ-5D-3L y EQ-5D VAS que evaluaron la CVRS en todos los grupos de tratamiento fueron comparables y se mantuvieron estables en ambos grupos de tratamiento hasta la semana 49, sin que la puntuación media de cambio desde el inicio alcanzara la diferencia mínima importante (cambio medio  $\geq 10$  puntos) en ningún momento.

### Análisis de subgrupos

En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la variable principal SLE en la población con PD-L1  $\geq 1\%$ . Los resultados del análisis de subgrupos fueron consistentes con el análisis global, excepto en los pacientes con un aclaramiento basal de creatinina  $< 60$  ml/min en los que hay interacción respecto al aclaramiento  $\geq 60$  ml/min ( $p$  de interacción = 0,0242), en los que no habían recibido terapia neoadyuvante previa basada en cisplatino respecto a los que sí la recibieron ( $p$  de interacción = 0,0511) y en los que presentaban un tumor de origen en pelvis renal frente al resto ( $p$  de interacción = 0,0044). Si bien, el estudio no se diseñó para detectar interacciones.

**Figura 3.** Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del estudio CheckMate 274 en los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ . Fecha corte de la base de datos de 19-mayo-2021<sup>23</sup>.



Los análisis descriptivos, exploratorios, de subgrupos preespecificados en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  que recibieron cisplatino previo en el entorno neoadyuvante (n = 118), mostraron una HR de la SLE de 0,37 (IC 95%: 0,22, 0,64) con una mediana de SLE no alcanzada y de 8,41 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  que no recibieron cisplatino previo en el entorno neoadyuvante (n = 164), la HR de la SLE fue de 0,69 (IC 95%: 0,44; 1,08) con una mediana de SLE de 29,67 y 11,37 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente.

## Resultados del análisis exploratorio en pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en células tumorales.

La mediana de la SLE en pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en células tumorales fue de 17,68 en el grupo de nivolumab y de 11,07 meses en el grupo placebo (HR 0,80; IC 95%: 0,62, 1,03), y la mediana de NUTRFS fue de 19,15 vs. 13,86 meses, respectivamente (HR 0,81; IC 95%: 0,62, 1,05).

## Seguridad<sup>23</sup>

Los datos de seguridad de nivolumab en el tratamiento adyuvante de CUMI de alto riesgo tras resección radical proceden de 351 pacientes (140 pacientes con expresión de PD-L1  $\geq$ 1%) del brazo de nivolumab y de 356 pacientes (142 pacientes con expresión de PD-L1  $\geq$ 1%) del brazo de placebo del ensayo CheckMate 274. La nueva información es consistente con el perfil de seguridad ya conocido de nivolumab (astenia, trastornos gastrointestinales y efectos inmunorrelacionados, colitis, neumonitis, nefritis, rash y endocrinopatías). No han surgido nuevos problemas de seguridad a partir de este estudio, ni se han identificado nuevos riesgos.

En el momento del análisis (27-agosto-2020), el 84,6% de los pacientes del grupo de nivolumab (N=351) había recibido  $\geq$  90% de la intensidad de dosis planificada, con una mediana de dosis recibidas de 19 (rango: 1-27) y una mediana de duración del tratamiento de 8,77 meses. Un 49,3% y 2% de los pacientes fueron tratados con nivolumab durante más de 9 y 12 meses respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 20,90 meses en el grupo de nivolumab y de 19,48 meses en el grupo de placebo, y seguimiento mínimo de 5,9 meses para todos los pacientes aleatorizados. En el momento del análisis 95 pacientes (27,1%) vs. 107 (30,7%) en el grupo de nivolumab y placebo, respectivamente, habían fallecido, siendo la progresión la principal causa de muerte (20,8 vs. 25,9%).

Los efectos adversos (EA) de cualquier grado relacionados con el tratamiento (EART) fueron del 77,5% y 55,5% en el grupo de nivolumab y placebo, respectivamente, los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron del 17,9% vs. 7,2%, respectivamente y los EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento fueron del 9,1% vs. 2%, respectivamente. Los EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento que llevaron a suspenderlo se comunicaron en 45 (12,8%) pacientes del grupo de nivolumab y en 7 (2%) pacientes del grupo de placebo, y en el 7,1% vs. 1,4% fueron EA de grado 3-4.

Los EA de cualquier grado más frecuentes (> 10% en cualquier grupo de tratamiento) fueron para el grupo de nivolumab vs. placebo, respectivamente: prurito (30,2 vs. 16,1%), diarrea (29,1 vs. 26,1%), fatiga (27,4 vs. 24,4%), infección del tracto urinario (19,9 vs. 19,0%), rash (18,8 vs. 9,8%), náuseas (16,2 vs. 12,6%) y estreñimiento (13,4 vs. 15,2%), aumento de la creatinina en sangre (13,7 vs. 13,8%), anemia (13,4% vs. 10,1%), tos (12,8 vs. 10,9%), aumento de amilasa (12,5

vs. 8%), dolor de espalda (12,8 vs. 12,6%), disminución del apetito (12,5 vs. 7,2%), artralgia (11,1 vs. 12,6%), aumento de lipasa (11,7 vs. 8,3%), astenia (10,8 vs. 8,3%), disnea (10,5 vs. 5,2%), hipotiroidismo (10,5 vs. 2,3%), hipertiroidismo (10,5 vs. 1,1%), dolor abdominal (10,3 vs. 11,5%) y pirexia (10,3% en cada grupo). Cuando se ajustaron las tasas de incidencia a la exposición, los EA de cualquier grado y cualquier causalidad fueron más frecuentes en el brazo de nivolumab (1337,8 eventos por 100 personas-año) en comparación con el brazo de placebo (1158,7 eventos por 100 personas-año).

Los EART más frecuentes (> 5% en cualquier grupo de tratamiento) fueron para el grupo de nivolumab vs. placebo, respectivamente: prurito (23,1 vs. 11,5%), fatiga (17,4 vs. 12,1%), diarrea (16,8 vs. 10,9%) y rash (15,1 vs. 5,5%), hipotiroidismo (9,7 vs. 1,4%), hipertiroidismo (9,4 vs. 0,9%), aumento de lipasa (9,7 vs. 5,7%), aumento amilasa (9,4 vs. 5,7%), astenia (6,8 vs. 4,9%), náuseas (6,8 vs. 3,7%), aumento de creatinina sérica (5,7 vs. 3,2%), disminución del apetito (5,7 vs. 3,2%) y rash maculopapular (5,4 vs. 1,1%). Cuando las tasas de incidencia se ajustaron en función de la exposición, los EART fueron más frecuentes con nivolumab (511,1 eventos por 100 años-persona con nivolumab y 274,3 eventos por 100 años-persona con placebo). Los trastornos endocrinos (36,8 frente a 4,9 eventos por 100 años-persona) y los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (80,2 frente a 144,0 eventos por 100 años-persona) se observaron con mayor frecuencia en el grupo de nivolumab en comparación con el grupo de placebo.

Los EA de grado 3-4 se comunicaron en el 42,2% vs. 35,1%, con nivolumab y placebo, respectivamente. Los EA de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$  en cualquier grupo de tratamiento) fueron para el grupo de nivolumab vs. placebo, respectivamente: infección del tracto urinario (5,4 vs. 6,4%), aumento de lipasa (6,3 vs. 3,7%), aumento de amilasa (4,6 vs. 1,7%), hipertensión (1,1 vs. 2%), progresión de neoplasia maligna (1,7 vs. 3,7%).

Los EAG fueron comparables en el grupo de nivolumab y placebo (29,6% vs. 30,2%, respectivamente) y los EAG de grado 3-4 se informaron en el 23,1 vs. 21%, respectivamente, siendo EAG relacionados con el tratamiento en el 7,4% vs. 1,7%, respectivamente. Los EAG de cualquier grado relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia fueron: neumonitis (0,9%), colitis (0,9%) e insuficiencia renal aguda (0,9%) para nivolumab y colitis (0,6%) para placebo.

El número de muertes fue comparable entre los grupos de tratamiento: 95 (27,1%) muertes en el grupo de nivolumab y 107 (30,7%) en el grupo de placebo, siendo la mayoría a causa de la progresión de la enfermedad (20,8% vs. 25,9%). Hubo 2 (0,6%) muertes relacionadas según el investigador con la toxicidad en el grupo de nivolumab (una por neumonitis inmunomediada y otra por neumonitis). No se notificaron muertes en el grupo de placebo por toxicidad. El número de muertes por otras razones fue comparable entre los grupos de tratamiento: 17 (4,8%) muertes en el grupo de nivolumab y 14 (4,0%) en el grupo de placebo.

El 46,2% vs. 42% de los pacientes del grupo de nivolumab y placebo, respectivamente tuvieron al menos un retraso en la dosis administrada. En el 33,3% vs. 25,9%, respectivamente, el retraso en la administración de la dosis fue por EA (15,7% vs. 9,8%, relacionados con el tratamiento) y fueron EA de grado 3-4 en el 14% vs. 9,2% (4,6% vs. 2%, relacionados con el tratamiento), respectivamente. Los principales EA relacionados con el tratamiento que llevaron a suspenderlo, fueron para el grupo de nivolumab la diarrea (3,1%), aumento de la enzima alanino aminotransferasa (1,4%) y aumento de la lipasa (1,4%); en el grupo de placebo fueron la diarrea (3,2%) y el aumento de lipasa (1,1%).

El 3,4% vs. 1,7% de los pacientes tuvieron al menos una interrupción de la perfusión en el grupo de nivolumab y placebo respectivamente y fueron principalmente por reacciones de hipersensibilidad (59,3% vs. 42,9%, en el grupo de nivolumab y placebo, respectivamente).

Los EA inmunomediados (diarrea/colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y disfunción renal, erupción cutánea y EA endocrinos (insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipotiroidismo/tiroiditis, hipertiroidismo y diabetes mellitus) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de nivolumab. La mayoría fueron de grado 1-2 y se consideraron relacionados con el tratamiento. En general se resolvieron con retrasos en la dosis y/o tras la administración de tratamiento inmunosupresor (principalmente corticoides), a excepción de algunos EA de tipo endocrino donde fue preciso mantener tratamiento hormonal sustitutivo.

En cuanto a los EA de especial interés, prurito, diarrea y exantema, se informaron en el 23,1%, 16,8% 15,1% en el grupo de nivolumab y en el 11,5%, 10,9% y 5,5% en el grupo de placebo, respectivamente y fueron EAG la neumonitis, colitis y daño renal agudo (0,9% cada uno) en el grupo de nivolumab y colitis (0,6%) en el grupo de placebo. Se comunicaron 3 casos de miocarditis, 2 casos de síndrome miastémico, otros 2 casos de miositis y un caso de pancreatitis, uveítis, y desmielinización con nivolumab.

Hubo dos pacientes con daño hepático inducido por fármacos (DILI, *drug-induced liver injury*, por sus siglas en inglés) relacionado con el tratamiento con nivolumab.

En el estudio CheckMate 274 no se informaron casos de encefalitis, síndrome de Guillain-Barré ni enfermedad de injerto contra huésped.

En relación a la seguridad en poblaciones especiales, los EA por todas las causas y relacionados con el fármaco en los brazos de nivolumab y placebo para los subgrupos de edad, sexo y región geográfica fueron similares a los EA notificados en la población general del estudio, si bien, se comunicaron con mayor frecuencia trastornos músculo esqueléticos en mujeres que en hombres (EA de cualquier grado: 47,1 vs. 36%; EART 19,5 vs. 10,6%), así como trastornos relacionados con el sistema nervioso (EA de cualquier causa 31 vs. 23,1%), y trastornos respiratorios (39,1 vs. 30,3%). En relación a la edad, la frecuencia de EA fue mayor en el grupo de pacientes  $\geq 75$  años, principalmente EAG del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. Sin embargo, el número de pacientes  $\geq 75$  años es limitado para obtener

conclusiones válidas. Los datos de seguridad del subgrupo de pacientes con un nivel de expresión de PD-L1  $\geq$  1% fueron consistentes con los informados en toda la población tratada.

En general, el perfil de seguridad de nivolumab en el estudio CheckMate 274 fue similar al perfil de seguridad de la población agrupada de nivolumab en monoterapia.

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría con la consideración de que se trata de un nuevo enfoque en la terapia adyuvante. En la versión actual ESMO-MCBS v1.1., nivolumab en la indicación evaluada se clasifica dentro del grupo 1 (para tratamientos adyuvantes o terapias potencialmente curativas) resultando en la “categoría A”, el valor más alto de una escala de 3 (A-B-C)<sup>27</sup>, correspondiente a una valoración clínica de beneficio sustancial, con mejora estadísticamente significativa en la SLE (variable primaria) respecto a placebo, sin datos maduros de SG (variable secundaria).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Actualmente no hay un régimen de tratamiento adyuvante ampliamente aceptado para la población del estudio (1), no hay un consenso sobre el tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en platino, y los pacientes incluidos en este estudio no cumplen criterios clínicos para recibir quimioterapia adyuvante con esquemas basados en platino en la práctica clínica habitual o rechazaron recibirlo, por lo que se puede considerar que el placebo es un comparador aceptable. En relación a la población del estudio, se puede considerar representativa de la población europea de pacientes con CUMI. En general, en práctica clínica, alrededor de la mitad de los pacientes son candidatos a recibir tratamiento neoadyuvante y esto se refleja en la población del estudio (el 43% había recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en cisplatino). Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento, en la población global aleatorizada y en los pacientes con PD-L1  $\geq$  1%. La dosis de nivolumab de 240 mg cada 2 semanas administrada a los pacientes del grupo de nivolumab es la misma que la dosis aprobada para el carcinoma urotelial metastásico o inoperable localmente avanzado y, por lo tanto, se considera adecuada. El régimen adicional propuesto de nivolumab 480 mg cada 4 semanas se considera fundamentado y, por lo tanto, aceptable.

Se realizaron cinco enmiendas del protocolo, entre ellas: la tasa de aleatorización de pacientes se modificó de 2:1 a 1:1, y el tamaño planificado de la muestra de pacientes tratados



se incrementó de 600 a 640; el período de tiempo permitido entre la resección radical y la aleatorización se extendió de 90 días a 120 días; y se aclaró la definición de recurrencia; se limitó el número de pacientes con cáncer urotelial del tracto superior incluidos en el estudio al 20% de los 640 sujetos planificados.

La ausencia de datos de SG (variable secundaria) constituye una limitación en el contexto del tratamiento adyuvante propuesto. En el primer análisis intermedio, la SG no cumplió con el límite preespecificado para la significación estadística. Sin embargo, los resultados de SLE actualizados junto con el perfil de seguridad conocido de nivolumab permiten observar un beneficio clínico en la población PD-L1  $\geq 1\%$ . Los resultados de SG del segundo IA planificado, y los resultados del análisis final de SG del estudio CheckMate 274 en la población con PD-L1  $\geq 1\%$  deberán estar disponibles antes del 31 de diciembre de 2027.

Otra limitación del estudio CheckMate 274 es haber utilizado la SLE como objetivo primario subrogado de la SG, que genera cierta incertidumbre sobre el beneficio real en SG del tratamiento adyuvante con inmunoterapia.

El régimen de dosificación de nivolumab 480 mg cada 4 semanas, no se administró en el estudio. Esta dosificación ha sido autorizada para otras indicaciones y es comparable con la evaluada en el estudio de nivolumab 240 mg cada 2 semanas.

La duración óptima del tratamiento en el entorno adyuvante es un tema no resuelto.

Los pacientes con CU del tracto urinario superior (CUTUS), presentan características moleculares y genéticas diferentes al CUMI, si bien, puede considerarse que son similares en su comportamiento biológico al cáncer de vejiga y su manejo, salvo aspectos concretos, es similar. En dos metaanálisis se han informado resultados de eficacia similares de los inhibidores de PD-1/PD-L1 en el entorno metastásico/avanzado en pacientes con cáncer de vejiga y con CUTUS (28, 29). En el estudio CheckMate 274 en los pacientes con CUTUS (n = 149 en total; n = 75 en el grupo de placebo y n = 74 en el grupo de nivolumab) se obtuvo una estimación de HR superior a 1 (HR pelvis 1,16 y HR uréter 1,55) en el análisis de subgrupos planificado previamente. Es difícil extraer conclusiones firmes a partir de análisis de subgrupos, y debe tenerse en cuenta a la hora de considerar estos resultados.

## Evaluaciones por otros organismos

El 19 de agosto de 2021, la FDA (30) comunicó la aprobación acelerada de nivolumab en monoterapia como tratamiento adyuvante en pacientes que se habían sometido a una resección radical de carcinoma urotelial originado en la vejiga o el tracto urinario superior y tenían un alto riesgo de recurrencia, independientemente de la QT neoadyuvante previa, la afectación ganglionar o el estado de PD-L1, en base a los resultados del estudio de fase III CheckMate-274.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha publicado su informe de evaluación en el que recomienda nivolumab en cáncer urotelial músculo invasivo de alto riesgo tras resección sólo si la adyuvancia con cisplatino no es posible<sup>31</sup>.

La ESMO<sup>1</sup> considera que debido a la inconsistencia entre ensayos con los ICI en adyuvancia en CU y que hay incertidumbre de la relación de las variables SLE y SG con la inmunoterapia, se esperan los resultados de la SG antes de poder recomendar este tratamiento como terapia estándar.

## Discusión

La cirugía radical (cistectomía para tumores de vejiga o nefroureterectomía para tumores del tracto superior) con disección de ganglios linfáticos sigue siendo el tratamiento estándar actual. Alrededor de un 50% de los pacientes con CUMI desarrollarán enfermedad metastásica tras el tratamiento quirúrgico. La recurrencia o metástasis localregional o a distancia tiende a ocurrir dentro de los 2 años posteriores a la cistectomía radical<sup>9,32,33</sup>.

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basada en combinación con cisplatino para el CUMI estadio T2-T4aN0M0<sup>1,2,4,7,21</sup> en aquellos que puedan recibirla<sup>20,34</sup>.

A pesar del tratamiento estándar con intención curativa con QT neoadyuvante basada en cisplatino, seguida de cirugía radical en pacientes elegibles, el CUMI tiene una alta tasa de recurrencia. En el carcinoma urotelial de vejiga, se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino proporciona un beneficio en SG en pacientes candidatos a recibir cisplatino en comparación con la cirugía sola<sup>4,7,21,35</sup>, pero hasta un 50% de los pacientes no son elegibles para recibir cisplatino<sup>20</sup> o rechazan el tratamiento y son tratados solo con cirugía radical. En estos pacientes tras cistectomía se recomienda la observación y el seguimiento activo<sup>1,4,7,35</sup>. Si bien, todavía están por definir las estrategias óptimas para la vigilancia.

Aunque la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino se usa con frecuencia (si no se administró previamente como terapia neoadyuvante), las recomendaciones de las guías varían en el grado de consenso<sup>1,4,7,21,35</sup> y sigue siendo un área de debate<sup>1,36</sup>. Se han realizado varios ensayos clínicos en este entorno, pero no han completado su reclutamiento planificado o no han mostrado un beneficio de SG definitivo para la terapia adyuvante<sup>35,37,40</sup>. Un metanálisis de nueve ensayos aleatorizados que incluyeron 945 pacientes encontraron beneficio en SG (HR 0,77, IC 95%: 0,59-0,99) y en SLE (HR 0,66, IC 95%: 0,45-0,91) en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante a base de cisplatino versus observación<sup>41</sup>, una actualización posterior con 1183 pacientes (10 ECA) (HR de SG de 0,82, IC 95%: 0,70-0,96, p = 0,02) mostró que la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino es una opción válida para mejorar los resultados del cáncer de vejiga con invasión muscular<sup>42</sup>. Otro

ensayo aleatorizado [30994] de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) informó un beneficio significativo de la quimioterapia basada en cisplatino en SLE (HR 0,54, IC 95%: 0,4-0,73) en comparación con la observación sin beneficio en SG estadísticamente significativo (HR 0,78, IC 95%: 0,56-1,08), posiblemente debido a un reclutamiento insuficiente<sup>39</sup>.

Con los datos actualmente disponibles no está claro si la quimioterapia adyuvante inmediata o la quimioterapia en el momento de la recaída es superior, o si los dos enfoques son equivalentes con respecto a la SG.

Hasta la aprobación de nivolumab, no había autorizado en la UE un tratamiento adyuvante para el CUMI tras resección completa. La autorización de nivolumab como tratamiento adyuvante en el CUMI con alto riesgo de recurrencia después de resección radical, se basó en los resultados de SLE (variable principal) del primer análisis intermedio (27 de agosto de 2020) del estudio de fase III CheckMate 274, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo<sup>22,23</sup>.

La variable primaria del estudio pivotal CheckMate 274 fue la SLE, que se analizó en dos poblaciones diferentes: en pacientes con un nivel de expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  y en todos los pacientes aleatorizados. Los resultados de las variables co-primarias de eficacia (SLE en toda la población aleatorizada y SLE en los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ ) mostraron una mejora estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron nivolumab adyuvante durante un año en comparación con placebo. En los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  la mediana de la SLE no se había alcanzado en el grupo de nivolumab y fue de 8,41 meses en el grupo de placebo (HR = 0,55; IC 98,72%: 0,35, 0,85; p = 0,0005), tasa de SLE a los 6 meses del 74,5% con nivolumab y del 55,7% con placebo tras una mediana de seguimiento de 22,11 meses en el grupo de nivolumab y de 18,69 meses en el de placebo (39,3% y 57% de eventos, respectivamente). Durante el procedimiento, se proporcionaron datos de eficacia actualizados (aproximadamente 5 meses adicionales de seguimiento), con resultados comparables al del análisis principal, que confirmaron la SLE en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ . Los resultados en la población ITT (independientemente de la expresión de PD-L1) en la variable co-primaria SLE también fueron favorables a nivolumab (HR=0,70; IC 98,22%: 0,55, 0,90, p=0,0008), si bien, las curvas de Kaplan-Meier plantean incertidumbres acerca del mantenimiento del efecto del tratamiento con el tiempo, por ello, la indicación se restringe a pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales. En el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1  $<1\%$  no se observó beneficio del tratamiento con nivolumab en adyuvancia, si bien, este análisis no estaba preespecificado.

Aunque los resultados de SLE en la población PD-L1  $\geq 1\%$  se consideran relevantes, los datos de SG (variable secundaria) son importantes para interpretar el beneficio en el entorno adyuvante y evitar que los pacientes sean tratados con una terapia adyuvante en ausencia de beneficio, mientras están expuestos a riesgos de seguridad. Los datos de SG eran

inmaduros en el primer análisis intermedio preespecificado y no se llegó al límite preespecificado para la significación estadística. Los resultados del segundo análisis intermedio de SG planificado y el análisis final de la SG son necesarios para confirmar los resultados en SLE. Los otros criterios eficacia, variables secundarias (NUTRFS) y exploratorias (DSS, DMFS, TTR, LRDFS, LRC, PFS2) son descriptivos y se consideran de apoyo, ya que su relación con el beneficio clínico no está del todo clara. En los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , la mediana de NUTRFS no se había alcanzado en el grupo de nivolumab y fue de 10,84 meses en el grupo placebo (HR=0,55; IC 95%: 0,39, 0,79) y las variables exploratorias DMFS, TTR, LRDFS, LRC y PFS2 mostraron HR comparables a la SLE en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ .

En los pacientes no candidatos a tratamiento con cisplatino (aquellos que cumplen los criterios de inclusión especificados en el estudio), nivolumab es por el momento la única opción de tratamiento con inhibidores de control inmunitario aprobado frente a la observación.

En cuanto a la seguridad de nivolumab en pacientes con CUMI con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical, no han surgido nuevos problemas de seguridad, si bien, el perfil de seguridad es ligeramente peor, con mayor proporción de EA graves y EA ajustados por exposición por todas las causas y de cualquier grado en el brazo de nivolumab en comparación con el brazo de placebo, también parece ser menos tolerable, al observarse mayor número de retrasos de dosis y discontinuaciones del tratamiento por EA. No obstante, en general, el perfil de toxicidad es manejable y las diferencias entre el grupo de nivolumab y el grupo de placebo fueron generalmente pequeñas y no se identificaron problemas críticos de seguridad. Dado que en el entorno adyuvante es clave demostrar la seguridad a largo plazo, se deben presentar datos de seguridad actualizados para confirmar el perfil de toxicidad de nivolumab a largo plazo en esta indicación.

Los resultados del estudio IMvig010<sup>43,44</sup> de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto con atezolizumab en adyuvancia vs. observación en una población de pacientes similar a la del estudio CheckMate 274 (pacientes con CUMI, ECOG 0-2, cistectomía radical o nefroureterectomía con disección de ganglios linfáticos), no mostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLE. La mediana de SLE (variable principal) fue de 19,4 meses (IC 95%: 15,9–24,8) con atezolizumab y de 16,6 meses (IC 95%: 11,2–24,8) con la observación, HR = 0,89 (IC 95%: 0,74-1,08; p=0,24). Los resultados del estudio IMvig010 no respaldan el uso atezolizumab en adyuvancia en pacientes con CUMI. Cabe mencionar que en el estudio CheckMate 274 la mediana de la SLE en el grupo de placebo fue menor que la del grupo de observación en el ensayo IMvig010 (10,9 frente a 16,6 meses) y esta diferencia fue mayor en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 positiva. Además, en el estudio CheckMate 274 hubo mayor número de pacientes con CUTUS que en el ensayo IMvig010 (21,1% y 6%, respectivamente). Los resultados contradictorios de estos

estudios, la inmadurez de los datos de SG y la incertidumbre de la relación entre SLE y SG para ICI llevan a ESMO a no recomendar este tratamiento hasta disponer de más datos<sup>1</sup>.

Hay un ensayo clínico de fase III en marcha para evaluar eficacia de pembrolizumab en el entorno neoadyuvante/adyuvante (KEYNOTE-866), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CUMI candidatos a tratamiento con cisplatino no tratados previamente<sup>45,46</sup>. Aproximadamente 870 pacientes serán asignados al azar 1:1 para recibir cuatro ciclos de gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> más cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con cuatro ciclos de pembrolizumab neoadyuvante 200 mg IV cada 3 semanas o placebo, seguido de cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos (CR+PLND), y posteriormente 13 ciclos de pembrolizumab adyuvante 200 mg iv. cada 3 semanas o placebo. Hay otro estudio de fase III programado con pembrolizumab (KEYNOTE-905/EV-303) aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, multicéntrico, abierto, de pembrolizumab perioperatorio en monoterapia o combinado con enfortumab vedotin y CR+PLND versus CR+PLND solo en pacientes con CUMI no candidatos para cisplatino (46, 47). Aproximadamente 836 pacientes serán asignados al azar 1:1:1 a uno de los 3 grupos: pembrolizumab neoadyuvante en monoterapia 200 mg IV cada 3 semanas, pembrolizumab 200 mg más enfortumab 1,25 mg/kg IV cada 3 semanas (días 1 y 8) o CR+PLND seguido de observación (estándar de atención actual en esta población).

En relación a los pacientes con carcinoma urotelial del tracto urinario superior (CUTUS), no hay consenso en las guías sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante después de una nefroureterectomía con intención curativa. Algunos datos indican que puede haber mejores resultados con la adición de quimioterapia adyuvante basada en platino. El estudio POUT de fase III, abierto, que incluyó 261 pacientes con CUTUS músculo invasiva (pT2-T4, N en cualquier estadio) o con ganglios positivos (T en cualquier estadio, N1-3) que se habían sometido a nefroureterectomía, mostró un aumento de la SLE con la QT adyuvante respecto a vigilancia activa (a los tres años, la SLE fue del 71% versus el 46%, respectivamente, HR=0,45 (IC 95%: 0,30, 0,68)<sup>48</sup>. Este ensayo sugiere que la quimioterapia adyuvante con platino en pacientes con CUTUS puede considerarse un estándar de atención, aunque la principal limitación de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes es la capacidad limitada para administrar la dosis completa del régimen basado en cisplatino después de la nefroureterectomía radical, dado que es probable que este procedimiento quirúrgico afecte la función renal. En dos metanálisis se ha descrito una eficacia similar de los inhibidores de PD-1/PD-L1 en el entorno metastásico/avanzado en pacientes con cáncer de vejiga y pacientes con CUTUS<sup>28,29</sup>.

Una de las medidas acordadas con el titular de la autorización de comercialización de nivolumab, es la presentación de datos postautorización con objeto de caracterizar aún más la eficacia de nivolumab como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo. Se deberán proporcionar los datos de SG del segundo análisis

intermedio y el análisis final de la SG del estudio de fase III CheckMate 274 (CA209274) en la población de pacientes con PDL-1  $\geq 1\%$ .

## Conclusión

La terapia adyuvante con nivolumab en monoterapia ha mostrado una mejora estadísticamente significativa y relevante respecto al placebo en términos de SLE en pacientes con CUMI con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en células tumorales que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical, en un ensayo clínico de fase III (CheckMate 274). En los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  la mediana de la SLE (variable co-primaria) no se había alcanzado en el grupo de nivolumab y fue de 8,41 meses en el grupo de placebo (HR = 0,55; IC 98,72%: 0,35, 0,85; p = 0,0005), probabilidad de SLE a los 24 meses del 58,6% con nivolumab y del 37,4% con placebo. Estos resultados fueron confirmados en un análisis posterior y por los criterios de valoración secundarios (NUTRFS) y exploratorios (DSS, DMFS, TTR, LRDFS, LRC, PFS2) del ensayo.

Según los resultados del análisis de subgrupos, existe incertidumbre del beneficio de nivolumab en pacientes con tumor de pelvis renal, no obstante, la baja representatividad de este subgrupo impide extraer conclusiones con aplicabilidad en práctica clínica.

Los datos de SG (variable secundaria) en el primer análisis eran aún inmaduros y no se llegó al límite preespecificado para la significación estadística. Sin embargo, en este escenario adyuvante, los resultados en SG tardarán en alcanzarse. Se deberá hacer un mayor seguimiento y presentar los datos finales de SG, para confirmar que no existe un efecto deletéreo a largo plazo.

En la calidad de vida global medida mediante diferentes escalas no hubo cambios significativos.

No se identificaron nuevos datos de seguridad ni incertidumbres importantes con respecto a los resultados de seguridad en el estudio pivotal. El perfil de seguridad de nivolumab fue el esperado ya conocido y consistente con el de otros estudios previos en pacientes con tumores uroteliales, sin que se hayan detectado nuevas señales de toxicidad. Los acontecimientos adversos fueron principalmente grado 1-2, y generalmente manejables. Los principales EA son astenia, erupción cutánea, diarrea, náuseas, prurito, trastornos gastrointestinales y efectos inmunorrelacionados (hipotiroidismo e hipertiroidismo, neumonitis, nefritis y colitis). Una mayor toxicidad y menor tolerancia comparada con placebo se puso de manifiesto por el mayor número de EA graves, retrasos en la dosis e interrupciones del tratamiento por EA.

Con los datos disponibles hasta el momento, teniendo en cuenta que un elevado porcentaje de pacientes presenta recidiva de la enfermedad tras la cirugía, nivolumab se

considera una opción terapéutica que puede aportar un beneficio relevante frente al seguimiento clínico activo en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga o tracto urinario superior con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en células tumorales, que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical, sin evidencia de enfermedad después de la cirugía, y que no son candidatos a quimioterapia adyuvante con cisplatino, si bien existe aún alguna incertidumbre por la ausencia de resultados maduros de SG. Los pacientes deben tener buen estado funcional (ECOG  $\leq 2$ ), expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en células tumorales, esperanza de vida  $> 6$  meses y que no haya transcurrido  $> 4$  meses desde el tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes tratados con cistectomía radical deben ser evaluados por un equipo multidisciplinar.

Se considera alto riesgo de recurrencia:

- Haber recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino: cualquier ypT2-ypT4a o ypT0/x-ypT4a/N+ ó
- No haber recibido quimioterapia neoadyuvante con cisplatino: cualquier pT3-pT4a o pT0/x-pT4a/N+ y no ser candidatos para recibir quimioterapia adyuvante con cisplatino (definido por presentar al menos uno de los siguientes criterios: aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault), pérdida auditiva de grado  $\geq 2$ , neuropatía periférica de grado  $\geq 2$ ; ECOG  $\geq 2$ ; e insuficiencia cardíaca de clase III-IV según la escala de la *New York Heart Association* (NYHA).

En el contexto adyuvante, la duración máxima del tratamiento con nivolumab es de 12 meses.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Urología, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Referencias

1. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 244-258. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>
2. Valderrama BP, GonzalezdelAlba A, MoralesBarrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, et al. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24:613–624 (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02815-w>
3. Al-Ahmadie H, Lin O, Reuter VE: Pathology and cytology of tumors of the urinary tract. In: Scardino PT, Linehan WM, Zelefsky MJ, et al., eds.: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 295-316.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Versión 1.2022. Disponible en: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf). (Acceso marzo 2022).
5. Miyazaki, J. y Nishiyama, H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *J. Urol* 2017; 24: 730-734. <https://doi.org/10.1111/iju.13376>
6. Hepp Z, Shah SN, Smoyer K, Vadagam P. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic literature review and gap analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021 Feb;27(2):240-255. doi: 10.18553/jmcp.2020.20285. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33355035
7. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol.* 2017;198:552-559.
8. Smith AB, Deal AM, Woods ME et al: Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014; 114: 719
9. Burger M, Catto JW, Dalbagni G et al: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234-241.
10. Poza del Val M., Martínez-Rodríguez R. H., Amón Sesmero J. H. Inmunoterapia en Cáncer Vesical. Presente y Futuro. *Rev Mex Urol.* 2020;80(6):1-19.
11. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
12. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. [Internet] Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf) (Acceso marzo 2022).
13. Faraj S, Munari E, Guner G, Taube J, Anders R, Hicks J et al. Assessment of Tumoral PD-L1 Expression and Intratumoral CD8+ T Cells in Urothelial Carcinoma. *Urology.* 2015;85(3):703.e1-703.e6.
14. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 66: 7.
15. Gobierno Vasco. Registros de cáncer - Registros epidemiológicos - Vigilancia epidemiológica - Departamento de Salud - Euskadi.eus [Internet]. Euskadi.eus. 2018 [cited 30 March 2018]. Available from: <http://www.euskadi.eus/informacion/registros-de-cancer/web01-a3regepi/es/>
16. 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.
17. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M et al: Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1348.
18. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:120–37
19. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer.* 2006;107(3):506-13.

20. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatinbased chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-38.
21. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology (EAU) 2022. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Disponible en: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>
22. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf)
23. EPAR. CHMP de Opdivo® (nivolumab). Procedimiento: N° EMEA/H/C/003985/II/0100. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
24. Bajorin, D.F.; Witjes, J.A.; Gschwend, J.E.; Schenker, M.; Valderrama, B.P.; Tomita, Y.; Bamias, A.; Lebre, T.; Shariat, S.F.; Park, S.H.; et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021, 384, 2102–2114. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
25. Bajorin DF, Collette S, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. Reply. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):957. doi: 10.1056/NEJMc2110897. PMID: 34469656.
26. 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.
27. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. | Evaluation Forms v1.1 scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-296-1>. Acceso marzo 2022.
28. Bersanelli M, Buti S, Giannatempo P, Raggi D, Necchi A, Leonetti A, et al. Outcome of patients with advanced upper tract urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159:103241. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103241. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33545355.
29. Esagian SM, Khaki AR, Diamantopoulos LN, Carril-Ajuria L, Castellano D, De Kouchkovsky I, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced upper and lower tract urothelial carcinoma: a comparison of outcomes. *BJU Int*. 2021 Aug;128(2):196-205. doi: 10.1111/bju.15324. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33556233
30. U.S. Food & Drugs Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. 2021. [Access date March 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma>
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta817/documents/final-appraisal-determination-document>
32. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med*. 1990;322:1129-1138.
33. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;55:815-825.
34. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatinbased chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12:211–4. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8. PMID: 21376284
35. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.07.003>
36. del Pozo Jiménez G, Herranz Amo F, Arranz Arijá JA, Rodríguez Fernández E, Subirá Ríos D, Lledó García E, et al. Efecto de la quimioterapia adyuvante en el carcinoma urotelial de vejiga localmente avanzado tratado con cistectomía. *Actas Urol Esp*. 2020;44(2):94-102.

37. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23:695-700.
38. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3443-3449
39. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16 (1):76-86.
40. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2010; 28 (abstr).LBA4518
41. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014;66(1):42-5
42. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol.* 2022 Jan;81(1):50-61. doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.028. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34802798; PMCID: PMC8708165.
43. Hussain MHA, Powles T, Albers P et al. IMvigor010: primary analysis from a Phase III randomized study of adjuvant atezolizumab (atezo) versus observation (obs) in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J. Clin. Oncol.* 38(Suppl. 15), 5000–5000 (2020).
44. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 525-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721560/>. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00004-8)
45. Siefker-Radtke AO, Steinberg G, Bedke J, Nishiyama H, Martin J, Kataria R, et al. 988TIP - KEYNOTE-866: Phase III study of perioperative pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) in combination with neoadjuvant chemotherapy in cisplatin (cis)-eligible patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Annals of Oncology.* 2019; 30 (5):v401. ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.084> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419592018>). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924856>
46. Galsky MD, Hoimes CJ, Necchi A, Shore N, Witjes JA, Steinberg G, et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: Phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. *Future Oncol.* 2021 Aug;17(24):3137-3150. doi: 10.2217/fo-2021-0273. Epub 2021 May 19. PMID: 34008425.
47. Galsky MD, Necchi A, Shore ND, Plimack ER, Jia C, Sbar E, et al. KEYNOTE-905/EV-303: Perioperative pembrolizumab or pembrolizumab plus enfortumab vedotin (EV) and cystectomy compared to cystectomy alone in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39:6\_suppl, TPS507-TPS507.
48. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1268-1277. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30415-3. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32145825; PMCID: PMC7181180.