

Informe SEOM de Evaluación de Fármaco Nivolumab en el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico en segunda línea

1. Resumen

Se desconoce la **etiología** exacta del cáncer de vejiga, aunque se han identificado varios **factores de riesgo** como el hábito tabáquico, la exposición a ciertos productos químicos o la infección por el virus del papiloma humano (1,2)

El **síntoma principal** para sospechar un cáncer de vejiga es la aparición de sangre en la orina (hematuria) sin dolor asociado durante la micción, presente en un 85% de los pacientes (3)

Según la **clasificación de la OMS**, los carcinomas uroteliales se clasifican en 2 subtipos histológicos: los carcinomas uroteliales no invasivos (CVSIM) y los carcinomas uroteliales invasivos o infiltrantes (CVCIM) (4)

La mayoría de cánceres de vejiga son **CVSIM (75%-77%)** (5) De entre los cánceres de vejiga restantes (**CVCIM**), el 80-90% son cánceres primarios, mientras que hasta el 15% son resultado de la progresión de un CVSIM previo, especialmente de grado alto(3)

El cáncer de vejiga, el **90%** de los cuales es **de tipo histológico urotelial** [Bellmunt *et al.*, 2014], **es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo, con una frecuencia tres veces superior en los hombres respecto las mujeres** (1) : es el 9º cáncer más incidente (429.793 nuevos casos en 2012) (6º en hombres y 19º en mujeres) y la 14ª causa más común de muerte (165.084 muertes en 2012) (9ª en hombres y 17ª en mujeres) (6,7)

En Europa, el cáncer de vejiga es también la 14ª causa más frecuente de muerte (tasa de mortalidad: 4,5/100.000), **aunque sube 3 puestos**

hasta alcanzar la 6ª posición como cáncer más incidente (tasa de incidencia: 14,4/100.000) (4º en hombres y 15º en mujeres) **con respecto al promedio de todo el mundo** (8) **En España, el cáncer de vejiga toma aún mayor relevancia:** es el 5º cáncer más incidente (tasa de incidencia: 20,7/100.000) (4º en hombres y 13º en mujeres; estimándose un aumento paulatino) y el 7º cáncer más letal (tasa de mortalidad: 6,5/100.000) (4º en hombres y 13º en mujeres), **posicionando a España (8) como el 2º país de la UE (tras Malta) con una mayor tasa de mortalidad por cáncer de vejiga**

La **mediana de supervivencia** de los pacientes con **carcinoma urotelial avanzado tras quimioterapia basada en el cisplatino** oscila entre los **6,98** con monoterapia **y los 8.50** meses con un doblete de quimioterapia (9) La **calidad de vida** de los pacientes con cáncer de vejiga se ve mermada tanto por la propia enfermedad como por la toxicidad asociada a los tratamientos disponibles, afectando el funcionamiento físico, social y emocional (10,11) El **impacto social** del cáncer de vejiga no es menospreciable. En España en 2012, el cáncer de vejiga generó 73.973 **AVAD** (años de vida ajustados por discapacidad), el 3,6% del total de AVAD generados por todos los cánceres para el mismo año (12) Según datos del SEER, la mediana de **APVP** (años potenciales de vida perdidos por muerte prematura) asociados al cáncer de vejiga es de 3,9 años para los hombres y de 6,5 años para las mujeres (13)

2. TÍTULO

Informe SEOM de Evaluación de nivolumab en el tratamiento del cáncer urotelial de vejiga en progresión a quimioterapia basada en platinos

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Sociedad Española de Oncología Médica. Junio de 2017

4. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

Nombre genérico: Nivolumab

Nombre comercial: Opdivo

Estructura química: Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une a PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PDL2. Su estructura química corresponde a una proteína que consta de cuatro cadenas polipeptídicas (dos pesadas y dos ligeras) y tiene un peso molecular de 146.221 Dalton. Nivolumab se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. En concreto mediante la inserción de la secuencia de la región variable de inmunoglobulinas anti-PD-1 obtenidas de ratón en cadenas kappa y en la región constante de IgG4 humanas con mutación S228P (que mejora su estabilidad). Se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido, transparente u opalescente que puede contener algunas pocas partículas. La solución tiene, aproximadamente, un pH de 6,0 y una osmolaridad de 340 mOsm/Kg.

Indicación clínica evaluada

Nivolumab en monoterapia en el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irreseccable en adultos después del fracaso a un tratamiento previo basado en platino.

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb Company

Grupo terapéutico y código ATC: Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Código ATC: L01XC17

Vía de dispensación: intravenosa

Tipo de dispensación: hospitalaria

Presentaciones y precios: Cada mL de concentrado contiene 10 mg de Nivolumab. Se presenta en viales para inyección de 4 mL (40 mg) y 10 mL (100 mg).

5. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de alta afinidad por PD-1. PD-1 es un receptor de membrana de la familia CD-28 que se expresa en los linfocitos T activados, en linfocitos B y en células mieloides. Sus ligandos son PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC) que se expresan en muchos tejidos bajo la acción de citoquinas. PD-L1 se expresa también en muchos cánceres humanos y se supone que es un factor importante para eludir la respuesta inmune. El papel de PD-L2 en los tumores está menos claro. La unión de PD-1 con uno de estos ligandos desencadena una señal inhibitoria en los linfocitos T que reduce la respuesta inmune. El bloqueo de esta vía PD-1 con sus ligandos mediante Nivolumab restablece la capacidad inmunológica de los linfocitos T frente a las células tumorales y se ha demostrado en modelos animales una capacidad de erradicación de tumores y aumento de la supervivencia.

Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

En las siguientes tablas se pueden ver las indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA y las fechas de aprobación

Indicación	Fecha aprobación FDA
Tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico en pacientes que hayan progresado con un anti-CTLA-4 o con un inhibidor de BRAF en pacientes BRAF positivos	Diciembre de 2014
Tratamiento de CPNM metastásico en pacientes que hayan progresado a quimioterapia basada en platino	Marzo de 2015
En combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico de 1ª línea en pacientes BRAF negativos	Septiembre de 2015
En monoterapia en CCR en 2ª línea de tratamiento	Noviembre de 2015
En monoterapia y en combinación con ipilimumab en el tratamiento de 1ª línea del melanoma avanzado, independientemente del estado mutacional de BRAF	Enero de 2016
Tratamiento CPNM de histología no-escamosa locorregional avanzado o metastásico después de quimioterapia previa	Abril de 2016
Tratamiento del linfoma Hodgkin clásico que ha recidivado o progresado tras trasplante de células madre hematopoyéticas y brentuximab vedotina post-trasplante	Mayo de 2016
Tratamiento de pacientes con CECC recurrente o metastásico tras fracaso de QTbP	Noviembre de 2016
Tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras fracaso de QTbP	Febrero de 2017

Fuente: FDA nivolumab, 2017. Abreviaturas: BRAF, gen que codifica por la proteína humana B-Raf; CCR, cáncer de células renales; CECC, cáncer escamoso de cabeza y cuello; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; FDA, *Food and Drug Administration*; QTbP, quimioterapia basada en platino.

Indicación	Fecha aprobación EMA
En monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en primera y posteriores líneas de tratamiento independientemente del estado mutacional de BRAF	Junio de 2015
En monoterapia en el tratamiento de CPNM avanzado de células escamosas en pacientes previamente tratados	Julio de 2015
En monoterapia en el tratamiento del CPNM avanzado de células no-escamosas en pacientes previamente tratados	Abril de 2016
En monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos	Abril de 2016
En combinación con ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico), en adultos	Mayo de 2016
En monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario tras trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y tratamiento con brentuximab vedotin.	Octubre de 2016
En monoterapia para el tratamiento del CECC en adultos que progresan durante o después de recibir terapia basada en platino	Abril 2017
En monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial irreseccable localmente avanzado o metastásico en adultos tras fallo de terapia basada en platino	21 abril 2017 (CHMP)

Fuente: Summary of opinion (post-authorisation), EMA 2017. Abreviaturas: BRAF, gen que codifica por la proteína humana B-Raf; CECC, cáncer escamoso de cabeza y cuello; CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EMA, *European Medicines Agency*.

Posología, forma de preparación y administración.

Posología: La dosis recomendada de Nivolumab es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Forma de preparación: Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. La perfusión se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Forma de administración: Nivolumab se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. No precisa de pre-medicación específica. La dosis total necesaria de Nivolumab se puede administrar directamente como una solución de 10 mg/ml o se puede diluir hasta una concentración tan baja como 1 mg/ml con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2 µm. La perfusión es compatible con contenedores de PVC y poliolefina, frascos de vidrio, equipos de perfusión de PVC y filtro en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

Nivolumab no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso. La perfusión de Nivolumab no se debe administrar simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Tras la administración de la dosis, de nivolumab purgar la vía con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o

la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Eliminación: No almacenar la solución para perfusión no utilizada para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Farmacocinética

Absorción: Se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%. 4.2.4.2. Distribución: La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 9,5 ml/h y 26,7 días, y 75,3 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis de FC poblacional. El CL de nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

Metabolismo: No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Se espera que se degrade por endocitosis en hepatocitos y células del sistema retículo-endotelial dando lugar a pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab. En los múltiples estudios llevados a cabo la inmunogenicidad de Nivolumab no se ha considerado clínicamente relevante en base a los bajos títulos de

anticuerpos anti fármaco detectados en suero de los pacientes y la escasa repercusión en el aclaramiento del fármaco.

Eliminación: La vida media de eliminación en el rango de dosis descrito está entre 17 y 27,5 días tras una dosis única o tras dosis administradas cada dos semanas.

6. EVALUACIÓN DE EFICACIA

En los principales ensayos clínicos de nivolumab en carcinoma urotelial (CheckMate 032 y CheckMate 275), nivolumab ha sido evaluado en brazo único, aunque la vinflunina está considerada como tratamiento en este contexto en las guías europeas y en otros países se utilizan otros fármacos en esta situación (14)

En el ensayo clínico de fase I/II CheckMate 032, nivolumab ha demostrado una tasa de respuesta duradera del 24,4% (IC95%: 15,3-35,4), una supervivencia global al año del 46% (IC95%: 34-56) y una mediana de supervivencia global de 9,7 meses (IC95%: 7,3-16,2) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras fallo a quimioterapia basada en el cisplatino (15)

El CheckMate 275 (16) es un ensayo clínico de fase II, abierto y de brazo único, también realizado en pacientes con carcinoma urotelial irreseccable, localmente avanzado o metastásico tras progresión con quimioterapia basada en platino (N=270). En esta población, nivolumab obtuvo una TRO del 19,6% (IC95%: 15,0-24,9), una mediana de SLP de 2 meses (IC95%: 1,87-2,63) y una mediana de SG de 8,74 meses (IC95%: 6,05-no alcanzado), manteniendo el beneficio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Aunque los resultados no se pueden comparar directamente, estos resultados fueron favorables a si se comparan con la mediana de SG de 6,98 meses (IC95% [6,19-7,78]) obtenida en un metaanálisis de ensayos clínicos de QT solas en 2L (9) Nivolumab fue bien tolerado (AART 3-4: 17,8%) y su perfil de seguridad fue

consistente con estudios previos en otros tipos de tumores. Los pacientes tratados con nivolumab reportaron una mejora inicial en la calidad de vida, que posteriormente se mantuvo estable (estado de salud global medido a través de EORTC QLQ-C30 y de EuroQol-5D [EQ-5D]).

En junio de 2016, la FDA otorgó la designación de terapia innovadora a nivolumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial irreseccable LA/M tras fracaso de QTbP [BMS, junio 2016]. En septiembre de 2016, la EMA validó una solicitud de variación de tipo II para el uso de nivolumab en la misma indicación (17) Finalmente, en febrero de 2017, la FDA otorgó la aprobación acelerada de nivolumab en el tratamiento del carcinoma urotelial LA/M que ha progresado durante o después de QTbP o en los 12 meses de QTbP neoadyuvante o adyuvante (17)

A continuación se reseñan los datos del estudio CheckMate 275 (16), que evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (LA/M) que habían progresado tras recibir quimioterapia basada en platino (QTbP)

CheckMate 275

Diseño del estudio

El ensayo clínico CheckMate 275, abierto, multicéntrico, de brazo único (debido a la ausencia de un estándar de tratamiento), de fase II de nivolumab en monoterapia fue iniciado el 9 de marzo de 2015. Los resultados del objetivo primario fueron presentados en el Congreso de ESMO que tuvo lugar del 7 al 11 de octubre de 2016 en Copenhague (Dinamarca) (18) y los principales resultados fue recientemente publicados en la revista *Lancet Oncology* por Sharma *et al.* (16)

CheckMate 275 se realizó muestra de 270 pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable LA/M que habían progresado tras al menos un régimen basado en platino (o en los 12 meses de tratamiento con platino perioperatorio

para CVCIM). Las principales características basales de los 270 pacientes incluidos en el estudio se muestran en la siguiente tabla

Características	Nivolumab (N=270)
Mediana de edad (años)	66 (38-90)
Sexo, n (%)	
Hombres	211 (78)
Mujeres	59 (22)
ECOG PS, n (%)	
0	145 (54)
≥1*	125 (46)
Metástasis inicial (con evaluación BIRC)	
Hígado	75 (28)
Visceral	227 (84)
Solo ganglio linfático	43 (16)
Sistema nervioso central	1 (<1)
Terapias previas, n (%)	
Platino como tratamiento neoadyuvante o adyuvante	92 (34)
Platino en enfermedad avanzada o metastásica	177 (66)
Solo régimen basado en platino en enfermedad avanzada o metastásica	105 (39)
Solo régimen basado en carboplatino en enfermedad avanzada o metastásica	71 (26)
Regímenes basados en platino y en carboplatino en enfermedad avanzada o metastásica	1 (<1)
Número de regímenes previos en enfermedad metastásica	
0	77 (29)
1	114 (42)
2	57 (21)
≥3	22 (8)

Abreviaturas: BIRC, *Blinded independent review committee*; ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*. *Un paciente presentó ECOG PS de 3.

Todos los participantes recibieron 3 mg/kg de nivolumab por infusión iv cada 2 semanas hasta progresión, deterioro clínico, toxicidad inaceptable o petición del paciente de discontinuar el tratamiento. Las evaluaciones de la enfermedad fueron realizadas al inicio, cada 8 semanas durante 48 semanas y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad y discontinuación del tratamiento (figura 13). La seguridad fue evaluada el día 1 de cada ciclo de tratamiento y en las visitas de seguimiento 35 días tras la última dosis y 80 días después. Los pacientes fueron seguidos cada 3 meses para evaluar la supervivencia.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuestas objetiva (TRO), evaluada según criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid*

Tumors versión 1.1) y confirmada por un Comité evaluador independiente. Los resultados secundarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), y los resultados exploratorios fueron la seguridad, la CVRS y los resultados en salud, y los biomarcadores en sangre periférica y tejido tumoral asociados a la eficacia del tratamiento.

Eficacia

Tras la revisión por parte de un comité evaluador independiente, la TRO (objetivo primario) de los pacientes en los que se pudo evaluar la eficacia (265/270) fue del 19,6% (IC95%: 15,0-24,9) (tabla 12). Los 5 pacientes restantes no fueron incluidos en los resultados de eficacia por no haber alcanzado el periodo de seguimiento mínimo de 6 meses (tabla)

Resultado, %	Total	PD-L1 <1%	PD-L1 ≥1%	PD-L1 <5%	PD-L1 ≥5%
	n=265 ^a	n=143	n=122	n=184	n=81
TRO confirmada por BIRC [IC95%]	19,6 [15,0-24,9]	16,1 [10,5-23,1]	23,8 [16,5-32,3]	15,8 [10,8-21,8]	28,4 [18,9-39,5]
Mejor respuesta global, %					
Respuesta completa	2,3	0,7	4,1	1,1	4,9
Respuesta parcial	17,4	15,4	19,7	14,7	23,5
Enfermedad estable	22,6	17,5	28,7	20,1	28,4
Progresión de la enfermedad	39,2	46,9	30,3	45,1	25,9
No evaluable	18,5	19,6	17,2	19,0	17,3

Fuente: Galsky *et al.*, 2016. Abreviaturas: BIRC, de sus siglas en inglés *Blind Independent Review Committee*; IC, intervalo de confianza; PD-L1, ligando del receptor de muerte programada-1. ^a265 de 270 pacientes fueron evaluables para los resultados de eficacia, puesto que 5 pacientes presentaron un seguimiento insuficiente (<6 meses).

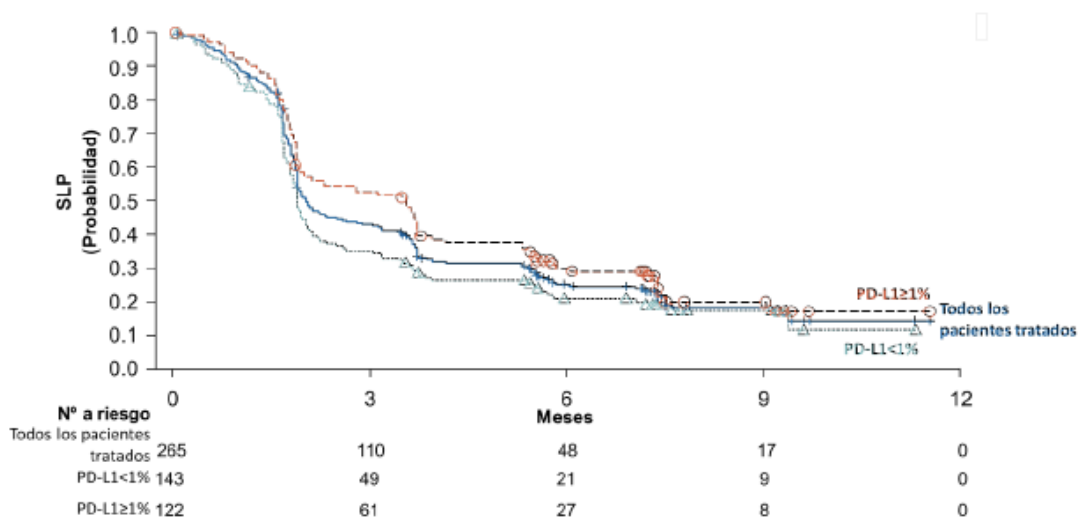
A pesar de que los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1≥1% presentaron una TRO mayor, del 23,8% (IC95%: 16,5-32,3), los pacientes con PD-L1<1% también

respondieron bien al tratamiento con nivolumab y mostraron una TRO del 16,1% (IC95%: 10,5-23,1). Paralelamente, en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1≥5% (n=81; 30%), la TRO fue del 28,4% (IC95%: 18,9-39,5) y del 15,8% (IC95%: 10,8-21,8) en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1<5% (n=184; 70%).

La respuesta al tratamiento fue rápida, con un tiempo medio de respuesta de 1,9 meses (rango: 1,6-5,9) Tras una mediana de seguimiento de 7 meses, todavía no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta, manteniendo la respuesta al tratamiento un 76,9% de los pacientes, con un 24,4% de los 265 pacientes en tratamiento a los 7 meses de mediana de seguimiento (momento del análisis; seguimiento mínimo de 6 meses).

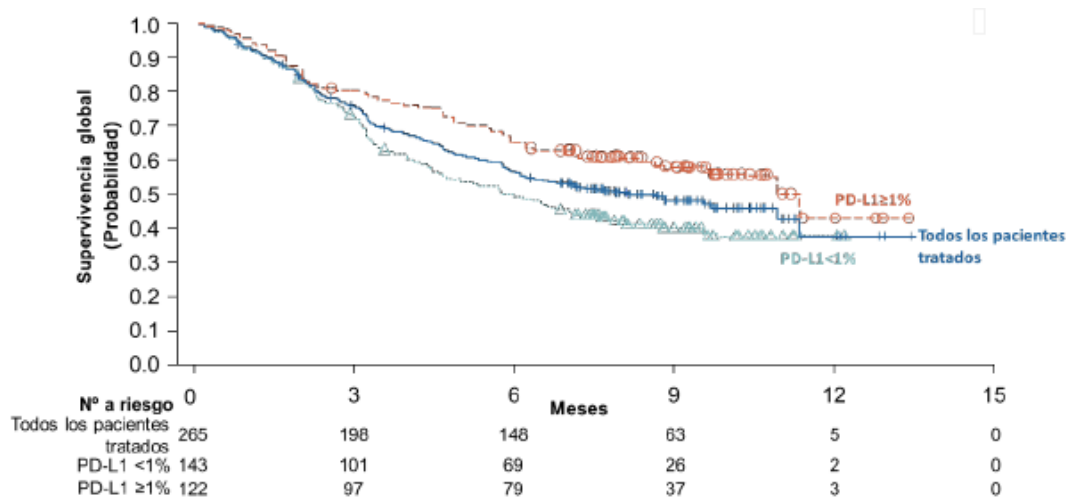
La mediana de SLP fue de 2 meses (IC95%: 1,87-2,63), siendo de 1,87 en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1<1% (n=143; 54%) y de 3,55 meses en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1≥1% (n=122; 46%) (figura).

Figura 15. Supervivencia libre de progresión



Fuente: Data on file. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; PD-L1, ligando del receptor de muerte programada-1; SLP, supervivencia libre de progresión.

Nivolumab es uno de los fármacos aprobados en este contexto, junto a otros inmunoterápicos como atezolizumab y pembrolizumab, siendo este último el único aprobado con un estudio fase III. La mediana de SG fue de 8,74 meses (IC95%: 6,05-no alcanzado), siendo de 5,95 meses en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1<1% y de 11,3 meses en los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1≥1% (figura 16).

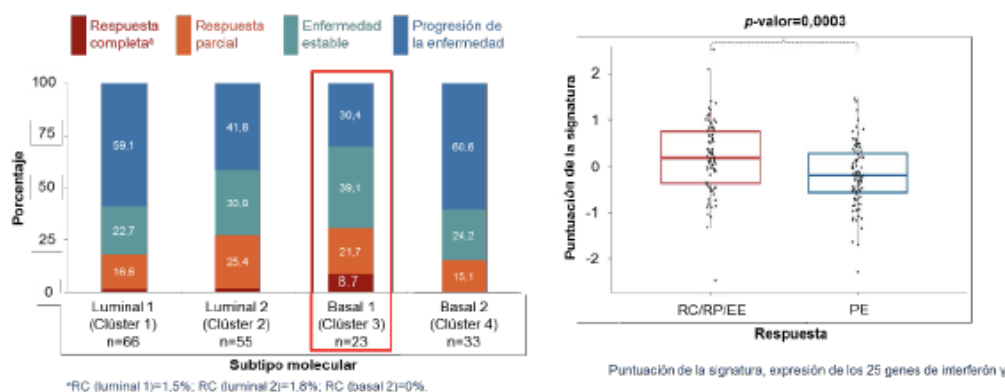


Fuente: Data on file. Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; NA, no alcanzado; PD-L1, ligando del receptor de muerte programada-1; SG, supervivencia global.

Así, a pesar de que los niveles de expresión de PD-L1 más altos estaban asociados a TRO y SG numéricamente más altas, las TRO obtenidas en todos los pacientes y en todos los subgrupos de PD-L1 en los pacientes tratados con nivolumab parecen mejores, aunque la comparación no puede hacerse en sentido estricto, en comparación con la TRO histórica del 10% alcanzada con las QT sistémicas tras QTbP (19) (9)

Por otra parte, con el objetivo de identificar qué pacientes pueden beneficiarse en mayor medida del tratamiento con un antagonista de PD-1, se han desarrollado instrumentos diagnósticos para identificar patrones de expresión de genes, comúnmente denominados firmas moleculares o genómicas, que son característicos de tipos o subtipos particulares de cánceres y que podrían estar asociados a resultados clínicos (20) El interferón γ es una citocina pleiotrópica que induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno y juega también un papel importante en la activación de los linfocitos para aumentar los efectos. En el análisis de biomarcadores de la firma molecular del interferón γ se observó que la mayor respuesta estaba asociada a los subtipos basal 1 y luminal 2 (el cáncer de vejiga puede dividirse en subtipos moleculares, observándose que el subtipo basal es más agresivo (21-23)) La expresión de los genes del interferón γ

estaba enriquecida en los pacientes respondedores a nivolumab, siendo el subtipo basal 1 el que mostró la mayor expresión del interferón γ (figura)



Fuente: Data on file; Sharma *et al.*, 2017. Abreviaturas: EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial.

Seguridad

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) de cualquier grado se dieron en el 64,4% del total de pacientes tratados (N=270). El AART más frecuente de cualquier grado fue la fatiga, presente en 45 pacientes (17%). Cuarenta y ocho pacientes (17,8%) presentaron AART de grado 3-4, siendo los más comunes fatiga y diarrea, ambos de grado 3 y presentes en 5 pacientes, respectivamente (tabla). Un total de 204 pacientes discontinuaron el tratamiento (N=270), 14 de ellos por AART (5,2%).

Eventos, %	Cualquier grado	Grado 3-4
Todos los AART	64,4	17,8
Fatiga	16,7	1,9
Prurito	9,3	0
Diarrea	8,9	1,9
Pérdida del apetito	8,1	0
Hipotiroidismo	7,8	0
Náusea	7,0	<1
Astenia	5,9	1,5
Erupción	5,9	1,1
Pírexia	5,6	0
AART que llevan a discontinuación	5,2	3,0

Fuente: Sharma *et al.*, 2017. Abreviaturas: AART, acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Por otra parte, se registraron 138 muertes (N=270), 3 de las cuales fueron atribuidas por los investigadores al tratamiento. En los 3 casos se trataba de pacientes con carcinoma urotelial en estadio metastásico. Las causas de la muerte fueron una insuficiencia cardíaca, una neumonitis y una insuficiencia respiratoria aguda.

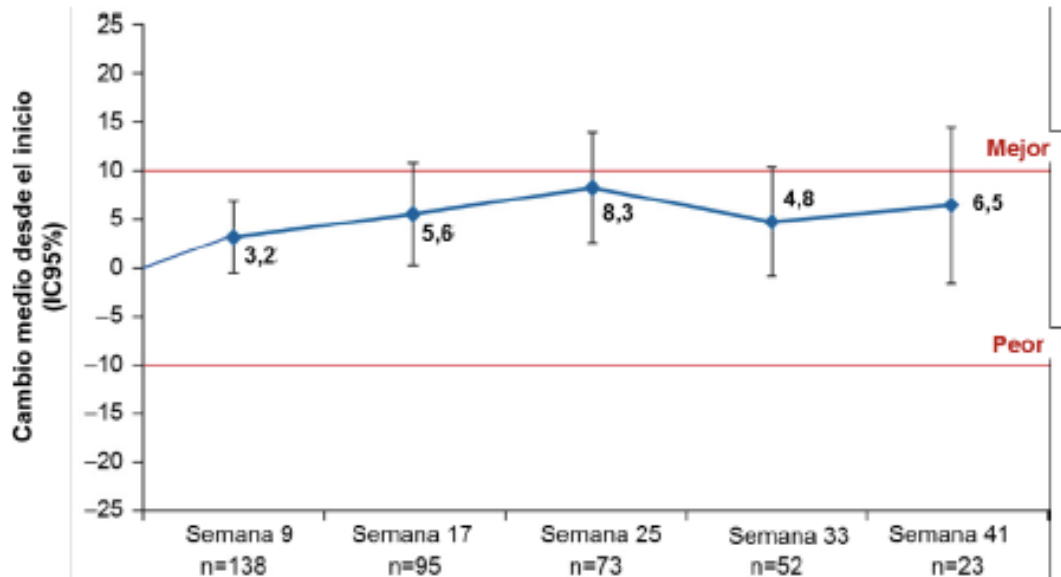
El perfil de seguridad de nivolumab estuvo asociado a una baja tasa de AART de grado 3-4, de forma consistente con los resultados obtenidos en otros tumores (24-26)

Calidad de vida

Nivolumab es, junto con pembrolizumab, la única inmunoterapia que dispone de datos de calidad de vida. En el estudio CheckMate 275, el beneficio clínico asociado al tratamiento con nivolumab estuvo acompañado de una mejora y mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes, que fue evaluada mediante el cuestionario validado EORTC-QLQC30, y el EQ-5D.

El EORTC QLQ-C30 fue desarrollado para evaluar los aspectos generales de la calidad de vida de los pacientes con cáncer incluidos en ensayos clínicos internacionales (27) El cuestionario dispone de diversas escalas multi-ítem (5 escalas funcionales, 3 escalas sintomáticas y una escala de estado de salud/calidad de vida global), así como de escalas de ítems individuales (27) (28)

En CheckMate 275, el 97,0% (N=270) de los pacientes completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio del estudio. Las puntuaciones de calidad de vida, medidas como el cambio desde el inicio, permanecieron estables y el estado de salud global continuó mejorando hasta el final de la semana 41 (figura). Se consideró que un cambio de 10 puntos en la puntuación del cuestionario era clínicamente significativo (28)



El EQ-5D es un cuestionario genérico diseñado para evaluar la CVRS tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y luego en una escala visual analógica (VAS) de evaluación más general (29)

En CheckMate 275 las puntuaciones mostraron una mejora clínicamente relevante en la calidad de vida en la semana 9, con una mejora continuada de ésta hasta el final de la semana 41 (tabla). En este caso, se consideró que un cambio de 7 puntos en la puntuación del cuestionario era clínicamente significativo (30)

Periodo/Visita	N	Media	SD
Basal	258	60,3	25,87
Semana 9	143	67,5	23,93
Semana 17	96	72,8	24,20
Semana 25	74	77,7	18,32
Semana 33	58	77	20,66
Semana 41	52	78	17,98

Fuente: Data on file. Abreviaturas: SD, desviación estándar.

7. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA

Categorización

El uso previsto de nivolumab será en el tratamiento del carcinoma urotelial LA/M en pacientes adultos tras fallo de QTbP

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En pacientes con carcinoma urotelial irreseccable LA/M tras progresión con QTbP existe una necesidad de tratamientos que tengan un impacto significativo en la TRO y la SG, que sean bien tolerados por el paciente y que no deterioren su calidad de vida.

La inmuno-oncología marca un hito en la historia de la terapéutica oncológica, ya que permite bloquear los receptores del punto de control inmunitario en la superficie de los linfocitos T, potenciando la respuesta inmunitaria contra las células tumorales a la vez que se genera memoria inmunológica.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, restaurándose la respuesta antitumoral mediada por el sistema inmune.

Mediante el estudio pivotal CheckMate 275, nivolumab ha demostrado ser un agente capaz de aportar beneficio en todos los pacientes tratados con carcinoma urotelial LA/M tras progresión con QTbP en términos de TRO

(objetivo primario del estudio) y SG, con un perfil de toxicidad tolerable y con una mejora de la calidad de vida del paciente:

La TRO y la mediana de SG fueron de 19,6% (IC95%: 15,0-24,9) y de 8,74 meses (IC95%: 6,05-no alcanzado), respectivamente, los cuales favorecen nivolumab en comparación con el control histórico. Tras 7 meses de mediana de seguimiento, la mediana de duración de respuesta todavía no fue alcanzada.

A pesar de que los niveles de expresión de PD-L1 más altos estuvieron asociados a TRO y SG numéricamente más altos, hasta los pacientes con niveles de expresión de PD-L1 bajos o nulos tuvieron una TRO que excedió el 10% (control histórico). Nivolumab estuvo asociado a una baja tasa de AART de grado 3-4 (17,8%), consistente con los resultados obtenidos en otros tipos de tumores. Nivolumab se asoció a una inicial mejora y posterior estabilización de la CVRS, según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D.

Basándose en estos resultados, la EMA inició una revisión oficial de nivolumab en septiembre de 2016 y la FDA lo aprobó en febrero de 2017, actualizándose la NCCN para incluir nivolumab como estándar de tratamiento en pacientes con carcinoma urotelial LA/M que han progresado durante o después de recibir QTbP o que han progresado durante los 12 meses de QTbP neoadyuvante o adyuvante, independientemente del nivel de expresión de PD-L1 y con el mismo nivel de evidencia que otras alternativas terapéuticas (categoría 2A; atezolizumab, paclitaxel o docetaxel, gemcitabina y pemetrexed), siendo pembrolizumab el único fármaco comparado en un estudio fase III (categoría 1). El 21 de abril de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión positiva sobre la autorización de nivolumab. La Comisión Europea ha aprobado nivolumab [EMA, nivolumab 2017].

En resumen, a pesar de no disponer de un ensayo fase III, dada la ventaja clínicamente significativa que aporta nivolumab en términos de TRO y

supervivencia a largo plazo, independientemente del nivel de expresión de PD-L1, su buen perfil de seguridad y el incremento de la calidad de vida del paciente, es de esperar que nivolumab se posicione como uno de los tratamientos de elección para los pacientes con carcinoma urotelial irresecable LA/M que han progresado tras haber recibido QTbP.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM. Cancers attributable to occupational exposures in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2011 Dec 6;105 Suppl 2:S70–2.
2. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008 Jan 1;122(1):155–64.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014 Aug 5.
4. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*. European Association of Urology; 2016 Jul 1;70(1):106–19.
5. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, et al. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *The Journal of Urology*. 2014 Feb;191(2):323–8.
6. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology*. 2017 Jan;71(1):96–108.
7. Donsky H, Coyle S, Scosyrev E, Messing EM. Sex differences in incidence and mortality of bladder and kidney cancers: national estimates from 49 countries. *Urologic Oncology*. 2014 Jan;32(1):40.e23–31.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major

- patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
9. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016 Jan;27(1):49–61.
 10. Yang LS, Shan BL, Shan LL, Chin P, Murray S, Ahmadi N, et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*. 2016 Sep;25(3):281–97.
 11. Smith AB, Crowell K, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Nielsen ME, et al. Functional Outcomes Following Radical Cystectomy in Women with Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology Focus*. 2016 Jun.
 12. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *European Urology*. 2016 Mar;69(3):438–47.
 13. Scosyrev E, Messing J, Noyes K, Veazie P, Messing E. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: an overview. *Urologic Oncology*. 2012 Mar;30(2):126–32.
 14. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J. Early market access of cancer drugs in the EU. *Annals of* 2015.
 15. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2016.
 16. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet*. 2017.
 17. Nalley C. Nivolumab Approved for Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer. *Oncology Times*. 2017.
 18. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2016 Oct 1;27(suppl_6).
 19. Ortmann CA, Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic

- urothelial carcinoma of the bladder. *Future Oncology*. 2013 Nov;9(11):1637–51.
20. Ayers M, Loboda A, Lunceford J. IFN-gamma gene signature biomarkers of tumor response to PD-1 antagonists. US Patent Office; 2014.
 21. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:105–17.
 22. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014 Feb 10;25(2):152–65.
 23. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, Dinney C, et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol. Nature Research*; 2014 Jul 1;11(7):400–10.
 24. Sharma P, Bono P, Kim JV, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy in Metastatic Urothelial Cancer (mUC): Results From the Phase I/II CheckMate 032 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(15_Suppl):4501. Available from: http://hwmaint.meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/34/15_suppl/4501
 25. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
 26. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
 27. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 reference values. 2008. Retrieved October; 2014.
 28. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 21;34(16):139–44.
 29. Herdman M, Badia X, Berra S. EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. ... *Espanola de Medicina de Familia y ...*; 2001.
 30. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important

differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5(1):70.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha participado en conferencias con BMS.