Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Tecentriq™(Atezolizumab) para carcinoma urotelial metastásico en personas afectadas que recibieron previamente quimioterapia con platinos o que son inelegibles para cisplatino

INTRODUCCION.-

Los carcinomas uroteliales (CU) representan un problema de salud publica de primer orden a nivel global. [1] Estos tumores pueden desarrollarse bien a partir del tracto urinario bajo (vejiga y uretra) o menos frecuentemente a partir de la pelvis renal o los uréteres (tracto urinario superior). Dentro del conjunto de los CU, los tumores de vejiga son las neoplasias malignas más comunes representando el 90-95% de los casos en el mundo occidental.[2] En la Unión Europea la incidencia ajustada por edad del cáncer de vejiga (CV) es de 19.1 nuevos casos para los hombres y 4 para las mujeres por cada 100.000 habitantes, datos similares a los de los EE.UU de América. [3,4] Esto sitúa al CV como la cuarta y la octava neoplasia en frecuencia en hombres en Europa y EE.UU respectivamente.
En España el CV representa el 4º tumor en incidencia si solo se considera la población de varones con unos 17.500 nuevos casos anuales y el 5º tumor más incidente de forma global con unos 21.000 nuevos diagnósticos al año sin incluimos ambos sexos. Es remarcable la incidencia ajustada por edad en varones de 55 por 100.000 habitantes que casi triplica la media europea en probable relación al marcado habito tabáquico.[5] De hecho, el agente causal mas directamente relacionado con el desarrollo del CV en múltiples estudios epidemiológicos es el tabaquismo al que se le atribuyen el 50-65% de los diagnósticos en varones y al menos un 30% en las mujeres.[6] Otros factores de riesgo que han sido relacionados con el CV incluyen la exposición a determinadas sustancias químicas y la irradiación pélvica previa.[7] Los datos en relación a factores dietéticos no son concluyentes.[8]

El CV se puede presentar como una neoplasia que en su crecimiento no llega a afectar a la capa muscular (**Tumor no musculo invasivo [TNMI]**;Tis,Ta,T_1), siendo esta forma la más común con un 70% de los nuevos diagnósticos. Los TNMI se manejan habitualmente con una resección transuretral seguida de la instilación de fármacos como la mitomicina C o el bacilo de Calmette-Guerin [BCG] y tienden a recaer localmente a lo largo de su historia natural. Bien *de novo*, o bien como una progresión a partir de un TNMI, aproximadamente un 30% de los diagnósticos de CV corresponden a

tumores que en su crecimiento si afectan y/o superan la capa muscular de la vejiga (**Tumor musculo invasivo [TMI]**; T_{2-4}). El tratamiento estándar de los TMI localizados es la cistectomía radical (CR) combinada con tratamiento quimioterápico peri-operatorio siendo la neoadyuvancia con esquemas basados en cisplatino la estrategia que ha mostrado un mayor beneficio con una mejora global en supervivencia global de un 5%. [9] Otras opciones alternativas a la CR como la combinación de radioterapia con quimioterapia radio-sensibilizante y una resección transuretral máxima del tumor [terapia tri-modal] se pueden plantear en determinados pacientes con resultados en salud similares a la CR en pacientes bien seleccionados.[10]

Sin embargo, a pesar del mejor tratamiento para la enfermedad localizada, alrededor de un 50% de los pacientes con CV musculo infiltrante va a recaer en forma de enfermedad diseminada siendo entonces la supervivencia a los 5 años inferior al 10%. En las ultimas 3 décadas el tratamiento estándar para el CV metastásico (CVm) ha sido la quimioterapia basada en cisplatino empleando regímenes como metotrexate-vinblastina-adriamicina-cisplatino (MVAC) o mas recientemente la combinación de gemcitabina-cisplatino (GC). Estos esquemas logran unas tasas de respuesta que oscilan entre un 40-60% obteniendo unas supervivencias medianas de 15-17 meses [11,12].

Sin embargo, la realidad es que alrededor de un 30-50% de los pacientes con CVm no están en condiciones de recibir cisplatino [los denominados “pacientes unfit”]. La condición de “unfit” viene determinada, de acuerdo a la definición de *Galsky,* por la presencia de una función renal alterada (aclaramiento inferior a 60 ml/min), por la existencia de comorbilidades cardiovasculares/neurológicas/auditivas o bien por un deterioro del “*performance status”* [13]. Estos pacientes en la practica clínica habitual serán tratados con esquemas modificados como la combinación de carboplatino y gemcitabina o bien fármacos en monoterapia [p.ej Gemcitabina]. Sin embargo, los resultados de estos regímenes son netamente inferiores en términos de eficacia con supervivencias entorno a los 8-9 meses.[14] Por ello, esta población de pacientes representa uno de los retos mas importante en el manejo del CVm.

Por otra parte, tras la progresión a una primera línea de tratamiento sistémico no ha existido un esquema, universalmente aceptado, que haya demostrado un impacto real en supervivencia. Regímenes con agentes únicos como paclitaxel, docetaxel o vinflunina han sido utilizados en la practica clínica si bien ninguno de ellos ha demostrado en ensayos clínicos randomizados un beneficio en supervivencia, clínica y estadísticamente significativo. La vinflunina es el único fármaco que se testó de forma reglada en este grupo de pacientes en un ensayo fase III frente a placebo, siendo el estudio negativo en la población por intención de tratar, logrando una supervivencia entorno a los 7 meses para el brazo de quimioterapia y resultando solo estadísticamente significativo al analizar la población por protocolo. Estos resultados, sin embargo, dieron lugar a su aprobación por la EMA , [aunque no por la FDA], y en algunos países su uso ha sido común desde su incorporación al arsenal terapéutico .[15,16]

Por todo lo anteriormente expuesto, el ámbito del tratamiento del CVm es un área de notable interés para el oncólogo medico. Tanto en la primera línea, por su incidencia global y por el alto numero de pacientes que no van a poder recibir tratamientos quimioterápicos con eficacia contrastada [pacientes *unfit]*, como tras la progresión a un régimen de quimioterapia basado en cisplatino, donde no se ha dispuesto hasta la fecha de opciones terapéuticas validadas universalmente.

En este contexto se sitúan los estudios realizados recientemente con un nuevo grupo de agentes denominados inhibidores de los puntos de control ("*check-point inhibitors*"). Estos fármacos funcionarían mediante la inhibición de sistemas de autocontrol de nuestro propio sistema inmune (puntos de control) que son activados anormalmente por la células tumorales y lograrían así restaurar la respuesta inmune frente a las células tumorales.

Los puntos de control alrededor de los cuales ha pivotado el desarrollo farmacológico son fundamentalmente dos vías : 1) La del receptor de muerte programada 1 (***Programmed Death*-1; PD1**) y su ligando (**PD-L1**) y 2) La de la proteína asociada al Linfocito T citotóxico- 4 (***CytotoxicT-lymphocyte–associated protein 4;* CTLA-4**) y su ligando **B-7**.

Hasta 5 fármacos dirigidos a estas vías (Atezolizumab, Pembrolizumab, Avelumab, Durvalumab y Nivolumab) han sido recientemente testados en CV metastásico recibiendo la autorización/opinión positiva por las correspondientes entidades regulatorias Norteamericanas (FDA) y Europeas (EMA). [17]

En este marco se ha desarrollado el fármaco Atezolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al ligando PD-L1 que ha sido testado en CV metastásico en diferentes contextos y que ha recibido recientemente la aprobación por las entidades regulatorias Norteamericanas y Europeas.

El presente informe revisa de forma sistemática la información relativa a esta molécula y la evidencia que soporta su indicación para el tratamiento del CV avanzado tras progresión a tratamiento previo basado en cisplatino así como para pacientes en primera línea considerados “unfit” para recibir esquemas de quimioterapia basados en cisplatino.

2. TÍTULO:

Tecentriq™(Atezolizumab) para carcinoma urotelial metastásico en personas afectadas que recibieron previamente quimioterapia con platinos o para pacientes en primera línea que se consideran "unfit" para recibir quimioterapia basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Febrero 2018

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: Atezolizumab (previamente MPDL3280A, RO5541267)

4.1.2. Nombre comercial: Tecentriq [F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Switzerland].

4.1.3. Estructura química:

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética, dirigido al ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1). Atezolizumab esta basado en una estructura de Ig G1 humana que contiene secuencias de cadenas pesadas VHIII y cadenas ligeras VkL. En su síntesis se modula la función Fc-efectora mediante la sustitución de un aminoácido (asparagina por alanina) en la posición 298 en la cadena pesada de la Ig resultando en un anticuerpo no glicosilado con mínima unión a los receptores Fc y por tanto eliminando la función asociada a estos. Mediante la eliminación de la función efectora Fc y la citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente se anula también el aclaramiento de los linfocitos T efectores mediada por anticuerpos. Atezolizumab se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido.

4.1.4. Indicación clínica evaluada:

Atezolizumab en monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico en pacientes previamente tratados con cisplatino o pacientes en primera línea no aptos para recibir combinaciones basadas en cisplatino

4.1.5. Laboratorio: F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Suiza

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC"*anatomical therapeutical code*": L01XC

4.1.7. Vía de administración: Intravenosa

4.1.8. Tipo de dispensación: Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios:

Presentación: Viales de un único uso de 20 ml de concentrado que contienen 1.200 mg de Atezolizumab. El vial esta diseñado para administrar 20ml (1.200 mg) de solución de Atezolizumab pero puede contener algo mas de volumen para permitir la adecuada administración de los 20ml necesarios. La formulación es de 60mg/ml de Atezolizumab en una solución que contiene acetato de histidina, sucrosa y polisorbato 20 a un pH de 5.8.

Precio en España: Aun no hay precio negociado.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción:

El ligando 1 del receptor de muerte celular programada denominado PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1, Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción del otro ligando del receptor (PD-L2) permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por esta unión (PD- L2/PD-1).

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación:

Agencia Europea del Medicamento (EMA) :

- El **20 de Julio de 2017**, el comité para productos medicinales de uso humano (CHMP) de la EMA emitió una primera opinión positiva recomendando la aprobación de una autorización para la comercialización de Atezolizumab (Tecentriq ™) en dos indicaciones:
    - (1) Carcinoma urotelial avanzado o metastásico **tras quimioterapia previa basada en platino** o **para pacientes no previamente tratados considerados no elegibles para tratamiento con platino.**
    - (2) Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico **tras progresión a tratamiento de primera línea,** siendo esta la quimioterapia y terapias dirigidas especificas si mutación de EGFR o translocación de ALK.
- El **día 21 de Septiembre de 2017** la EMA emitió la aprobación final de acuerdo a las indicaciones previamente referidas.

***"Food and Drug Administration"* (FDA):**

- El **18 de mayo de 2016** y en base a los resultados del estudio fase II IMvigor210 (que es revisado en sección 4), la FDA dio la aprobación acelerada a Atezolizumab (Tecentriq ™) para el tratamiento de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico tras progresión durante o después de la quimioterapia basada en platinos, o para aquellos pacientes con recaída de la enfermedad en los 12 meses

posteriores a haber recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

- El **18 de Octubre de 2016** la FDA aprobó Atezolizumab (Tecentriq ™) para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras progresión a quimioterapia y a terapias dirigidas especificas si mutación de EGFR o translocación de ALK.
- El **17 de Abril de 2017** la FDA dio la aprobación acelerada al uso de Atezolizumab (Tecentriq ™) en primera línea de tratamiento en pacientes no candidatos a cisplatino.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido pre-medicación):

- **Posología:** La dosis recomendada de Atezolizumab (Tecentriq ™) es de 1.200 mg [dosis plana] administrados por vía intravenosa cada tres semanas en una infusión de 60 minutos. No precisa de pre-medicación alguna*.

*Si bien de forma rutinaria no se precisa pre-medicación alguna, en ensayos clínicos con Atezolizumab, se han observado reacciones relacionadas con la perfusión. En ese supuesto se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpir el tratamiento en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Atezolizumab en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 3 o 4.

Los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2 pueden continuar recibiendo Atezolizumab con estrecho seguimiento; *pudiéndose considerar la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos en estos supuestos.*

Duración del tratamiento:

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Atezolizumab (Tecentriq ™) hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.

- **Dosis omitidas**:

En caso de olvidar una dosis planificada de Atezolizumab (Tecentriq ™) , se debe administrar lo antes posible; se recomienda no esperar hasta la siguiente dosis planificada. La pauta de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis.

- **Modificación de la dosis:**

Durante el tratamiento NO se recomiendan las reducciones de dosis de Atezolizumab (Tecentriq ™).

- **Forma de preparación**:

Atezolizumab (Tecentriq ™) no contiene ningún conservante antimicrobiano y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. No agitar.

- **Instrucciones para la dilución:**

Deben extraerse 20 ml de concentrado de Atezolizumab (Tecentriq ™) del vial y diluirse en una bolsa de perfusión de 250 ml de PVC, polietileno (PE) o poliolefina que contiene una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq ™ (1.200 mg/270 ml). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la perfusión debe administrarse inmediatamente.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto en uso entre 2 °C y 8 °C durante <u>no más de 24 horas</u> o de <u>8 horas a temperatura ambiente</u> (≤30 °C) a partir del momento de la preparación.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Si se observan partículas o decoloración, la solución no debe ser utilizada.

No han sido observadas incompatibilidades entre Tecentriq ™ y la bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina (PO). Además, no han sido observadas incompatibilidades con filtro en línea con membranas compuestas de polietersulfona o polisulfona, ni con sets de perfusión ni con otras herramientas de perfusión de PVC, PE, polibutadieno, o polieteruretano. El uso del filtro en línea con membranas es opcional.

- **Eliminación:**

La liberación de Tecentriq™ en el medio ambiente debe reducirse al mínimo. 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.

4.2.4. Farmacocinética

Absorción:

Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa por lo que su biodisponibilidad es del 100%. No hay estudios realizados con otras vías de administración

Distribución:

La exposición a Atezolizumab aumentó proporcionalmente a la dosis por encima del rango de dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg incluyendo la dosis fija de 1.200 mg administrados cada 3 semanas. Un análisis de la población que incluía 472 pacientes describió la farmacocinética de Atezolizumab para el rango de dosis: 1 a 20 mg/kg con un modelo lineal bi-compartimental con eliminación de primer orden. Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimento central es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.

El estado estable se alcanza después de 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de la administración repetida. La acumulación sistémica en el área bajo la curva, la concentración máxima y la concentración mínima fue de 1,91; 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

Metabolismo/ Bio-transformación:

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación:

Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de Atezolizumab es de 0,200 l/día y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

Poblaciones especiales

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional y la exposición basada en el análisis de respuesta, la edad (21-89 años), la región, la etnia, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática leve, el nivel de expresión de

PD- L1, o el estado ECOG. El peso corporal, el sexo, el estado AAT positivo, los niveles de albúmina y la carga tumoral, son estadísticamente significativos pero no clínicamente relevantes para la farmacocinética de Atezolizumab.
No se requirió ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos de Atezolizumab en pacientes de edad avanzada. El efecto de la edad sobre la farmacocinética de Atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de la población. La edad no se identificó como una co-variable significativa que influye en la farmacocinética de Atezolizumab en base a los pacientes de rango de edad de 21-89 años (n=472), y la mediana de 62 años de edad. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de Atezolizumab entre los pacientes < 65 años (n=274), los pacientes de 65−75 años (n=152) y los pacientes > 75 años (n=46).

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Atezolizumab en pacientes pediátricos o en adolescentes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de Atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético de la población, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de Atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 ml/min/1,73 m2; n=208) o moderada (TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m2; n=116), en comparación con pacientes con una función renal normal (TFG mayor o igual a 90 ml/min/1,73 m2; n=140). Solo unos pocos pacientes tenían insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m2; n=8)
Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de Atezolizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de Atezolizumab en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético de la población, no hubo diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de Atezolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN y cualquier AST, n= 71) y función hepática normal (bilirrubina y AST ≤ LSN, n = 401). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, ya sea moderada o grave. La insuficiencia hepática fue definida según los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina > 1,5 × a 3 × LSN y cualquier valor de AST o bilirrubina ≥ 3 × LSN y cualquier valor de AST) sobre la farmacocinética de Atezolizumab.

Seguridad

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinogénico de Atezolizumab.

Mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad para establecer el potencial mutagénico de Atezolizumab. Sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Atezolizumab; sin embargo se incluyó la evaluación de los órganos reproductores de hembras y machos del mono cynomolgus en el estudio de toxicidad crónica. La administración semanal de Atezolizumab a monos hembra a un AUC de aproximadamente 6 veces el AUC de pacientes que reciben la dosis recomendada originó un patrón irregular del ciclo menstrual y una falta de cuerpos lúteos recién formados en los ovarios que fueron reversibles. No hubo ningún efecto sobre los órganos reproductores en machos.

Teratogenicidad

No se han realizado estudios de reproducción o teratogenicidad en animales con Atezolizumab. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede conducir a un rechazo inmune en el desarrollo del feto con resultado de muerte fetal. La administración de Atezolizumab podría causar daño fetal, incluida la letalidad embrio-fetal.

4.3 Evaluación de la eficacia

4.3.1 Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

4.3.1.1 Ensayos clínicos más relevantes de Atezolizumab en carcinoma urotelial

Atezolizumab ha sido testado en los siguientes ensayos clínicos a lo largo de su desarrollo clínico en cáncer de vejiga.

4.3.1.1.1 Desarrollo en etapas precoces: Estudios Fase I

El desarrollo clínico de Atezolizumab se inicia con el estudio PCD4989g (NCT01375842), un ensayo fase I, multi-cohorte, abierto, en el que se evaluaron la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de Atezolizumab en múltiples tipos tumorales. En dicho ensayo no se apreciaron toxicidades limitantes de dosis (TLD) cuando Atezolizumab se administro a dosis crecientes entre 0.01 mg/Kg y 20mg/Kg. Una dosis plana de Atezolizumab 1200 mg administrada cada 3 semanas fue seleccionada para ulterior desarrollo clínico. Esta dosis corresponde aproximadamente a 17 mg/Kg en un paciente tipo de 70Kg.

En base a los análisis farmacocinéticos la vida media de Atezolizumab se definió en 27 días y el estado estacionario se alcanza tras 6-9 semanas (2-3 ciclos) de tratamiento. La insuficiencia renal o hepática leve o moderadas **no** impactaron en la exposición del fármaco en este estudio.

Dentro del ensayo PCD4989g , en la cohorte correspondiente a CUm, 95 pacientes con enfermedad avanzada, previamente tratados (algunos con múltiples líneas de tratamiento), alcanzaron tasas de respuesta (TR) que inicialmente se reportaron de hasta el 50% (respuestas no confirmadas) en poblaciones con alta expresión de PD-L1 en células inmunes.[18] En ulteriores actualizaciones de este estudio presentadas en ASCO GU 2016 las TR confirmadas en la población por intención de tratamiento fueron del 27%, con un 10% de respuestas completas (RCs) y una mediana de duración de las respuestas de 22,1 meses. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 10,6 meses con una tasa de supervivencia en el primer año del 47%. En esta actualización se confirma que aquellos pacientes cuya expresión de PD-L1 era más elevada en linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) presentaron un

mayor beneficio tanto en TR (39%) como en SG (11,3) y en porcentaje de pacientes vivos al año (50%). (Petrylak et al ASCO GU 2016)

	IC0/1 n=43	IC2/3 n=51	ITT N=94*
ORR, %	12 (4–25)	39 (26–54)	27 (18–37)
CR, %	2	16	10
Median DoR, months (range)	26.3 (6.2–27.6)	18.0 (2.8 to 32.9+)	22.1 2.8 to 32.9+)
Median OS, months (95% CI)	7.6 (4.7–13.9)	11.3 (7.8–NE)	10.1 (7.3–17.0)
12-month OS, % (95% CI)	40 (25–56)	50 (36–64)	46 (35–56)

Tabla 1. Datos de eficacia en el estudio PCD4989g (TR,SG y Supervivencia al año) [Petrylak. ASCO GU 2016]

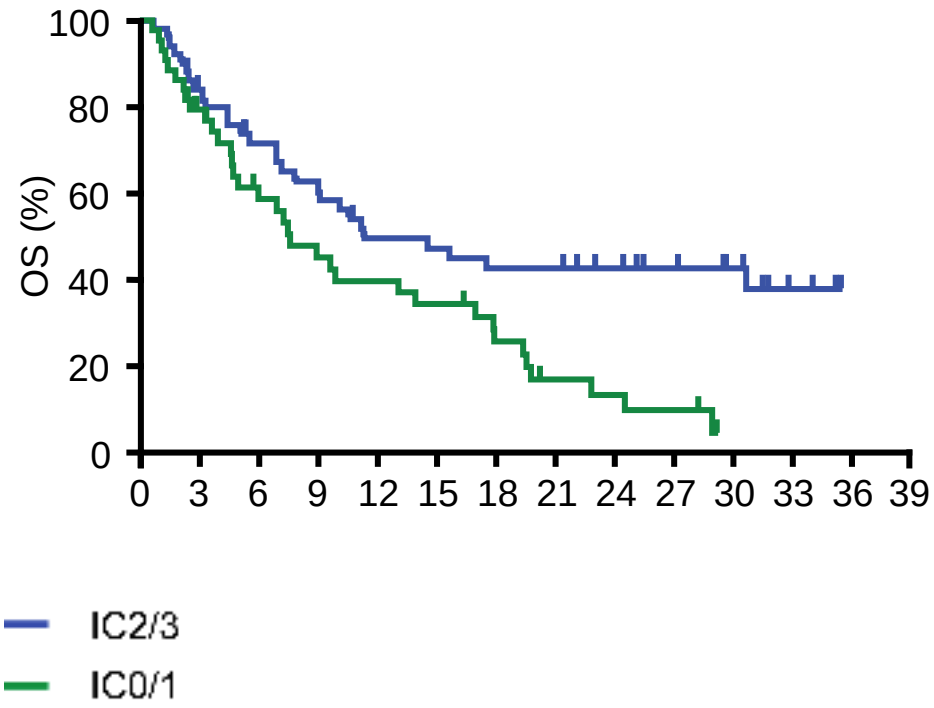


Figura 1. Datos de supervivencia global en el estudio PCD4989g en base a la expresión de PD-L1 en TILs (IC2/3 corresponde con alta expresión de PD-L1) [Petrylak. ASCO GU 2016]

La tolerancia al Atezolizumab en este estudio fue muy buena con solo un 4,5% de los pacientes con efectos adversos grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el primer reporte (Tabla 2).[18] Ulteriores actualizaciones elevaron estas cifras a un 8%; datos que sin embargo superan favorablemente a la tolerancia/perfil toxico de los estudios con quimioterapia. [Petrylak. ASCO GU 2016]

Treatment-related adverse events* ($n = 68$)	All grades (n (%))	Grade 3–4 (n (%))
All	39 (57.4)	3 (4.4)
Decreased appetite	8 (11.8)	0
Fatigue	8 (11.8)	0
Nausea	8 (11.8)	0
Pyrexia	6 (8.8)	0
Asthenia	5 (7.4)	1 (1.5)
Chills	3 (4.4)	0
Influenza-like illness	3 (4.4)	0
Lethargy	3 (4.4)	0
Anaemia	2 (2.9)	0
Arthralgia	2 (2.9)	0
Bone pain	2 (2.9)	0
Hyperthermia	2 (2.9)	0
Pain	2 (2.9)	0
Platelet count decrease	2 (2.9)	0
Pruritus	2 (2.9)	0
Thrombocytopaenia	2 (2.9)	1 (1.5)
Vomiting	2 (2.9)	0
Blood phosphorus decrease	1 (1.5)	1 (1.5)

Tabla 2. Toxicidad del estudio PCD4989g [Powles T et al. Nature 2014]

Reciente se ha publicado una actualización de este estudio [Petrylak DP et al JAMA 2018] que confirma los datos inicialmente referidos. Se confirma una tasa de AE grado 3-4 de un 9% dentro del primer año de tratamiento. No muertes relacionadas con el tratamiento. Las respuestas se mantienen en 26% (95% CI, 18%-36%) con una duración mediana de 22.1 meses (rango de 2.8 a >41.0 meses), una SLP de 2.7 meses (95% CI, 1.4-4.3 meses) y una SG de 10.1 meses (95% CI, 7.3-17.0 meses); Las tasas de supervivencia a los 3 años fueron del 27% (95% CI, 17%-36%) para el global de la población, ascendiendo hasta el 42% en los altos expresores de PD-L1. La tasas de

respuesta fueron del 40% (95% CI, 26%-55%; n = 40) y del 11% (95% CI, 4%-25%; n = 44) respectivamente en pacientes con alta (≥5%) o baja (<5%) expresión de PD-L1 en TILs. La SG fue de 14.6 meses y de 7.6 en los altos y bajos expresores de PD-L1 respectivamente. (Ver figura anexa a continuación)

Figure 2. Overall Survival (OS) by Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Status and Key Clinical Subgroups

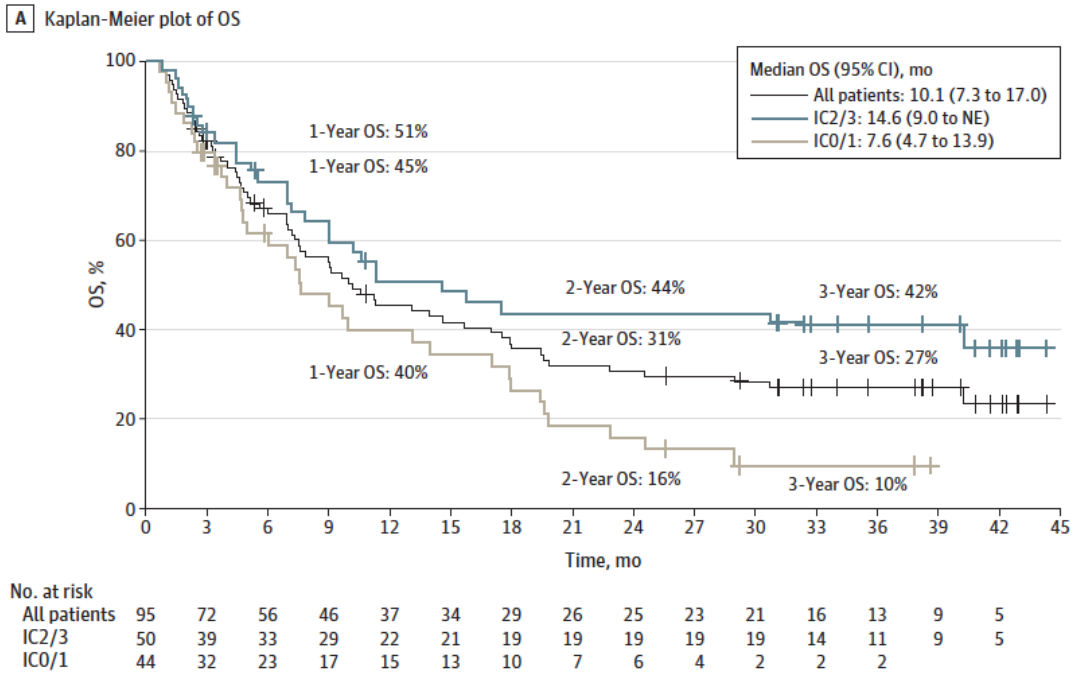


Figura: Supervivencia global del estudio Fase I por expresión de PD-L1 en TILs. [Tabla extraida de Petrylak DP et al. JAMA 2018]

Estos datos de los estudios en fases precoces se consideraron como sin precedentes en CUm e impulsaron el posterior desarrollo de esta molécula en ensayos en etapas más avanzadas.

4.3.1.1.2 Fase II

El estudio **IMvigor210** (NCT02108652) fue un ensayo fase II no aleatorio, multicéntrico, de un solo brazo y de dos cohortes para evaluar la eficacia y seguridad de Atezolizumab en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico en dos contextos bien diferenciados. [19,20]

- En la **cohorte 1** se incluyeron 119 pacientes *no tratados previamente* y que se consideraron ***"Unfit" para recibir tratamiento con cisplatino*** en base a los denominados criterios de Galsky: 1]-Mal estado funcional (definido como ECOG PS ≥2); 2]- Aclaramiento de creatinina menor de 60mL/min; 3]- Neuropatía periférica grado 2 o mayor; 4]- Pérdida auditiva grado 2 o mayor; o 5]-insuficiencia cardíaca grado 2 de la clasificación NYHA.
- En la **cohorte 2** el objetivo fue distinto, se incluyeron 310 pacientes con CU localmente avanzado o metastásico *tratados previamente* que habían *progresado durante o después de un régimen de quimioterapia basado en platino.*

El objetivo primario en IMVIGOR 210 cohorte 1 consistió en la tasa de respuestas objetivas (TRO) confirmadas por criterios RECIST v1.1, según un comité central de revisión. Este análisis se realizara en subgrupos pre especificados en base a la expresión de PD-L1 y en la población general. Los objetivos secundarios incluyeron: TRO por investigador, duración de la respuesta y PFS por comité independiente y por investigador (RECIST 1.1) y SG. Los análisis exploratorios incluyeron análisis de correlación entre biomarcadores y respuesta y supervivencia.

En la cohorte 2 el objetivo primario fue las TRO basadas en dos métodos: (1) RECIST 1.1 por un comité independiente; (2) TRO por investigador de acuerdo a RECIST 1.1 y de acuerdo a RECIST modificado. Los objetivos secundarios incluyeron la duración de la respuesta y PFS por comité independiente (RECIST 1.1) y por investigador (RECIST modificado), la SG la tasa de supervivencia al año y la seguridad. Los estudios exploratorios incluyeron la asociación entre perfil de expresión génica, infiltración por CD8+ y la carga mutacional con las respuestas objetivas.

IMvigor 210- Cohorte 1

Es esencialmente un estudio de primera línea en pacientes "unfit" para cisplatino. Los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de CU localmente avanzado o metastásico (incluyendo tumores de pelvis renal,

uréteres, vejiga o uretra) no habían sido previamente tratados y no eran candidatos a recibir cisplatino. En caso de haber recibido terapia adyuvante o neoadyuvante previamente, se requería un intervalo libre de tratamiento >12 meses entre la última administración del tratamiento y la recurrencia para ser incluidos en el estudio. En total, 119 pacientes en esta cohorte recibieron Atezolizumab 1.200 mg i.v. cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (La tabla 3 ilustra las características basales de los pacientes)

Los resultados de este estudio se han presentado en forma de publicación en Lancet por Balar et al [20].

	All patients* (n=119)
Age (years)	73 (51–92)
Aged ≥80 years	25 (21%)
Sex	
Male	96 (81%)
Female	23 (19%)
PD-L1 status on immune cells	
IC2/3	32 (27%)
IC1	48 (40%)
IC0	39 (33%)
Primary tumour site†	
Bladder or urethra	85 (71%)
Renal pelvis or ureter	33 (28%)
Metastatic disease	110 (92%)
Lymph node only	31 (26%)
Visceral sites‡	78 (66%)
Liver sites	25 (21%)
Prior tobacco use	
Current	7 (6%)
Former	77 (65%)
Never	35 (29%)
Previous treatment	
Radiotherapy	12 (10%)
Perioperative chemotherapy§	22 (18%)
Cisplatin ineligibility criteria	
Renal impairment¶	83 (70%)
Hearing loss of ≥25 dB‖	17 (14%)
Peripheral neuropathy, grade ≥2	7 (6%)
ECOG PS 2	24 (20%)
Renal impairment and ECOG PS 2	8 (7%)

Data are median (range) and n (%). PD-L1=programmed death-ligand 1. IC=tumour-infiltrating immune cell. ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status. *Intention-to-treat (efficacy-assessable and safety-assessable) patient population. †One patient with prostatic urethra primary site not included. ‡Visceral metastasis defined as liver, lung, bone, any non-lymph node, or soft tissue metastasis. §Adjuvant or neoadjuvant treatment with first disease progression beyond 12 months. ¶Glomerular filtration rate less than 60 mL/min and more than 30 mL/min. ‖At two contiguous frequencies.

***Table 1:* Baseline characteristics and previous treatment**

Tabla 3. Características de los pacientes del estudio IMVigor 210-cohorte 1

Resultados de eficacia de la cohorte 1

Los resultados después de un seguimiento medio de 17,2 meses se presentan en las tablas 4 y 5 mas abajo. La **TRO** en la **población general** fue del **23%,** y esta no difirió significativamente en base a la expresión de PD-L1 en TILs con diferencias no significativas entre los grupos por nivel de expresión de este marcador (21% en pacientes sin expresión de PD-L1, 24% en aquellos pacientes con tumores que expresaron PD-L1 y 28% en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1).

Primary Endpoint	All Patients (N=119)	PD-L1 Subgroups†			
		IC2/3 (n=32)	IC1/2/3 (n=80)	IC1 (n=48)	IC0 (n=39)
Objective Response Rate per IRF RECIST Version 1.1					
ORR, n (%)	27 (23) (95% CI, 16-31)	9 (28) (95% CI, 14-47)	19 (24) (95% CI, 15-35)	10 (21) (95% CI, 10-35)	8 (21) (95% CI, 9-36)
CR, n	11	4	8	4	3
PR, n	16	5	11	6	5

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † IC2/3 defined as ≥5% ICs PD-L1 positive, IC1/2/3 defined as ≥1% ICs PD-L1 positive, IC1 defined as ≥1% but <5% ICs PD-L1 positive, IC0 defined as <1% ICs PD-L1 positive.
Abbreviations: CR=compete response; IC=tumor-infiltrating immune cell; IRF=independent review facility; ORR=objective response rate; PD-L1=programmed death-ligand 1; PR=partial response RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Tabla 4. Eficacia en cohorte 1. IMVigor 210. Tasas de respuesta [globales y por nivel de expresión de PD-L1 en células inmunes]

Se observaron un total de 11 (9.2%) **respuestas completas**, 3 (27%) de ellas en el subgrupo de pacientes sin expresión de PD-L1 en el tumor. (Tabla 4)

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2.7 meses (rango 1.8-10.5 meses). En el momento del análisis, la mediana de la duración de la respuesta aún no se había alcanzado y se observaron respuestas mantenidas en el 70% de los pacientes que habían presentado una respuesta previa. En la población general, con independencia de los niveles de expresión de PD-L1, la TS en el primer año alcanzó el 57% y **la mediana de SG fue de 15,9 meses** (tabla 5. Figura 2), un resultado inédito hasta la fecha en pacientes no candidatos a cisplatino en primera línea.

Overall Survival	All Patients (N=119)	PD-L1 Subgroups†		
		IC2/3 (n=32)	IC0/1 (n=87)	
Median OS, mo (95% CI)	15.9 (10.4-NE)	12.3 (6-NE)	19.1 (9.8-NE)	
12-mo OS, % (95% CI)	57 (48-66)	52 (35-70)	59 (48-70)	
Progression-Free Survival	**All Patients (N=119)**	**PD-L1 Subgroups†**		
		IC2/3 (n=32)	IC1 (n=48)	IC0 (n=39)
Median PFS, mo (95% CI)	2.7 (2.1-4.2)	4.1 (2.3-11.8)	2.1 (2.1-5.4)	2.6 (2.1-5.7)

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † IC2/3 defined as ≥5% ICs PD-L1 positive, IC0/1 defined as <5% ICs PD-L1 positive, IC1 defined as ≥1% but <5% ICs PD-L1 positive, IC0 defined as <1% ICs PD-L1 positive.
Abbreviations: IC=tumor-infiltrating immune cell; NE=not estimable; OS=overall survival; PD-L1=programmed death-ligand 1; PFS=progression-free survival.

Tabla 5. Datos de supervivencia (SG/PFS) en cohorte 1. IMVigor 210.

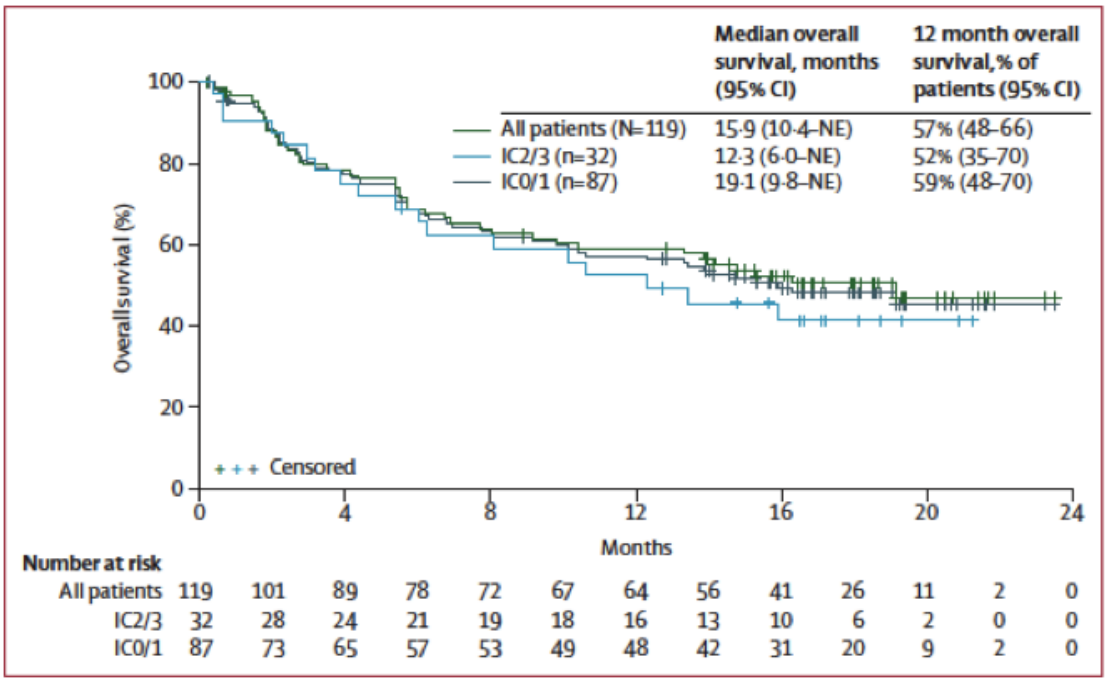


Figura 2. Supervivencia en base a expresión PD-L1 en TILs [cohorte 1]

Seguridad

Se observaron efectos adversos (EAs) de cualquier grado y causa en el 96% de los pacientes. Sin embargo, 66% fueron los relacionados con el tratamiento y sólo el 16% fueron de grado 3/4 (tabla 6). Se observaron EAs de etiología autoinmune de cualquier grado en el 12% de los pacientes y sólo el 7% fueron de grado 3. Cuatro pacientes sufrieron EAs de grado 5 que incluyeron: un paro cardíaco, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria, y sepsis.

Table 5: Treatment-Related Adverse Events in IMvigor210 – Cohort 1*[1]		
Adverse Event	Safety Evaluable Population (N=119)	
	All Grade,† %	Grade 3-4,† %
Any adverse event	66	16
Fatigue	30	3
Diarrhea	12	2
Pruritus	11	1
Decreased appetite	9	1
Hypothyroidism	7	0
Anemia	5	1
Chills	5	0
Nausea	5	0
Pyrexia	5	0
Rash	5	1
Vomiting	5	0
Rash, maculopapular	4	0
Increased alanine aminotransferase	4	3
Arthralgia	4	0
Increased aspartate aminotransferase	3	3
Increased blood bilirubin	3	2
Hypophosphatemia	3	2
Renal failure	2	2
Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † Includes all grade adverse events occurring in ≥4% of patients or Grade 3-4 adverse events occurring in ≥2% of patients.		

Tabla 6. Efectos adversos en IMvigor 210-cohorte 1.

Los AEs motivaron la suspensión del tratamiento únicamente en el 8% de los pacientes y el retraso del tratamiento en el 34%. La administración de corticoides para el manejo de la toxicidad fue necesaria en un total de 36 pacientes sin necesitar ninguno de ellos la adición de un segundo agente inmunosupresor (por ejemplo, infliximab o tocilizumab) para el control de los EAs de tipo autoinmune.

Resumen

Atezolizumab mostró una duración de las respuestas y una supervivencia muy prometedoras a expensas una baja incidencia de toxicidades clínicamente relevantes, cuyo manejo se limitó al tratamiento con corticoides. Los resultados de supervivencia en esta cohorte de pacientes no candidatos a cisplatino son especialmente relevantes teniendo en cuenta los pobres resultados de esquemas como carboplatino-gemcitabina en esta población en la que históricamente, bien por toxicidad o por el mal estado funcional del paciente, no se alcanzaban los 10 meses de mediana de supervivencia. Estos datos convierten a Tecentriq™ en uno de los estándares en la población de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son aptos para recibir tratamiento basado en platino.

IMVigor 210- Cohorte 2

Para confirmar la actividad anti-tumoral del Atezolizumab en pacientes con CUm con progresión a tratamiento previo basado en platino se procedió al realizar el estudio IMVigor 210-cohorte 2.

Los dos objetivos primarios incluyeron TRO según criterios RECIST y la TRO por criterios inmuno-RECIST modificados evaluados por el investigador. La duración de la respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (SLP) y SG, así como el perfil de seguridad fueron los objetivos secundarios del estudio. Adicionalmente se incluyeron estudios exploratorios traslacionales para tratar de identificar biomarcadores predictores de respuesta.

Los resultados fueron evaluados en la población total y en subgrupos basados en su expresión de PD-L1. La población de este estudio incluyo pacientes con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con al menos 1 régimen de quimioterapia basada en platino, o con recidiva del tumor tras haber recibido terapia adyuvante o neoadyuvante previa cuando el intervalo libre de tratamiento fuese menor o igual a 12 meses desde la última administración del tratamiento hasta la fecha de recurrencia. Las características mas relevantes de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 7. Los resultados de este ensayo fueron primero publicados por Rosenberg et al [19] y mas recientemente actualizado por Loriot et al (ESMO 2016)

	IC2/3 (n=100)	IC1/2/3 (n=207)	All patients (n=310)*
Age, years	66 (41–84)	67 (32–91)	66 (32–91)
Male sex	78 (78%)	160 (77%)	241 (78%)
White race	87 (87%)	184 (89%)	282 (91%)
Site of primary tumour			
Bladder	79 (79%)	159 (77%)	230 (74%)
Renal pelvis	11 (11%)	27 (13%)	42 (14%)
Ureter	5 (5%)	12 (6%)	23 (7%)
Urethra	3 (3%)	5 (2%)	5 (2%)
Other	2 (2%)	4 (2%)	10 (3%)
Baseline creatinine clearance <60 mL/min	40 (40%)	69 (33%)	110 (36%)
ECOG performance status			
0	42 (42%)	83 (40%)	117 (38%)
1	58 (58%)	124 (60%)	193 (62%)
Haemoglobin concentration <100 g/L	24 (24%)	50 (24%)	69 (22%)
Tobacco use			
Current	6 (6%)	19 (9%)	35 (11%)
Never	34 (34%)	72 (35%)	107 (35%)
Previous	60 (60%)	116 (56%)	168 (54%)
Number of Bellmunt risk factors			
0	31 (31%)	61 (30%)	83 (27%)
1	35 (35%)	72 (35%)	117 (38%)
2	28 (28%)	59 (29%)	89 (29%)
3	6 (6%)	15 (7%)	21 (7%)
Metastatic sites at baseline			
Visceral†	66 (66%)	152 (73%)	243 (78%)
Liver	27 (27%)	61 (30%)	96 (31%)
Lymph node only	24 (24%)	39 (19%)	43 (14%)
Previous cystectomy	44 (44%)	83 (40%)	115 (37%)
Time since previous chemotherapy ≤3 months	43 (43%)	87 (42%)	121 (39%)
Previous therapy with platinum-based regimen			
Cisplatin-based	83 (83%)	161 (78%)	227 (73%)
Carboplatin-based	17 (17%)	43 (21%)	80 (26%)
Other platinum combination	0	3 (1%)	3 (1%)
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with first progression within ≤12 months	24 (24%)	42 (20%)	57 (18%)
Number of previous systemic regimens in the metastatic setting			
0	24 (24%)	42 (20%)	59 (19%)
1	36 (36%)	83 (40%)	124 (40%)
2	19 (19%)	41 (20%)	64 (21%)
3	11 (11%)	24 (12%)	39 (13%)
≥4	10 (10%)	17 (8%)	24 (8%)
Intravesical BCG administered, n (%)	15 (15%)	46 (22%)	73 (24%)

IC=immune cell. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Of the total of 310 patients, 103 patients were in the IC0 group (not shown), 107 in the IC1 group (not shown), and 100 in the IC2/3 group. †Visceral metastasis defined as liver, lung, bone, or any non-lymph node or soft tissue metastasis.

Table 1: **Baseline characteristics**

Tabla 7. Características basales de los pacientes del estudio IMVigor 210-cohorte 2 [Rosenberg J et al. Lancet 2016]

Resultados de eficacia de la cohorte 2

Un total de 310 pacientes de la cohorte 2 recibieron Atezolizumab 1.200 mg i.v. cada 3 semanas hasta toxicidad o pérdida de beneficio clínico. Los resultados actualizados después de una mediana de seguimiento de 21 meses (datos de corte, 4 de julio de 2016) se presentan en las Tablas 8 y 9.

En el momento del análisis actualizado, la TR en la población general, con independencia de los niveles de expresión de PD-L1, alcanzó el 16%, el 9% en la población sin expresión de PD-L1, el 19% en la población PD-L1 positiva de cualquier grado y el 28% en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1.

La mediana de DOR aún no se había alcanzado y en el momento del análisis 32 de 49 pacientes que habían respondido (65%) mantenían la respuesta. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango, 1.6-8.3 meses) y se observaron respuestas completas en el 6% (2% en el subgrupo de pacientes sin expresión de PD-L1 en el tumor). Los resultados en forma de TRO medidas por una tercera parte independiente [IRF] de acuerdo a RECIST versión 1.1 y por investigador, de acuerdo a los criterios inmuno-modificados RECIST, fueron concordantes. Además, la TRO en los 134 pacientes tratados más allá de la progresión alcanzó el 19% y un 28% obtuvieron estabilización de la enfermedad.

	IC2/3 (n = 100)	IC1/2/3 (n = 207)	All Patients (N = 310)	IC1 (n = 107)	IC0 (n = 103)
ORR per IRF RECIST v1.1[a] (95% CI)	28% (19%, 38%)	19% (14%, 25%)	16% (12%, 20%)	11% (6%, 19%)	9% (4%, 16%)
CR rate per IRF RECIST v1.1 (95% CI)	14% (8%, 22%)	8% (5%, 13%)	6% (4%, 9%)	3% (1%, 8%)	2% (0%, 7%)
ORR per immune-modified RECIST[b] (95% CI)	29% (20%, 39%)	24% (18%, 30%)	20% (15%, 25%)	19% (12%, 27%)	12% (6%, 19%)

Tabla 8. Actividad en la población global y por nivel expresión PD-L1

La mediana de SG en la población general alcanzó 7,9 meses y en el subgrupo de pacientes con mayor nivel de expresión de PD-L1 11.9 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 2.1 meses y 4.2 meses en los

pacientes con mayor nivel de expresión de PD-L1. El porcentaje de supervivencia al primer año fue del 37%.

Select Secondary Endpoints	All Patients (N=310)	PD-L1 Subgroups†	
		IC2/3 (n=100)	IC0/1 (n=210)
Overall Survival			
Median, mo (95% CI)	7.9 (6.7-9.3)	11.9 (9-NE)	6.7 (5.4-8)
12-mo, % (95% CI)	37 (31-42)	50 (40-60)	31 (24-37)
Progression-Free Survival per IRF RECIST Version 1.1			
Median, mo (95% CI)	2.1 (2.1-2.1)	NR	NR
Progression-Free Survival per Investigator-Assessed Immune-Modified RECIST			
Median, mo (95% CI)	2.6 (2.1-3.6)	4.2 (2.6-6.2)	NR

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † IC2/3 defined as ≥5% ICs PD-L1 positive, IC0/1 defined as <5% ICs PD-L1 positive.
Abbreviations: IC=tumor-infiltrating immune cell; IRF=independent review facility; NE=not estimable; NR=not reported; PD-L1=programmed death-ligand 1; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Tabla 9. Supervivencia global en población general y por subgrupos

Mas recientemente se ha publicado un articulo [Lopez-Gracia JL et al. Eur Urol 2017] donde se analizan los resultados de eficacia por líneas de tratamiento previo recibidas siendo esta consistente con independencia de las líneas recibidas si bien el grupo que mayor beneficio objetivo alcanza es aquel que menos tratamiento previo ha recibido (Ver tabla y figura mas abajo)

Tabla: SG en base al numero de regímenes previos. [De Lopez-Gracia JL et al. Eur Urol 2017]

	Prior regimens for mUC					All patients (*N* = 310)
	0 (1L) (*n* = 56)	1 (2L) (*n* = 121)	2 (3L) (*n* = 66)	3 (4L) (*n* = 41)	≥4 (5L+) (*n* = 26)	
Median OS, mo [a]	9.6	9.0	5.9	6.4	7.4	7.9
95% CI	5.9–15.8	7.3–11.3	3.3–8.7	3.8–10.2	4.6–11.2	6.7–9.3
12-mo OS rate, %	45	38	34	33	28	37
95% CI	32–58	29–47	23–46	18–47	10–46	31–42
18-mo OS rate, %	34	26	28	28	20	27
95% CI	21–46	18–34	17–39	14–42	4–36	22–32
OS events, *n*	39	89	47	31	20	226
Censored, *n*	17	32	19	10	6	84

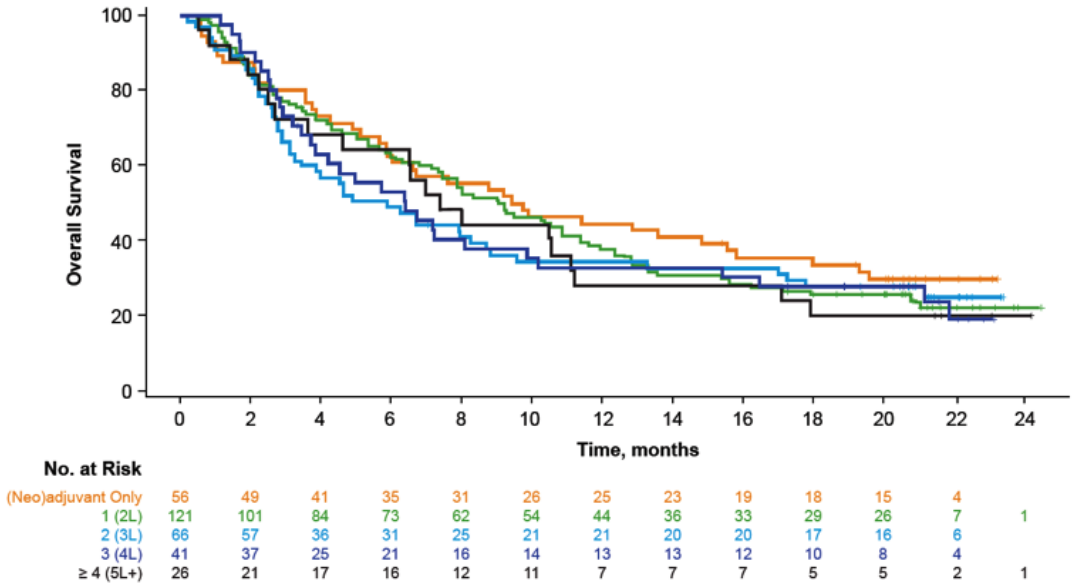


Figura: SG en base a previas líneas de tratamiento. [De Lopez-Gracia JL et al. Eur Urol 2017]

Resultados de seguridad de la cohorte 2

Se observaron EAs de cualquier grado y causa en el 98% de los pacientes, el 71% de ellos relacionados con el tratamiento. La mayoría de eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron grado 1/2, independientemente del número de tratamientos anteriores y sólo el 18% fueron de grado 3/4.

Se observaron EAs de etiología autoinmune de cualquier grado en el 9% de los pacientes y sólo el 5% fueron de grado 3/4. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento; sin embargo, hubo 3 pacientes con EAs de grado 5: hemorragia cerebral, pulmonar y oclusión intestinal. Los AEs motivaron la suspensión del tratamiento únicamente en el 4% de los pacientes y el retraso del mismo en el 32%. La administración de corticoides para el manejo de la toxicidad fue necesaria en el 26% de los pacientes para el control de los EAs de tipo autoinmune. De forma significativa, en los 63 pacientes tratados con Atezolizumab durante ≥1 año, sólo el 13% experimentó un EA autoinmune y tan sólo el 3% fueron de grado 3-4. Por último, el perfil de seguridad fue consistente en cada uno de los subgrupos por expresión de PD-L1.

Adverse Event	Safety Evaluable Population (N=310)	
	All Grade, %‡	Grade 3-4, %‡
Any adverse event	71	18
Fatigue	31	2
Nausea	14	0
Pruritus	12	<1
Decreased appetite	11	1
Pyrexia	9	<1
Diarrhea	8	<1
Rash	7	<1
Arthralgia	7	1
Vomiting	7	<1
Chills	6	0
Increased aspartate aminotransferase	4	1
Increased alanine aminotransferase	3	1
Pneumonitis	3	1
Decreased lymphocyte count	1	1
Hypertension	1	1

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † Multiple occurrences of the same event were counted once at maximum severity. ‡ Includes all grade adverse events occurring at a frequency of ≥5% or Grade 3-4 adverse events occurring in ≥1% of patients.

Tabla 10. Resumen de efectos adversos en estudio IMVigor 210-cohorte 2

Table 7: Immune-Mediated Adverse Events in IMvigor210*,†2		
Adverse Event	Safety Evaluable Population (N=310)	
	All Grade, %‡	Grade 3-4, %
Any adverse event	9	5
Increased aspartate aminotransferase	2	1
Pneumonitis	2	1
Acute kidney injury	1	1
Increased alanine aminotransferase	1	<1
Colitis	1	1
Rash	1	<1
Increased blood bilirubin	1	<1
Diarrhea	1	<1
Influenza-like illness	1	0
Increased transaminases	1	<1
Autoimmune hepatitis	<1	<1
Cytokine release syndrome	<1	<1
Hepatitis	<1	<1
Paraplegia	<1	<1
Pericardial effusion	<1	<1

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † Multiple occurrences of the same event were counted once at maximum severity. ‡ Includes all grade immune-mediated adverse events occurring in ≥2 patients. Additional Grade 1-2 immune-mediated adverse events reported in 1 patient each included dyspnea, encephalopathy, hyperglycemia, maculopapular rash, microscopic colitis, myalgia, neuropathy peripheral, and polymyalgia rheumatica.

Tabla 11. Efectos adversos inmuno-relacionados

Estudios exploratorios

En la cohorte 2 del estudio IMvigor 210 se procedió a analizar el perfil genético y el subtipo molecular de los tumores disponibles y su correlación con resultados en salud. La alta expresión de PD-L1 en TILs se asocio con la expresión de determinados genes críticos en la respuesta inmune. En concreto las respuestas [así como altos niveles de PD-L1] se asociaron con una alta expresión de genes relativos a citoquinas inducibles por interferón gamma como CXCL9 y CXCL10. También la infiltración del área tumoral por linfocitos CD8+ se correlaciono con PD-L1 y con mejor respuesta. Cuando por análisis de expresión génica se clasificaron 195 pacientes adaptando la metodología del TCGA los resultados fueron: Luminal (n=73) y basal (n=122).

La expresión de PD-L1 en TILs fue mayor en los subtipos basales frente a los luminales (60% vs 23%, p<0·0001). Todos los subtipos de acuerdo al TCGA respondieron al tratamiento con Atezolizumab, sin embargo el subtipo Luminal (cluster II) fue el que mostro un mayor % de respuestas (34%; p=0,0017) comparado con 10, 16 y 20% para los subtipos I, III y IV respectivamente. Se evaluó la carga mutacional en 150 pacientes, siendo esta significativamente superior en respondedores (12.4 por megabase) frente a los no respondedores (6.4 por Mb; p <0.0001). El tabaquismo no se correlaciono con la carga mutacional media (8.1 Mb para no fumadores Vs 9Mb para fumadores actuales o pasados; p=0.2454) ni con la respuesta a Atezolizumab (14.7% Vs 19.3%; p=0.5373).

Una reciente publicación ha explorado el valor predictor de distintas características moleculares en esta cohorte de pacientes. La mejor respuesta al tratamiento se asocio con un fenotipo CD8+ T-efector y con una alta carga mutacional y expresión de neoantigenos mientras que la falta de respuesta objetiva se asocio con una firma del factor de crecimiento transformante Beta (TGF-Beta) en fibroblastos. Esto resulto particularmente relevante en pacientes con tumores que mostraron exclusión de células T CD8+ en el parénquima tumoral pero con presencia de estas en el estroma peritumoral rico en fibroblastos y colágeno. (S Mariathasan et al; Nature 2018)

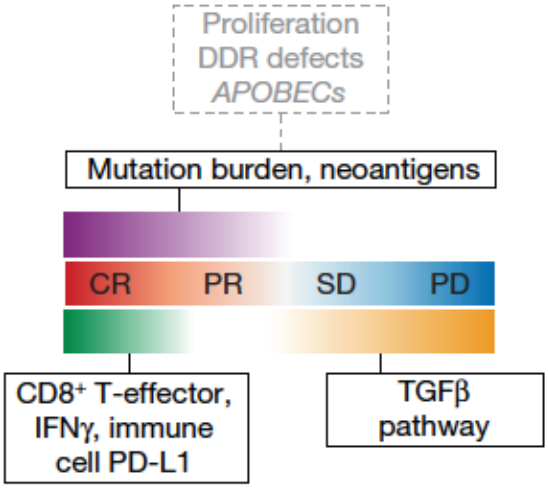


Diagrama que ilustra la relación de una **firma genética** y **la expresión de TGFBeta** con respuesta o ausencia de esta respectivamente [extraido de S Mariathasan et al; Nature 2018]

Conclusiones de la Cohorte 2

En base a los resultados del estudio IMvigor 210-cohorte 2 se puede afirmar que Atezolizumab puede representar una opción de tratamiento valida para pacientes con CU avanzado o metastásico que hayan progresado a una terapia previa basada en platinos. El porcentaje de respuestas, su duración y la proporción de pacientes vivos al año, junto con su perfil de seguridad, sitúan a este fármaco en una situación de ventaja comparativa frente a las herramientas "clásicas" de las que veníamos disponiendo en este contexto.

Sin embargo, hay que tener presente que el beneficio obtenido es aun marginal en población no seleccionada (solo un 16% de respuestas y 7.9 meses de SG), por lo que la implementación de forma prospectiva en futuros estudios de los biomarcadores identificados hasta la fecha es muy necesaria.

4.3.1.1.3 Fase III

Los resultados de los estudios Fases II condujeron al ulterior desarrollo clínico en un contexto randomizado. De tal modo se llevo a cabo un ensayo fase III randomizado (estudio IMvigor211) que comparo Atezolizumab frente a quimioterapia (régimen abierto a elección del investigador) en pacientes con CUm avanzado en progresión tras tratamiento de primera línea basado en platinos.

Estudio fase III IMvigor211

El estudio IMvigor211 es un ensayo aleatorio de fase III que estudia la administración de Atezolizumab en comparación con quimioterapia en 931 pacientes con CV avanzado, tratados previamente con quimioterapia basada en platinos.

El objetivo primario del estudio consistió en un análisis jerarquizado de la supervivencia global en primer lugar, en la población con altos niveles de expresión de PD-L1, y en caso de demostrarse la significación estadística del beneficio en supervivencia de Atezolizumab en esta población (y solo en ese caso), analizar sucesivamente la presencia de este beneficio en la población PD-L1 positiva [no en alta proporción] y posteriormente, en la población general con independencia de los niveles de expresión de PD-L1. Los

objetivos secundarios incluyeron la TRO, la SLP, la DOR, seguridad y calidad de vida.

Resultados de eficacia:

Tras una comunicación preliminar por parte del sponsor del estudio el 10 de mayo de 2017 en forma de una nota de prensa comunicando que el estudio no satisfacía el objetivo primario de beneficio en la supervivencia global, se publicaron los datos completos en una reciente publicación en Lancet por Powles y cols. que a continuación se resume. [21]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio Internacional, abierto, randomizado, fase 3 que incluyo a pacientes de 217 centros, tanto en Europa (de donde procedían la mayoría de centros [77%]), como en EE.UU y Asia.

Población del estudio

Los pacientes incluidos tenían ≥18 años, CUm de histología predominante urotelial, con enfermedad medible de acuerdo a RECIST 1.1, un ECOG PS de 0 o 1, así como muestra de tumor suficiente para evaluar el grado de expresión de PD-L1 en TILs. Los pacientes no debían haber recibido mas de 2 líneas de tratamiento previo pero debían haber progresado a algún régimen basado en platino [la progresión dentro de los 12 meses posteriores a finalizar un régimen de adyuvancia o neoadyuvancia se consideraba valido para ser incluido]. Se excluyeron a aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes previas o que habían recibido terapias dirigidas a CD137, CTLA4 o PD-1/PD-L1. También quedaron excluidos aquellos pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o función renal o hepática inadecuada.

Objetivos

El objetivo primario del estudio fue la SG mediante un análisis jerarquizado. De tal forma que en primer lugar, el beneficio en SG para el brazo experimental frente al brazo control se testaba en la **población con altos niveles de expresión de PD-L1**, y en caso de demostrarse la significación estadística del beneficio en supervivencia de Atezolizumab en esta población (y solo en ese caso), se analizaría sucesivamente la presencia de este beneficio en la **población PD-L1 positiva** [incluyendo todos los niveles de expresión] y posteriormente, en la **población general con independencia de los niveles de expresión de PD-L1**. Los objetivos secundarios incluyeron las TRO por RECIST 1.1 por investigador, la SLP y la DOR, la seguridad y los resultados reportados por pacientes (*Pacient Reported Outcomes* [PROs]). Como objetivos exploratorios se plantearon las respuestas objetivas confirmadas y adicionalmente algunos estudios de biomarcadores predictores de respuesta.

Randomización

Los pacientes se asignaron en una proporción 1:1 a recibir Atezolizumab o quimioterapia usando una randomización por bloques. Tanto los pacientes como los investigadores y el sponsor estaban ciegos al estado de PD-L1 de las muestras de los pacientes. Antes de procederse a la randomización los investigadores seleccionaron un régimen de quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel) que el paciente no podía haber recibido previamente. (Ver figura 3)

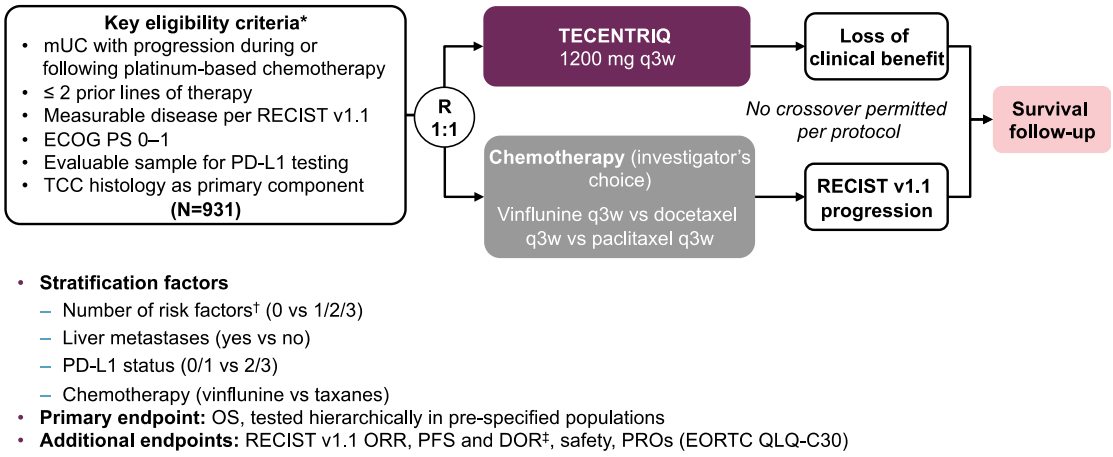


Figura 3. Esquema del estudio IMvigor 211 [Powles et al. Lancet 2017]

Los pacientes incluidos fueron estratificados en base a: a) la **expresión de PD-L1** (IC 0/1 Vs IC2/3), b) el **tipo de quimioterapia** (Vinflunina Vs Taxanos), c) **metástasis hepáticas** (Si Vs No) y d) **numero de factores pronósticos** (definidos como: Tiempo desde el último régimen de quimioterapia <3 meses, ECOG PS≥1 y Hemoglobina < 10 gr/dl)

Procedimientos

La evaluación de las muestras tumorales (de archivo o en fresco) se realizo mediante el ensayo de inmunohistoquímica VENTANA SP142 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ). El sistema de puntuación clasifico las muestras en **IC2/3** (cuando la expresión de PD-L1 en TILs fue ≥5%), **IC1** (cuando la expresión de PD-L1 fue ≥1% y <5% en TILs) o **IC0** (cuando la expresión de PD-L1 fue <1%) .

Los pacientes recibieron Atezolizumab a dosis plana de 1200 mg o quimioterapia a elección del investigador a dosis habituales (Vinflunina, 320 mg/m2; paclitaxel, 175 mg/m2; docetaxel, 75 mg/m2) todos por vía intravenosa y con una cadencia trisemanal. El tratamiento se mantuvo hasta toxicidad inaceptable, progresión por RECIST v1·1 o retirada del consentimiento. Las evaluaciones de respuesta por imagen se programaron cada 9 semanas hasta la semana 54 y luego cada 12. Se permitió continuar Atezolizumab a pesar de progresión por RECIST si se estimaba que existía beneficio clínico dado el mecanismo de acción de los inmunoterápicos. No se pre-especifico un “crossover”. Las evaluaciones de SG se realizaban cada 3 meses tras finalizar el tratamiento y se empleo CTCAE V.4 como medida de los efectos adversos.

Análisis estadístico

El estudio se diseño para incluir 931 pacientes de los cuales al menos 230 debían tener una alta expresión de PD-L1 (IC2/3) y 537 debían conformar el grupo IC1/2/3. Como se ha referido previamente las comparaciones de SG entre brazos se llevaron a cabo usando un *método jerarquizado de secuencia fija* basado en un test de log-rank estratificado con un nivel de significación de dos colas establecido en un 5% que compara resultados en poblaciones pre-especificadas. En este caso la SG se compara entre los dos brazos

secuencialmente en los pacientes cuyos tumores eran IC2/3, seguido de aquellos que eran IC1/2/3 y por ultimo en la población por intención de tratamiento (esta incluye todos los pacientes randomizados independientemente de si han recibido o no el tratamiento de estudio). Para que el estudio fuera considerado positivo se requería la significación estadística en cada uno de los "escalones" previos para poder testar el siguiente (ver grafica explicativa debajo). Si el beneficio en SG con Atezolizumab fuera estadísticamente significativo en las tres poblaciones la hipótesis nula de no diferencias en SG seria rechazada y se pasaría al análisis de objetivos secundarios en el mismo orden (TRO y SLP). El análisis primario de eficacia se planeo cuando aproximadamente se observaran 152, 403 y 652 muertes en los grupos IC2/3, IC 1/2/3 e ITT respectivamente. Este numero de eventos para demostrar superioridad se calculo en base a un nivel de significación de dos colas de un 5%, una potencia de 94% en el análisis del subgrupo IC2/3 con una HR de 0.57 correspondiendo a una mejora en la SG de 7,5 a 13.2 meses. De igual forma, una potencia de 98% en el grupo IC1/2/3 con una HR de 0·68 que corresponde a una mejora en SG de 7.5 a 11 meses. En la población de ITT con una potencia de 97% y un HR de 0·74 que corresponde a una mejora en SG de 7,5 a 10,1 meses. Se estimo una randomizacion 1:1 con unas tasas de "drop out" de un 5% anuales.

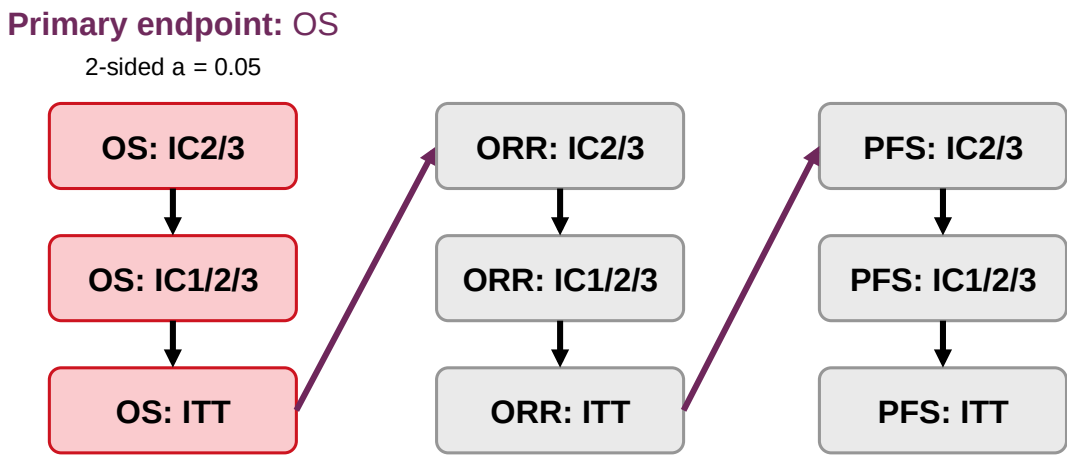


Figura 4.- Diseño estadístico jerarquizado que se empleo en IMvigor 211

Carga mutacional por tumor

Para llevar a cabo estudios correlativos se analizo la carga mutacional. La extracción del DNA tumoral y la preparación fueron llevadas a cabo por HistoGeneX N.V. (Antwerp, Belgium). La construcción de una biblioteca de secuenciación, la captura de la hibridación y la detección de alteraciones genómicas fueron llevadas a cabo por *Foundation Medicine*, Inc. (Cambridge, MA, USA). Adicionalmente, *Foundation Medicine* estimo la carga mutacional ("*Tumour mutation burden*" [TMB]) para cada muestra empleando un algoritmo que a partir de un análisis concreto extrapola al exoma completo o al genoma. A partir de estos resultados el TMB se clasifico en alto o bajo si estaban por encima o por debajo de la mediana respectivamente.

Características de los pacientes

Las características de los pacientes en estudio se resumen en la tabla que se expone a continuación.

Tabla 12. Características de los pacientes del Estudio IMvigor 211

	IC2/3 population		ITT population	
	Atezolizumab group (n=116)	Chemotherapy group (n=118)	Atezolizumab group (n=467)	Chemotherapy group (n=464)
Median age (years)	67 (43–88)	67 (36–84)	67 (33–88)	67 (31–84)
Sex				
Female	35 (30%)	23 (19%)	110 (24%)	103 (22%)
Male	81 (70%)	95 (81%)	357 (76%)	361 (78%)
Race				
White	86 (74%)	88 (75%)	335 (72%)	336 (72%)
Black or African American	0	1 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Asian	16 (14%)	12 (10%)	63 (13%)	55 (12%)
Multiracial	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
Unknown	14 (12%)	16 (14%)	68 (15%)	70 (15%)
Tobacco use				
Current	12/115 (10%)	18/118 (15%)	60/466 (13%)	60/462 (13%)
Former	68/115 (59%)	68/118 (58%)	266/466 (57%)	280/462 (61%)
Never	35/115 (30%)	32/118 (27%)	140/466 (30%)	122/462 (26%)
Primary tumour site				
Bladder	85 (73%)	88 (75%)	324 (69%)	338 (73%)
Urethra	2 (2%)	5 (4%)	9 (2%)	9 (2%)
Renal pelvis	13 (11%)	12 (10%)	66 (14%)	52 (11%)
Ureter	15 (13%)	11 (9%)	60 (13%)	58 (13%)
Other	1 (1%)	2 (2%)	8 (2%)	7 (2%)
Metastatic disease	99 (85%)	111 (94%)	425 (91%)	430 (93%)
Site of metastases				
Lymph node only	18 (16%)	27 (23%)	54 (12%)	66 (14%)
Visceral*	78 (67%)	82 (69%)	361 (77%)	355 (77%)
Liver	28 (24%)	30 (25%)	138 (30%)	130 (28%)
ECOG performance status				
0	61 (53%)	57 (48%)	218 (47%)	207 (45%)
1	55 (47%)	61 (52%)	249 (53%)	257 (55%)
Haemoglobin concentration <10 g/dL	17 (15%)	19 (16%)	65 (14%)	73 (16%)
Number of risk factors†				
0	44 (38%)	41 (35%)	145 (31%)	140 (30%)
1	50 (43%)	48 (41%)	214 (46%)	208 (45%)
2	16 (14%)	25 (21%)	86 (18%)	96 (21%)
3	6 (5%)	4 (3%)	22 (5%)	20 (4%)

(Table 1 continues on next page)

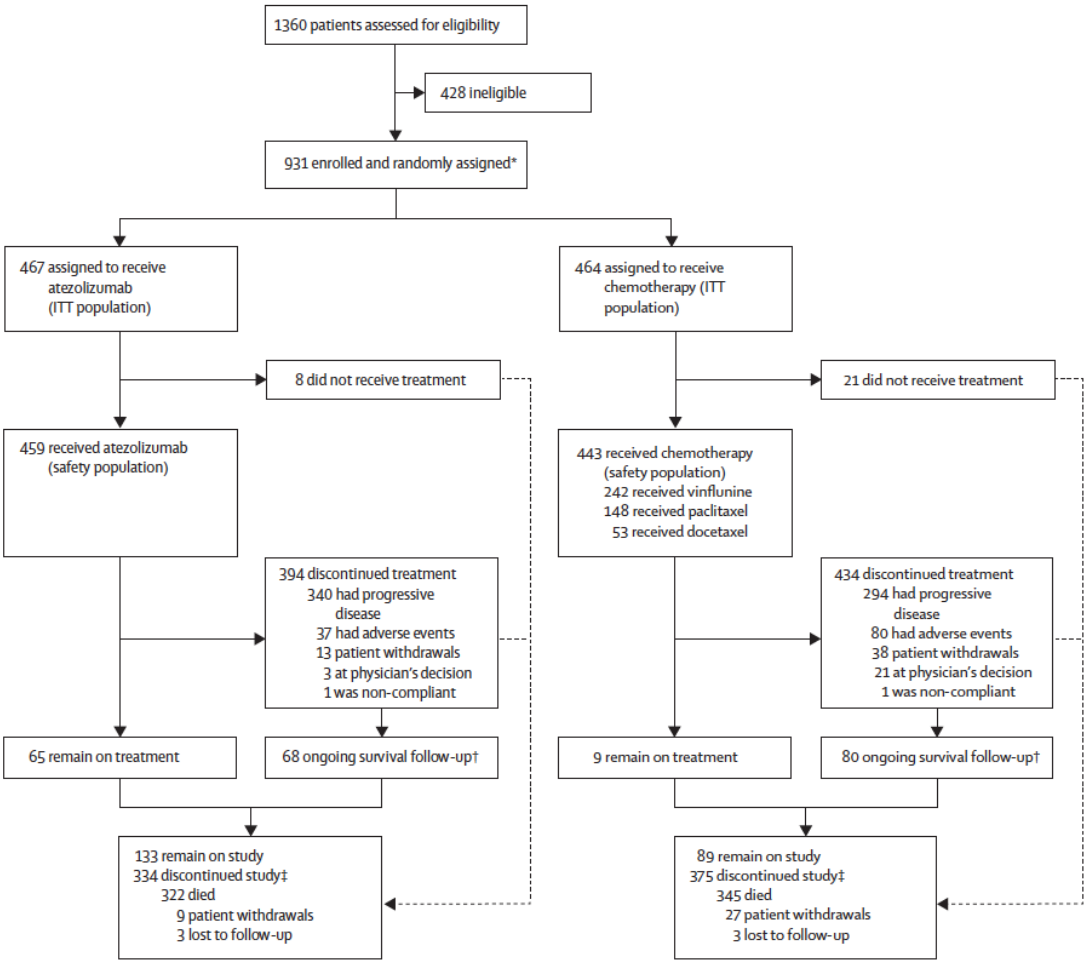
	IC2/3 population		ITT population	
	Atezolizumab group (n=116)	Chemotherapy group (n=118)	Atezolizumab group (n=467)	Chemotherapy group (n=464)
(Continued from previous page)				
Previous cystectomy	57 (49%)	58 (49%)	199 (43%)	200 (43%)
Time since previous chemotherapy <3 months	35 (30%)	43 (36%)	160 (34%)	160 (34%)
Number of previous systemic regimens in the metastatic setting				
0	43 (37%)	41 (35%)	131 (28%)	120 (26%)
1	54 (47%)	59 (50%)	249 (53%)	261 (56%)
2	18 (16%)	18 (15%)	79 (17%)	74 (16%)
≥3	1 (1%)	0	8 (2%)	9 (2%)‡
Previous systemic regimen setting				
Metastatic	73 (63%)	77 (65%)	336 (72%)	344 (74%)
Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy with progression within ≤12 months	37 (32%)	37 (31%)	117 (25%)	108 (23%)
Other§	6 (5%)	4 (3%)	14 (3%)	12 (3%)

Resultados de eficacia completos

931 pacientes de 198 centros fueron reclutados y randomizados en este estudio entre Enero 2015 y Febrero 2016 (ver figura explicativa mas abajo del flujo de pacientes). De estos, 712 (77%) procedían de Europa, 71 (8%) de Norteamérica , 132 (14%) de Asia-Pacifico y 16 (2%) de otras regiones. 467 pacientes fueron randomizados a Atezolizumab y 464 a quimioterapia. La población que recibió tratamiento incluyo a 459 pacientes en la rama de Atezolizumab, 443 en la rama de quimioterapia [242 Vinflunina; 211 Taxanos (paclitaxel, 148; docetaxel, 53]

El análisis de eficacia se realizo primero en la población IC/2/3. La mediana de SG en este grupo fue de 11,1 meses (IC 95% 8·6–15·5) para Atezolizumab Vs 10,6 meses (95% CI, 8·4–12·2) para el brazo de quimioterapia con un HR estratificado, 0·87; 95% CI, 0·63–1·21; p=0,41. (ver figura 6 mas abajo) Dados estos resultados negativos estadísticamente en el primer escalón y dado el diseño jerárquico estratificado, los análisis posteriores de otros objetivos se deben considerar exploratorios [ver diseño en figura 4].

Figura 5. Flow chart de los pacientes incluidos en IMvigor 211



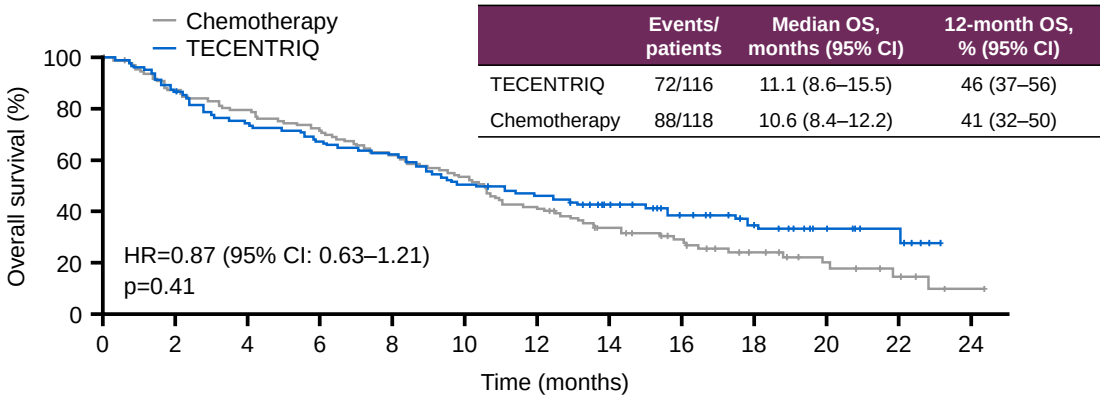


Figure 6. SG por ramas en la población IC 2/3 [Powles T et al. Lancet 2017]

Los análisis llevados a cabo en los otros subgrupos de pacientes mostraron diferencias numéricamente significativas si bien hay que entender la naturaleza exploratoria de estos análisis.

Así en los pacientes PD-L1 positivos incluyendo todas las intensidades (IC 1/2/3) la SG fue de 8,9 meses para Atezolizumab vs. 8,2 meses con quimioterapia(HR: 0,87, IC95%: 0,71, 1,05; p=0,14). (Figura 7)

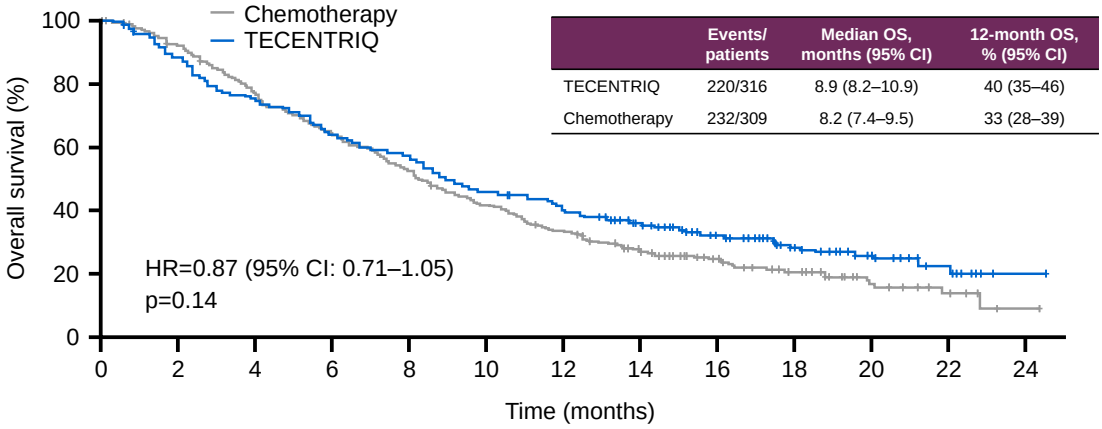
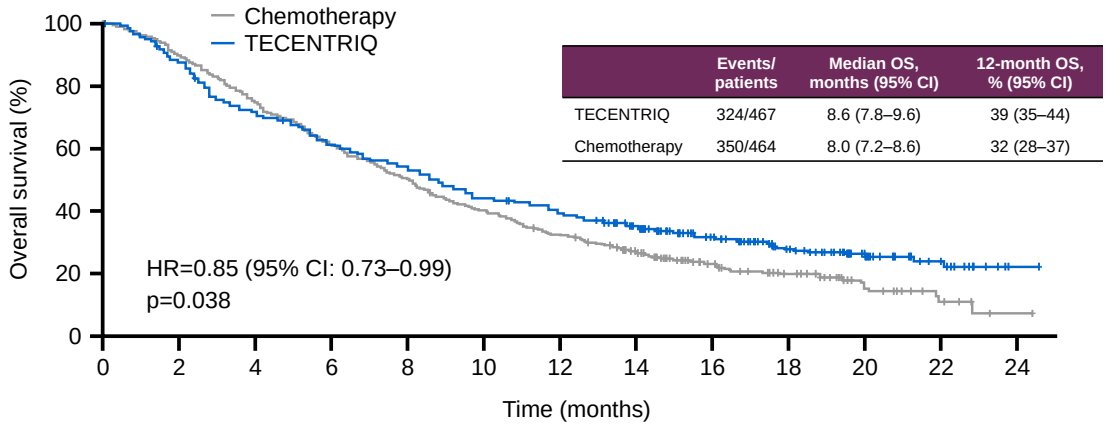


Figura 7. SG en pacientes PD-L1 + incluyendo todas intensidades (IC 1/2/3)

En la población por intención de tratamiento (ITT), de nuevo se observaron ciertas diferencias numéricas a favor del brazo experimental. La supervivencia fue de 8,6 meses vs. 8.0 (HR: 0,85, IC95%: 0,73, 0,99; p=0,038) respectivamente (Figura 8) . Cuando se analizo la SG de Atezolizumab frente a solo taxanos los resultados fueron significativamente superiores para la rama experimental (8.3 Vs 7.5 meses; HR = 0.73 (95% CI: 0.58, 0.92))



	Events/ patients	Median OS, months (95% CI)	12-month OS, % (95% CI)
TECENTRIQ	324/467	8.6 (7.8–9.6)	39 (35–44)
Chemotherapy	350/464	8.0 (7.2–8.6)	32 (28–37)

Figura 8. SG por ramas (Quimio Vs Atezolizumab) en pacientes ITT

Tasa de Respuestas objetivas

En relación a este objetivo exploratorio, no se observaron diferencias notables en términos de TRO entre las diferentes ramas de tratamiento. (Tabla 13) Si es destacable la diferencia en la duración de las respuestas. 16 de 26 pacientes (61,5%) que presentaron una respuesta en el brazo de Atezolizumab la mantenían frente a solo 5 de 25 (20%) en el caso de los pacientes tratados con quimioterapia. La DOR fue de 16 meses para Atezolizumab frente a 8,3 para quimioterapia en los pacientes altos expresores de PD-L1 en TILs (IC 2/3). La magnitud de estas diferencias curiosamente resulta muy superior en la población de ITT con 21,7 frente a 7,4 meses (Tabla 13).

Con independencia de los niveles de PD-L1, se observaron respuestas completas en todos los subgrupos: 3.5% en la población general, 3% en los pacientes sin expresión de PD-L1, 4% en los positivos y 7% en la población con niveles altos de PD-L1. [Tabla 13]

	IC2/3 population		ITT population	
	Atezolizumab group (n=116)	Chemotherapy group (n=118)	Atezolizumab group (n=467)	Chemotherapy group (n=464)
Progression-free survival				
Patients with event (%)*	93 (80%)	105 (89%)	407 (87%)	410 (88%)
Median (months; 95% CI)	2·4 (2·1–4·2)	4·2 (3·7–5·0)	2·1 (2·1–2·2)	4·0 (3·4–4·2)
Objective response†				
Number of evaluable patients	113	116	462	461
Number of patients with response (%, 95% CI)	26 (23·0%, 15·6–31·9)	25 (21·6%, 14·5–30·2)	62 (13·4%, 10·5–16·9)	62 (13·4%, 10·5–16·9)
Best overall response†				
Complete response	8 (7%)	8 (7%)	16 (3%)	16 (3%)
Partial response	18 (16%)	17 (15%)	46 (10%)	46 (10%)
Stable disease	23 (20%)	37 (32%)	92 (20%)	162 (35%)
Progressive disease	47 (42%)	30 (26%)	240 (52%)	150 (32%)
Missing or unevaluable	17 (15%)	24 (21%)	68 (15%)	87 (19%)
Duration of response†				
Patients with event (%)*	10/26 (38%)	20/25 (80%)	23/62 (37%)	49/62 (79%)
Median (months; 95% CI)	15·9 (10·4–NE)	8·3 (5·6–13·2)	21·7 (13·0–21·7)	7·4 (6·1–10·3)

Tabla 13. SLP, TRO, y DOR por subgrupos [Powles T et al. Lancet 2017]

En relación la SLP esta fue superior para el brazo de quimioterapia (4,2 vs 2,4) como ha sido habitual en otros estudios de inmunoterapia previos. (Figura 8)

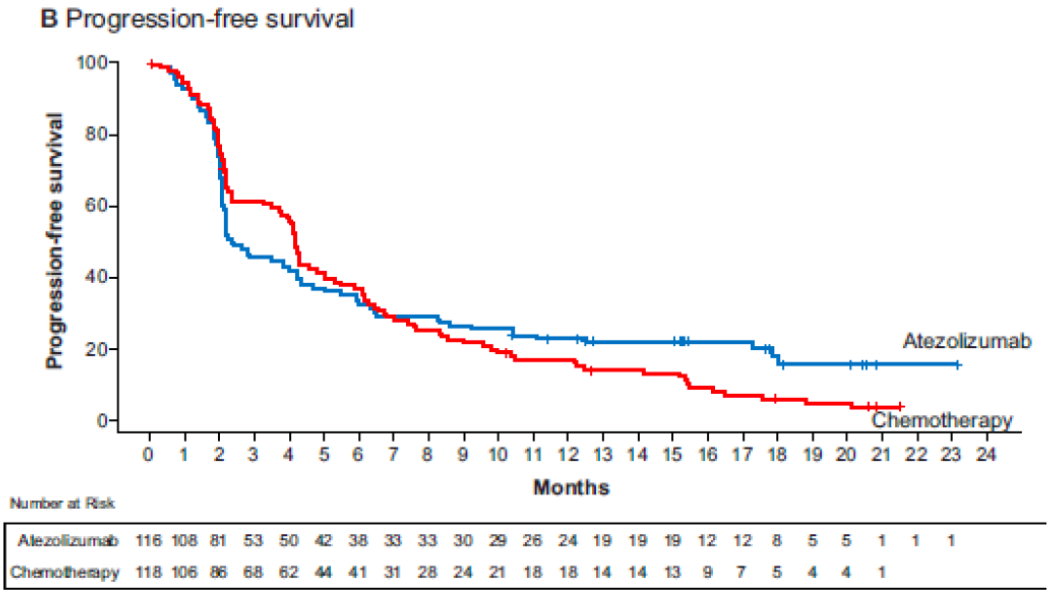


Figura 8. SLP por ramas en IMvigor 211. [Powles T et al. Lancet 2017]

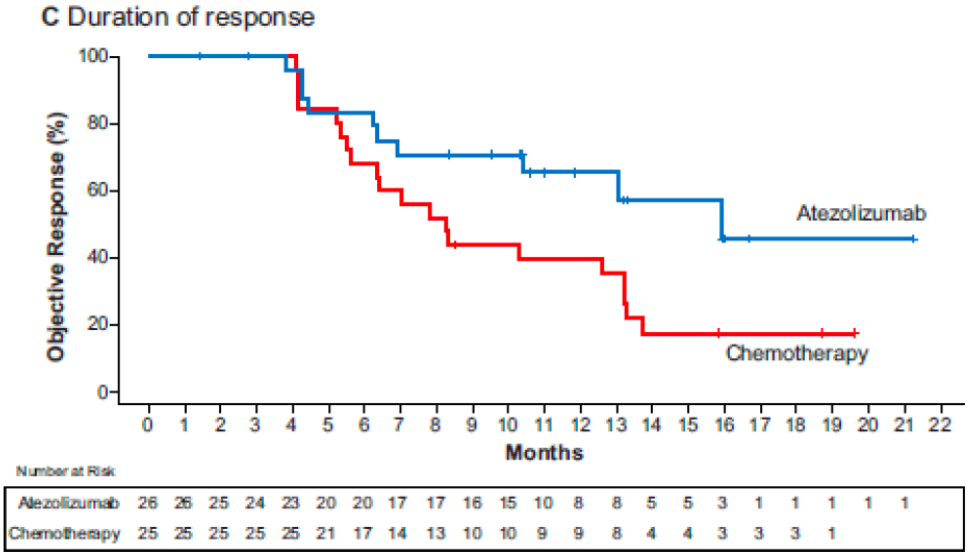


Figura 9. DOR por ramas IMvigor 211 [Powles et al Lancet 2017]

Seguridad

Comparativamente con la quimioterapia, Atezolizumab confirmó su perfil de toxicidad más favorable con un 75% de AEs de cualquier grado relacionados con el tratamiento experimental vs. 88% con quimioterapia. Adicionalmente

Atezolizumab se asocio con un menor porcentaje de AEs grado 3/4, [en la población ITT 20% vs. 42%,; en IC2/3 22.8% vs 34.8%] y un 3% de interrupciones definitivas por toxicidad con Atezolizumab frente al 14% con quimioterapia. La figura 10 ilustra los porcentajes de AEs globales y aquellos G3-4 en ambas ramas. Las tablas 14 y 15 muestran los AEs en detalle.

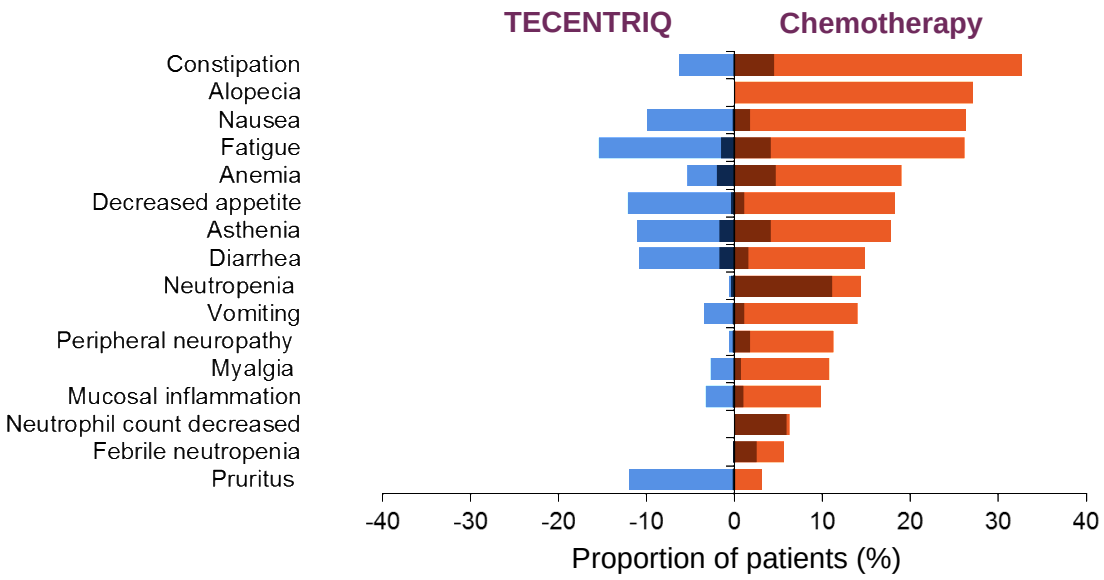


Figura 10. Toxicidad por rama [los colores oscuros indican G3-4]

Tabla 14. AEs en el estudio IMvigor 211 en IC2/3 y en ITT. Global y G3-4[Powles T et al. Lancet 2017]

	IC2/3 population		ITT population	
	Atezolizumab group (n=114)	Chemotherapy group (n=112)	Atezolizumab group (n=459)	Chemotherapy group (n=443)
Most common treatment-related adverse events of any grade*				
All	85 (75%)	99 (88%)	319 (69%)	395 (89%)
Fatigue	18 (16%)	27 (24%)	71 (15%)	116 (26%)
Pruritus	14 (12%)	3 (3%)	55 (12%)	14 (3%)
Asthenia	14 (12%)	23 (21%)	51 (11%)	79 (18%)
Rash	13 (11%)	7 (6%)	40 (9%)	21 (5%)
Pyrexia	12 (11%)	4 (4%)	40 (9%)	25 (6%)
Decreased appetite	11 (10%)	20 (18%)	56 (12%)	81 (18%)
Diarrhoea	11 (10%)	15 (13%)	50 (11%)	66 (15%)
Nausea	9 (8%)	25 (22%)	46 (10%)	117 (26%)
Dyspnoea	9 (8%)	3 (3%)	18 (4%)	19 (4%)
Anaemia	8 (7%)	18 (16%)	25 (5%)	84 (19%)
Constipation	5 (4%)	44 (39%)	29 (6%)	145 (33%)
Vomiting	5 (4%)	17 (15%)	16 (3%)	62 (14%)
Abdominal pain	5 (4%)	8 (7%)	9 (2%)	34 (8%)
Arthralgia	4 (4%)	13 (12%)	17 (4%)	40 (9%)
Myalgia	4 (4%)	9 (8%)	13 (3%)	48 (11%)
Neutropenia	3 (3%)	13 (12%)	3 (1%)	64 (14%)
Mucosal inflammation	3 (3%)	9 (8%)	15 (3%)	44 (10%)
Peripheral neuropathy	2 (2%)	15 (13%)	3 (1%)	50 (11%)
Dysgeusia	2 (2%)	7 (6%)	6 (1%)	22 (5%)
Paraesthesia	1 (1%)	6 (5%)	7 (2%)	25 (6%)
Decreased weight	1 (1%)	5 (4%)	12 (3%)	26 (6%)
Alopecia	0	33 (29%)	0	120 (27%)
Peripheral sensory neuropathy	0	11 (10%)	3 (1%)	39 (9%)
Stomatitis	0	9 (8%)	10 (2%)	33 (7%)
Decreased neutrophil count	0	8 (7%)	0	28 (6%)
Febrile neutropenia	0	5 (4%)	1 (<1%)	25 (6%)
Grade 3 or 4 treatment-related adverse events†				
Fatigue	4 (4%)	2 (2%)	7 (2%)	18 (4%)
Anaemia	3 (3%)	3 (3%)	9 (2%)	21 (5%)
Neutropaenia	2 (2%)	9 (8%)	2 (<1%)	49 (11%)
Peripheral neuropathy	1 (1%)	3 (3%)	1 (<1%%)	8 (2%)
Asthenia	1 (1%)	2 (2%)	8 (2%)	18 (4%)
Neutrophil count decreased	0	7 (6%)	0	26 (6%)
Febrile neutropenia	0	5 (4%)	1 (<1%)	25 (6%)
Constipation	0	4 (4%)	0	20 (5%)
Peripheral sensory neuropathy	0	3 (3%)	0	6 (1%)
Ileus	0	3 (3%)	0	4 (1%)
White blood cell count decreased	0	2 (2%)	0	11 (2%)

Estudios exploratorios de biomarcadores

Estudios exploratorios de biomarcadores en el estudio IMvigor 211 evaluaron el papel del TMB solo o en combinación con la expresión de PD-L1. Aquellos pacientes con un alto TMB (superior a la mediana) y una alta expresión de PD-L1 obtuvieron el máximo beneficio cuando se les comparo con quimioterapia (SG mediana de 17,8 meses con Atezolizumab Vs 10,6 meses con quimioterapia; [HR, 0·50; 95% CI, 0·29–0·86]).

Mas recientemente se han presentado en ASCO GU 2018 los resultados mas completos del análisis de biomarcadores de este estudio. En este se confirma que la presencia de una alta TMB, una determinada firma genética (tG3 signature; IFNG, CXCL9 y CD274) puede preseleccionar mejor a los potenciales respondedores. Probablemente es necesaria la combinación de varios de estos biomarcadores para poder preseleccionar de una forma eficiente a los pacientes con mayor probabilidad de beneficio de estas terapias. [Powles T et al. ASCO GU 2018]

Calidad de vida

Los estudios de calidad de vida en base a lo referido por los pacientes durante el curso del estudio *("patient reported outcomes")* empleando el cuestionario EORTC QLQ-C30 en sus aspectos de *global health status*, physical functioning y *fatigue* pusieron de manifiesto un discreto leve deterioro inicial con una pronta vuelta a la normalidad para Atezolizumab que mostro de forma consistente un beneficio en "global health" frente a quimioterapia. Algo similar ocurrió con el ítem fatiga (*fatigue*). [Ver figura 11]

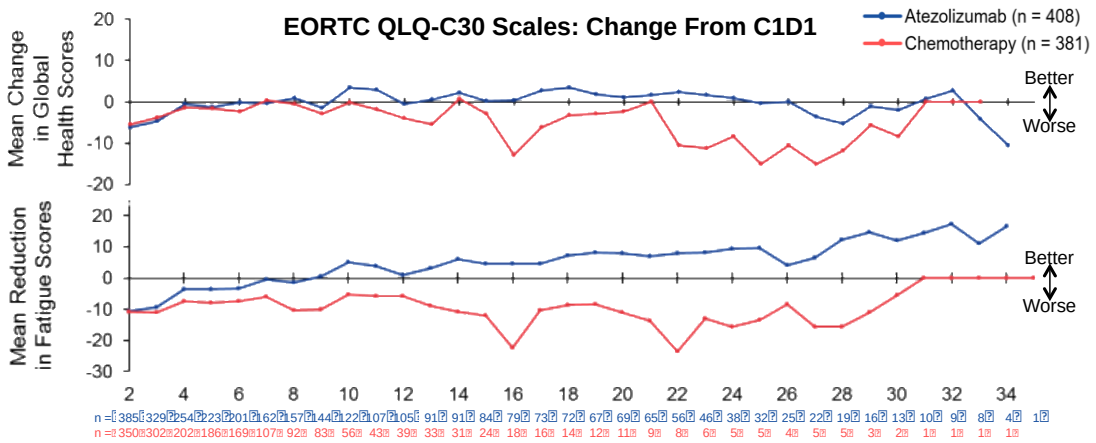


Figura 11. PROs en estudio IMVIGOR 211 . Arriba “Global Health Scores”, abajo “fatigue scores”. Valores por encima del valor cero indican mejor y por debajo peor. [Powles T et al 2017]

Conclusiones del estudio fase III

Atezolizumab falla en satisfacer la hipótesis principal del estudio y no es capaz de mejorar significativamente la supervivencia frente al brazo de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con CU avanzado con alta expresión de PD-L1 en TILs. Por tanto metodológicamente debe considerarse un ensayo negativo.

Sin embargo es cierto que hay una serie de hechos a tener en consideración en relación a la actividad de este fármaco en el estudio referido: 1) El numero de pacientes vivos y aun en tratamiento es netamente superior en la rama de Atezolizumab; 2) Se observan mejoras en SG y DOR para Atezolizumab frente a quimioterapia en el análisis de ITT; 3) Aquellos pacientes que responden a inmunoterapia tienden a mantener la respuesta en un % elevado; 4) Los datos de eficacia muestran una consistencia en relación a los observados en los estudios fase I-II previamente presentados. 5) El perfil de seguridad es favorable a Atezolizumab. Destaca así mismo el “outperformance” de la rama control con quimioterapia en especial con vinflunina, muy superior a los datos históricos.

En relación a la selección de pacientes los recientes resultados comunicados de biomarcadores nos hacen pensar que en el futuro próximo se podrá establecer una selección de pacientes cuya probabilidad de éxito al tratamiento con Atezolizumab sea elevada, si bien esto precisa de un testado prospectivo para poder ser validado adecuadamente.

Resumen de la evidencia de Atezolizumab en carcinoma urotelial avanzado

Los datos previamente presentados vienen a refrendar la actividad de Atezolizumab en **dos contextos clínicos bien diferenciados:**

- Por una parte el paciente con *carcinoma urotelial avanzado no previamente tratado y no apto para ser tratado con combinaciones basadas en platino* (**Paciente UNFIT).** El estudio IMvigor 210 cohorte1 muestra datos consistentes en esta población con claro impacto en SG.
- Adicionalmente los datos de los estudios Fase I, II y III presentados vienen a sugerir que Atezolizumab tiene también actividad relevante en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que han progresado tras haber recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platinos. (**Paciente segunda línea o ulterior**)

  Sin embargo, a pesar de la solidez y consistencia de los datos a lo largo de las distintas fases, hay que reseñar que Atezolizumab en el estudio fase III mostro mejoría en SG frente a quimioterapia en el análisis de ITT pero no en la subpoblación de alta expresión de PD-L1 como se había pre-definido en el diseño jerarquizado.

4.3.1.2. Informes de las agencias evaluadoras

- El día 21 de Septiembre de 2017 se publica el informe EPAR de la EMA [accesible en : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004143/WC500235781.pdf]

- NICE (*National Institute for Care of Excellence)*

El 6 de Diciembre de 2017 NICE emitió una recomendación a favor del uso de Atezolizumab (Tecentriq) para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado no elegibles para tratamiento con cisplatino (Pacientes Unfit) [https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/chapter/1-Recommendations]

4.4. **Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación**

En la misma indicación que Atezolizumab nos encontramos con otra serie de fármacos que tienen bien la aprobación o bien una opinión positiva de las entidades regulatorias Europeas y/o Americanas.

Estos incluyen a un quimioterápico como es la Vinflunina (que tiene aprobación por la EMA [no por FDA] en esta indicación desde el año 2009) y que esta accesible en España y otros 4 inmunoterápicos [Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab y Durvalumab] que han recibido opiniones favorable o aprobaciones por FDA y/o EMA en los meses recientes en este contexto.

De todos ellos los únicos dos fármacos que cuentan con ensayo fase III randomizado son la Vinflunina y el Pembrolizumab y será sobre los que se efectúe este ejercicio comparativo en mayor detalle.

Vinflunina

La Vinflunina es un alcaloide de la vinca inhibidor del microtúbulo cuya actividad fue testada en pacientes con CVm que habían progresado a tratamiento previo basado en cisplatino en un ensayo Fase III randomizado frente al mejor tratamiento de soporte. [16]

El estudio se diseño para comparar la SG entre pacientes recibiendo Vinflunina junto con el mejor tratamiento de soporte frente al mejor tratamiento de soporte. Trescientos setenta pacientes fueron randomizados a cada una de las dos ramas en una proporción 2:1. Así, 253 recibieron Vinflunina a dosis de 280 o 320 mg/m2 y 117 el mejor tratamiento de soporte. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 16.

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics

Patient Demographics and Clinical Characteristics	VFL + BSC (n = 253)		BSC (n = 117)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
All treated patients*	248	98.0	117	100
Eligible population†	249	98.4	108	92.3
Age, years				
< 65	135	53.4	60	51.3
≥ 65	118	46.6	57	48.7
ECOG PS				
0	72	28.5	45	38.5
1	181	71.5	72	61.5
Creatinine clearance in the treated population, mL/min				
> 60	134	54.0	69	59.0
40-60	104	41.9	41	35.0
< 40	10	4.0	4	3.4
Missing	0	0	3	2.6
No. of organs involved				
1	62	24.5	31	26.5
2	87	34.4	39	33.3
≥ 3	104	41.4	47	40.2
Visceral involvement	187	73.9	87	74.4
Patients experiencing relapse or progression within 6 months after the prior chemotherapy‡		82.4		86.1
Prior pelvic/abdominal irradiation		22.5		22.2
Prior therapy with platinum-based regimen				
Cisplatin and no other platinum	164	64.8	85	72.6
Carboplatin and no other platinum	75	29.6	23	19.7
Other platinum combination	14	5.6	9	7.7

Abbreviations: VFL, vinflunine; BSC, best supportive care; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.
*Used for safety analysis.
†Excludes patients presenting at baseline with one or more of four significant protocol deviations (> one previous chemotherapy regimen, no locally advanced or metastatic histologically proven transitional cell carcinoma of urothelial tract at study entry, no progression after first-line platinum-containing chemotherapy for advanced disease, and patients having received a neoadjuvant or adjuvant chemotherapy).
‡Percentages based on 250 patients in the BSC + VFL arm and 108 patients in the BSC arm.

Tabla 16. Características basales de los pacientes estudio Fase III Vinflunina [Bellmunt J et al. JCO 2009]

Ambos brazos estaban bien balanceados en general salvo una leve desproporción en relación al número de pacientes con PS superior a 1 que era superior en la rama de mejor tratamiento de soporte.

La toxicidad grado 3-4 mas destacable en la rama de Vinflunina fue la neutropenia (50%), la neutropenia febril (6%), anemia (19%), fatiga (19%), y estreñimiento (16%). La siguiente tabla ilustra los EAs mas comunes observados en ambas cohortes de pacientes.

Table 4. Most Common Treatment-Related Adverse Events and Hematologic Abnormalities

	VFL + BSC*				BSC			
	Overall Incidence		Grade 3 or 4		Overall Incidence		Grade 3 or 4	
Adverse Event	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Fatigue/asthenia	124	50.0	48	19.3	71	60.7	21	17.9
Nausea	97	39.1	6	2.4	25	21.4	1	0.9
Vomiting	72	29.0	7	2.8	17	14.5	0	0
Stomatitis/mucositis	71	28.6	4	1.6	2	1.7	0	0
Abdominal pain	39	15.7	10	4.0	21	17.9	7	6.0
Constipation	118	47.6	40	16.1	29	24.8	1	0.9
Myalgia	40	16.1	8	3.2	8	6.8	0	0
Neuropathy sensory	30	12.1	3	1.2	13	11.1	0	0
Alopecia	72	29.0	0	0	2	1.7	0	0
Infusion/injection site reaction	68	27.4	1	0.4	0	0	0	0
Anemia	229	93.1	47	19.1	68	61.3	9	8.1
Neutropenia	190	77.2	123	50.0	3	2.7	1	0.9
Thrombocytopenia	126	51.2	14	5.7	18	16.2	1	0.9
Febrile neutropenia	15	6.0	15	6.0	0	0	0	0

Abbreviations: VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.
*One pancytopenia drug-related death.

Tabla: EAs mas frecuentes en ambas ramas del estudio de VFL

En la población por intención de tratamiento se logro una ventaja de 2 meses en la mediana de supervivencia (6.9 para Vinflunina Vs 4.6 para brazo control) pero no resulto estadísticamente significativa (HR= 0.88; 95% CI, 0.69-1.12;P= 0.287). Al ajustar por factores pronósticos en un análisis multivariado de Cox se aprecio un efecto favorable de Vinflunina en SG (p=0,036) reduciendo el riesgo de muerte en un 23% (HR= 0.77; 95% CI, 0.61-0.98). Cuando el objetivo primario se analizo en la población elegible por protocolo (n=357) la mediana de SG fue superior en el brazo de Vinflunina (6.9 Vs 4.3) y con significación estadística (P= 0.040). Ver figura 11.

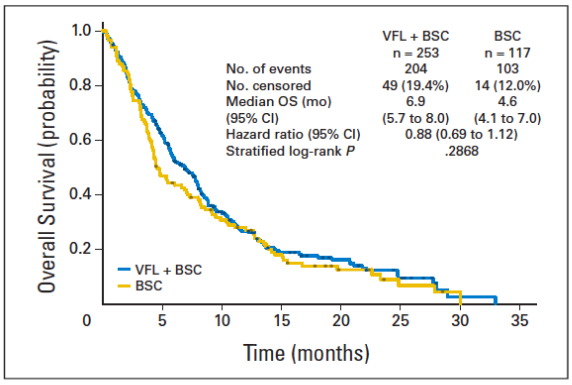


Fig 2. Overall survival (OS) in the intent-to-treat population (n = 370). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

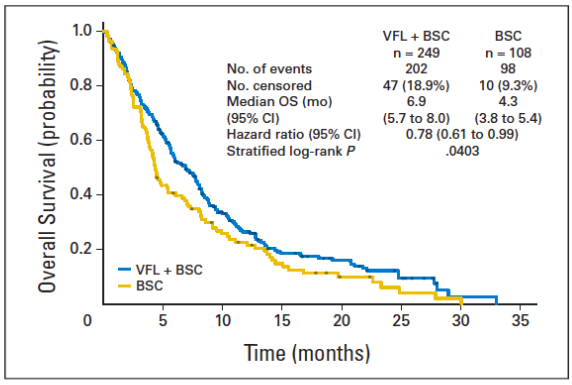


Fig 3. Overall survival (OS) in the eligible population (n = 357; 96.5% of intent-to-treat population). VFL, vinflunine; BSC, best supportive care.

Figura 11. Supervivencia global en Estudio Fase III Vinflunina [por ITT y en población elegible]

Adicionalmente las TRO, las tasas de control de la enfermedad (DCR) y la SLP resultaron estadísticamente significativas a favor de Vinflunina (TRO: 8.6% Vs 0%,P=0.006, DCR [SD+PR]: 41.1% v 24.8%, P= 0.002 y SLP: 3.0 v 1.5 meses P=0.001 HR= 0.68; 95% CI, 0.54 to 0.86).

Vinflunina por tanto mostro unos niveles de actividad discretos con unas tasas de respuesta inferiores al 10% y SLP entorno a los tres meses y una SG rozando los 7 meses. Resultados moderados en una población difícil. Como dato de interés, el análisis de la población tratada con Vinflunina permitió el establecimiento ulterior de unos criterios pronósticos [Criterios de Bellmunt] que clasifican a los pacientes en diferentes grupos en función de los valores de hemoglobina, la presencia de metástasis hepáticas y el performance status y estratifican de forma clara el beneficio esperable tras tratamiento con quimioterapia en estos casos.

En base a estos resultados Vinflunina recibió la aprobación por EMA (que no por FDA) y su uso se implanto en algunos países. A lo largo de estos años el manejo del fármaco ha mejorado notablemente y algunos reportes provenientes del análisis de “real world data” revelan datos de eficacia superiores a los “históricamente referidos” que pudieran tener que ver fundamentalmente con una mejor selección de los pacientes. [23] Recientemente se ha testado además el valor de este fármaco en un estudio de mantenimiento en CVm previamente tratado demostrando beneficio en SLP aunque sin beneficio confirmado en SG. [24]

Pembrolizumab

Pembrolizumab [Keytruda®] es un inhibidor de PD-1 cuya actividad ha sido testada en cáncer urotelial en distintos contextos dentro de la serie de estudios denominados KEYNOTE. Estos han evaluado la actividad de este fármaco tanto en el escenario de pacientes en progresión tras tratamiento previo (KEYNOTE 045) como en aquellos pacientes con carcinoma urotelial avanzado considerados no aptos para tratamiento con cisplatino (KEYNOTE 052).

Estudio KEYNOTE-045

El **estudio KEYNOTE-045** es un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado, que compara la eficacia y seguridad de Pembrolizumab [Keytruda®] con la quimioterapia de elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en pacientes con *carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino*. Aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia como tratamiento neoadyuvante/adyuvante mostrando recidiva/progresión ≤12 meses después de haber completado el tratamiento también eran elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab [Keytruda®] o la quimioterapia de elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina), y se estratificaron en función de la escala de estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 ó 1 vs. 2), la presencia de metástasis hepáticas (sí vs. no), la concentración de hemoglobina (<10 g/dl vs. ≥10 g/dl) y el tiempo transcurrido desde la última quimioterapia.

Los objetivos co-primarios del estudio fueron la SG y SLP evaluadas tanto en la población total del estudio como en la población de pacientes que tuvieron un CPS de PD-L1 (porcentaje de células tumorales y células inmunes infiltrantes del tumor que expresan PD-L1 con respecto al número total de células tumorales) igual o superior a 10.

542 pacientes fueron aleatorizados, siendo 266 pacientes tratados con Pembrolizumab [Keytruda®] y 255 con quimioterapia [84 con docetaxel, 84 con paclitaxel y 87 con vinflunina]. El tratamiento se continuo hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, si bien se permitía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico según el investigador. La duración máxima del tratamiento se estimo en 24 meses. El "cross-over" no estaba contemplado.

Table 1. Demographic and Disease Characteristics at Baseline in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Pembrolizumab Group (N=270)	Chemotherapy Group (N=272)
Age — yr		
Median	67	65
Range	29–88	26–84
Male sex — no. (%)	200 (74.1)	202 (74.3)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	119 (44.1)	106 (39.0)
1	143 (53.0)	158 (58.1)
2	2 (0.7)	4 (1.5)
Missing data	6 (2.2)	4 (1.5)
Current or former smoker — no./total no. (%)	165/269 (61.3)	186/269 (69.1)
Pure transitional-cell features in histologic testing — no./total no. (%)	186/270 (68.9)	197/270 (73.0)
Tumor PD-L1 combined positive score ≥10% — no./total no. (%)‡	74/260 (28.5)	90/266 (33.8)
Site of primary tumor in bladder or urethra — no./total no. (%)	232/270 (85.9)	234/271 (86.3)
Visceral disease — no./total no. (%)	240/269 (89.2)	233/271 (86.0)
Liver metastases — no./total no. (%)	91/270 (33.7)	95/271 (35.1)
Hemoglobin concentration <10 g/dl — no./total no. (%)	43/262 (16.4)	44/267 (16.5)
No. of risk factors — no. (%)§		
0	54 (20.0)	44 (16.2)
1	96 (35.6)	97 (35.7)
2	66 (24.4)	80 (29.4)
3 or 4	45 (16.7)	45 (16.5)
Missing data	9 (3.3)	6 (2.2)
Completion or discontinuation of most recent therapy <3 mo previously — no./total no. (%)	103/269 (38.3)	104/271 (38.4)

Tabla 17. Características basales de los pacientes del KEYNOTE-045

La SG fue significativamente superior en la población ITT para el grupo de Pembrolizumab [Keytruda®] [10,3 meses (IC 95%, 8,0 a 11,8)] en comparación con el de quimioterapia [7,4 meses (IC 95%, 6,1 a 8,3)] con un HR de 0,73; IC 95%, 0,59 a 0,91; p=0,002 (Figura 12). La tasa de SG estimada a 12 meses fue de 43,9% (IC 95%, 37,8 a 49,9) en el brazo de pembrolizumab y de 30,7% (IC 95%, 25,0 a 36,7) en el de quimioterapia. Cuando esto se analizo sobre la población con una alta expresión de PD-L1

(>10% en CPI), Pembrolizumab también supero a la quimioterapia pero sin embargo en ambas ramas los resultados fueron peores *sugiriendo un valor pronostico negativo per se a la alta expresión de PD-L1*. Así la mediana de SG fue 8,0 meses (IC 95%, 5,0 a 12,3) en el brazo de pembrolizumab frente a 5,2 meses (IC 95%, 4,0 a 7,4) en el brazo de quimioterapia. En relación a la SLP, la mediana fue 2,1 meses (IC 95%, 2,0 a 2,2) y 3,3 meses (IC 95%, 2,3 a 3,5) para Pembrolizumab y quimioterapia respectivamente. La tasa de SLP estimada a 12 meses fue de 16,8% (IC 95%, 12,3 a 22,0) en el brazo de pembrolizumab y 6,2% (IC 95%, 3,3 a 10,2) en el de quimioterapia. Tampoco se observaron diferencias significativas en SLP entre las ramas de estudio en la población con un CPS de PD-L1 tumoral ≥10 (HR 0,89; IC 95%, 0,61 a 1,28; p=0,24). [Figura 13]

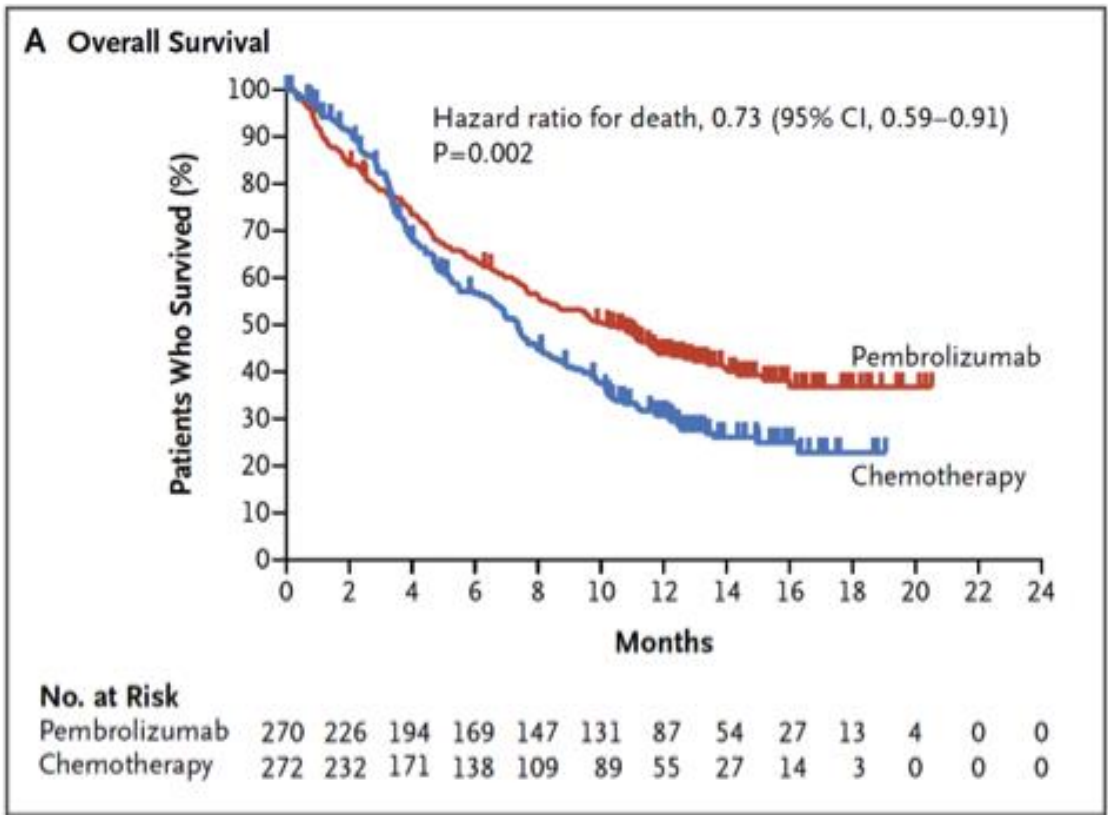


Figura 12. SG en los brazos de Pembrolizumab y quimioterapia [Estudio KEY-NOTE 045]

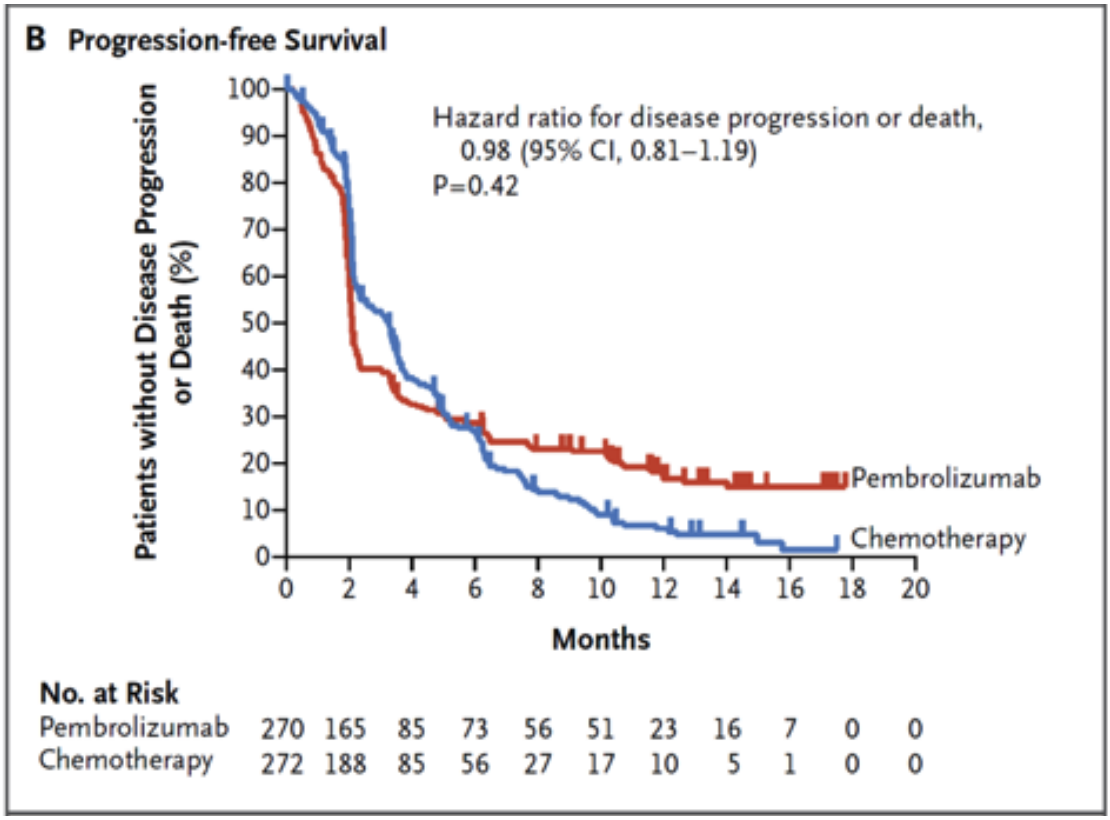


Figura 13. SLP en el estudio KEY-NOTE 045

Tasas de respuesta

Las TRO favorecieron en el estudio KEYNOTE 045 a Pembrolizumab frente a quimioterapia: 21,1%; [IC 95%, 16,4 a 26,5] 11,4%; [IC 95%, 7,9 a 15,8] (p=0,001). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses en ambos grupos. Mas de dos tercios de los pacientes que respondieron a Pembrolizumab (72%) continuaban en respuesta mientras que esto solo sucedía en el 35% de los que habían respondido a quimioterapia.

Seguridad

El perfil de seguridad de Pembrolizumab fue superior al del brazo de quimioterapia tanto en EAs como en PROs. Los EAs de todos los grados relacionados con el tratamiento del estudio ocurrieron en un 60,9% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab frente al 90,2% de pacientes en el brazo de quimioterapia. Esto ocurrió también con los EAs grado 3-5 (15,0% Vs 49,4) y con las tasas de discontinuación del tratamiento por EAs (5,6% frente a 11,0%). (Ver tabla 18)

Table 2. Adverse Events in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Group (N=266)		Chemotherapy Group (N=255)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	number of patients (percent)			
Treatment-related event†				
Any event	162 (60.9)	40 (15.0)	230 (90.2)	126 (49.4)
Event leading to discontinuation of treatment	15 (5.6)	12 (4.5)	28 (11.0)	16 (6.3)
Event leading to death	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.6)	4 (1.6)
Event occurring in ≥10% of patients in either group‡				
Pruritus	52 (19.5)	0	7 (2.7)	1 (0.4)
Fatigue	37 (13.9)	3 (1.1)	71 (27.8)	11 (4.3)
Nausea	29 (10.9)	1 (0.4)	62 (24.3)	4 (1.6)
Diarrhea	24 (9.0)	3 (1.1)	33 (12.9)	2 (0.8)
Decreased appetite	23 (8.6)	0	41 (16.1)	3 (1.2)
Asthenia	15 (5.6)	1 (0.4)	36 (14.1)	7 (2.7)
Anemia	9 (3.4)	2 (0.8)	63 (24.7)	20 (7.8)
Constipation	6 (2.3)	0	52 (20.4)	8 (3.1)
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.8)	0	28 (11.0)	5 (2.0)
Neutrophil count decreased	1 (0.4)	1 (0.4)	36 (14.1)	31 (12.2)
Peripheral neuropathy	1 (0.4)	0	27 (10.6)	2 (0.8)
Neutropenia	0	0	39 (15.3)	34 (13.3)
Alopecia	0	0	96 (37.6)	2 (0.8)
Event of interest§				
Any event	45 (16.9)	12 (4.5)	19 (7.5)	4 (1.6)
Hypothyroidism	17 (6.4)	0	3 (1.2)	0
Hyperthyroidism	10 (3.8)	0	1 (0.4)	0
Pneumonitis	11 (4.1)	6 (2.3)	1 (0.4)	0
Colitis	6 (2.3)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Infusion reaction	2 (0.8)	0	10 (3.9)	0
Nephritis	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Severe skin reaction	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
Thyroiditis	2 (0.8)	0	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Myositis	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

Tabla 18. Efectos adversos más comunes en Estudio KEYNOTE-045

Estos datos inicialmente publicados en NEJM por Bellmunt y cols han sido posteriormente actualizados en ASCO y ESMO 2017 confirmando las tendencias referidas. [24] Más recientemente Bellmunt y cols han presentado en ASCO GU 2018 una actualización de los datos con un seguimiento de casi 28 meses. Se confirma un beneficio en la SG para el brazo de Pembrolizumab [Keytruda®] con 10.3 meses Vs 7.3 para la quimioterapia con un HR 0.70 y una "p" estadísticamente significativa. Igualmente las tasas de supervivencia a los 12 y 24 meses para la rama de Pembrolizumab son respectivamente de 44% y 27% frente a 29.8 y 14.3% para la quimioterapia. Las tasas de respuesta se mantienen a favor de Pembrolizumab 21% vs 11%, no habiéndose alcanzado la mediana de la duración de la respuesta en la rama experimental.

Estudio KEYNOTE-052

Otro contexto en el que se ha evaluado Pembrolizumab ha sido en pacientes con carcinoma urotelial avanzado no previamente tratado y que se consideran "unfit" para recibir combinaciones basadas en cisplatino. Esta es esencialmente la población que se incluye en el ensayo KEYNOTE-052.

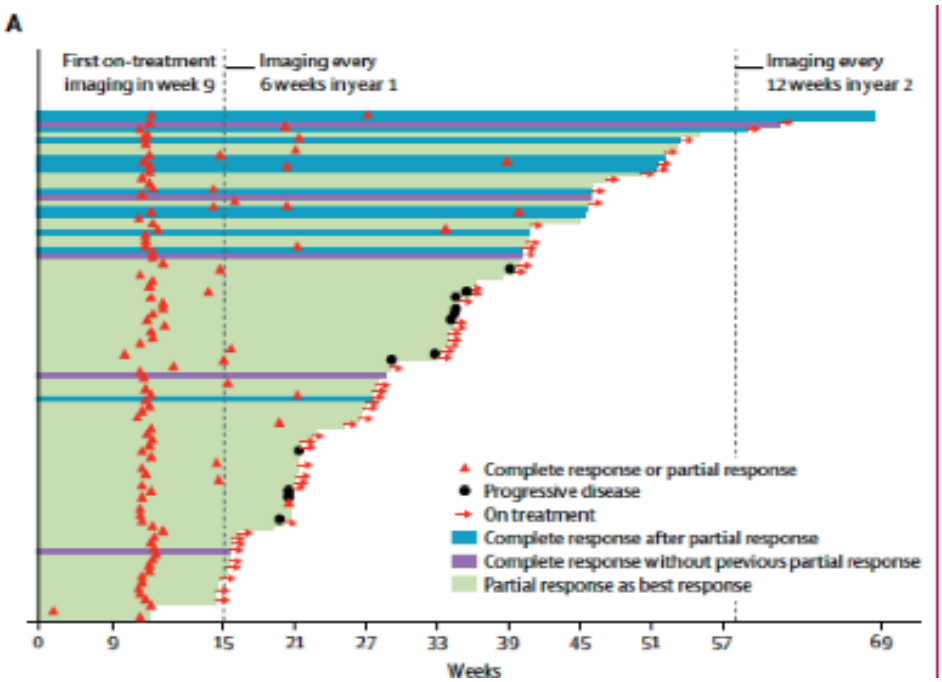
Se trata de un estudio multicéntrico, de un solo brazo y fase II. 370 pacientes de 91 instituciones académicas en 20 países fueron incluidos y recibieron Pembrolizumab 200mg cada 3 semanas. (ver tabla con características basales)

	Patients (n=370)
Age (years)	74 (34–94)
≤64 years	68 (18%)
65–74 years	123 (33%)
75–84 years	139 (38%)
≥85 years	40 (11%)
Sex	
Male	286 (77%)
Female	84 (23%)
ECOG performance status*	
0	80 (22%)
1	133 (36%)
2	156 (42%)
3	1 (<1%)
Haemoglobin ≥10 g/dL	329 (89%)
Primary tumour location†	
Upper urinary tract	69 (19%)
Lower urinary tract	300 (81%)
Metastases location‡	
Lymph node only	51 (14%)
Visceral disease	315 (85%)
Liver metastases	78 (21%)
Previous adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy§	36 (10%)
Reasons for cisplatin ineligibility	
Renal dysfunction	182 (49%)
ECOG performance status 2	120 (32%)
ECOG performance status 2 and renal dysfunction	35 (9%)
Other reasons¶	33 (9%)

El objetivo principal del estudio fue inicialmente la tasa de respuestas objetivas solo en pacientes cuyos tumores presentaran sobreexpresión de PD-L1. Mas adelante en Mayo 2016 se enmendó el protocolo para incluir a todos los pacientes (independientemente de la expresión de PD-L1 de sus tumores) dentro del objetivo primario. Los objetivos secundarios incluyeron la definición de un punto de corte para la alta expresión de PD-L1, la duración de la respuesta, la SG y la SLP así como seguridad y tolerabilidad.

El estudio esta aun en seguimiento y pendiente de algunos resultados finales. Los datos preliminares se publicaron en Lancet Oncology por Balar y cols en septiembre de 2017.

Tras la inclusión de 374 pacientes en apenas 18 meses se aprecio que un 24% presentaban respuestas objetivas (95% CI 20-29) evaluadas de forma independiente y el 83% de estas respuestas se mantenían “on going” en el momento del reporte. (ver grafica mas abajo)



“Swimmers plot” ilustrando en los 89 pacientes que respondieron la duración de la respuesta y exposición al fármaco.

Se estableció que un punto de corte de un 10% de expresión de PD-L1 estratificaba adecuadamente a los pacientes. Así, se aprecio que aquellos pacientes cuyo CPS era superior al 10% presentaban una tasa de respuestas mas elevada (38%, 95% CI 29–48) frente a la población genera. Los EAs mas comunes grado 3 o 4 fueron el cansancio, el aumento de la fosfatasa alcalina, colitis y debilidad muscular. Un 10% de los pacientes presentaron un EA severo relacionado con el tratamiento y un paciente murió como consecuencia de un evento adverso que se estimo relacionado con Pembrolizumab. En relación a la SG no hay constancia de datos publicados al respecto y solo hay una comunicación en prensa que refiere una SG entorno a los 11 meses.

Hay actualmente un estudio en marcha evaluando Pembrolizumab en primera línea +/- quimioterapia basada en platino en un estudio fase III (KEYNOTE 061).

Resumen de Pembrolizumab

Pembrolizumab se sitúa en base a los datos del estudio KEYNOTE-045 como un fármaco a considerar en el contexto de progresión a una primera línea de tratamiento. En un estudio randomizado frente a quimioterapia mostro superioridad tanto en SG como en TRO, DOR y tasa de pacientes vivos al año con significación estadística en todos estos parámetros. Así mismo el perfil de seguridad y los PROs favorecen a Pembrolizumab en este contexto clínico.

Pembrolizumab también ha mostrado datos positivos en pacientes “unfit” para recibir tratamiento basado en quimoterapia con platino en el estudio KEYNOTE 052 si bien están aun pendientes los datos definitivos del beneficio de este fármaco en supervivencia global en este contexto.

Otros inmunoterápicos en este contexto

Otros inhibidores de los puntos de control tales como Nivolumab (Anti-PD1), Durvalumab (Anti-PD-L1) y Avelumab (Anti-PD-L1) han sido también testados en pacientes con CUm en progresión a una primera línea de tratamiento. De hecho Nivolumab (Opdivo ™) ha recibido aprobación tanto por EMA como

por FDA en esta indicación y Durvalumab (Imfinzi™) y Avelumab (Bavencio ™) han sido aprobadas por FDA (aun pendiente decisión por EMA).

A continuación se presentan de forma somera los estudios mas relevantes de cada una de estas moléculas que han sostenido las respectivas aprobaciones para tenerlas presentes en el análisis comparativo con Atezolizumab.

Nivolumab

El Nivolumab es una Ig G4 humana dirigida a PD-1. Este fármaco se testo inicialmente en estudios en fases precoces observando actividad en tumores uroteliales que derivo en desarrollo en etapas ulteriores. El estudio Checkmate-275 es un ensayo fase II que evalúo la eficacia de Nivolumab en pacientes con CU m que habían progresado a pesar de tratamiento previo con cisplatino. Los pacientes recibieron Nivolumab a dosis de 3mg/Kg cada dos semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue la TRO confirmadas por una parte independiente en la población goblal y en grupos de acuerdo a la expresión de PD-L1 (≥5% y ≥1%). Doscientos setenta pacientes de 63 centros en 11 países diferentes fueron tratados con Nivolumab entre Marzo y Octubre de 2015; 265 pacientes fueron evaluables para actividad. La TRO confirmadas fue de 19.6% (95% CI 15·0–24·9) en la población global. En el subgrupo de alta expresión de PD-L1 (≥5%) las TRO fueron de 28·4%, (95% CI 18·9–39·5), en el grupo de expresión >1% del 23·8%, (95% CI 16·5–32·3) y del 16·1%, (95% CI 10·5–23·1) en el grupo con baja expresión de PD-L1 (< 1%) . Los EAs relacionados con el tratamiento de G3-4 ocurrieron en un 18% de los casos siendo la fatiga G3 y la diarrea G3 los más comunes. Hubo 3 muertes relacionadas con el tratamiento (neumonitis, fallo respiratorio agudo y fallo cardiovascular).

La interpretación del CHECKMATE-275 es que el tratamiento con Nivolumab en monoterapia proveyó un beneficio clínico significativo con independencia de la expresión de PD-L1 y se asocio con un perfil de seguridad aceptable en pacientes previamente tratados con CU m. [25]

Durvalumab

Recientemente se han reportado datos actualizados de Durvalumab (un anti-PD-L1) que ha sido testado en un ensayo fase 1-2 en el que se incluyeron 191 pacientes con CU m que habían progresado a tratamiento con quimioterapia o bien que rechazaban o no eran elegibles para dicho tratamiento. El tratamiento consistió en Durvalumab a dosis de 10 mg/Kg administrado por vía intravenosa cada 2 semanas durante 1 año o hasta progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes tenían enfermedad avanzada y 99.5% habían recibido quimioterapia previa siendo esta mayoritariamente (95.3%) platino. Las TRO fueron del 17.8% (34 of 191; 95%CI, 12.7%-24.0%), incluyendo 7 respuestas completas. La actividad se observo independientemente de la expresión de PD-L1 si bien se observo una tendencia a una mayor actividad en pacientes con alta expresión de PD-L1. La SLP y la SG fueron respectivamente 1.5 meses (95%CI, 1.4-1.9 meses) y 18.2 meses (95%CI, 8.1 meses a no estimado). La toxicidad fue favorable con solo un 6.8% de EAs relacionados G3-4. Eventos adversos mediados por inmunidad G3-4 sucedieron en el 2.1% de los pacientes.

En conclusión Durvalumab a dosis de 10mg/Kg cada 2 semanas demuestra una actividad clínica favorable y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con CUm previamente tratados. [26] Esta molécula está siendo testada en otros contextos en carcinoma urotelial, bien en monoterapia o en combinación.

Avelumab

Avelumab es una Ig G1 humanizada anti-PD-L1 que se ha testado en pacientes con CUm previamente tratados. Apolo y cols publicaron recientemente los resultados de un estudio fase Ib donde se evaluó la actividad y seguridad de Avelumab a dosis de 10mg/Kg administrado cada 15 días. Cuarenta y cuatro pacientes fueron tratados con Avelumab objetivándose unas tasas de respuesta confirmada del 18.2% [95% CI, 8.2% - 2.7%] incluyendo 5 respuestas completas. Las respuestas se mantuvieron en más de dos tercios de los pacientes (75%). La SLP fue de 11.6 semanas y la

mediana de SG 13.7 meses con una tasa de supervivencia a los 12 meses de 54.3% (95% CI, 37.9% a 68.1%). Los EAs mas frecuentes incluyeron fatiga (32%), reacciones infusionales (21%) y nauseas (11,5%). Eventos adversos G3-4 ocurrieron en el 7% de los casos e incluyeron astenia, elevación AST, elevación de la CPK y anorexia.

En resumen, podemos concluir que Avelumab es otro inhibidor de los puntos de control que ha mostrado actividad duradera en CU m previamente tratado y un perfil de seguridad favorable. [27]

4.5 Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1 **Posicionamiento y categorización según guías reguladoras internacionales**

Posicionamiento de acuerdo a entidades reguladoras

EMA

Atezolizumab recibió el **día 21 de Septiembre de 2017** la aprobación final por la EMA de acuerdo a las siguientes indicaciones: Carcinoma urotelial avanzado o metastásico **tras quimioterapia previa basada en platino** o **para pacientes considerados no elegibles para tratamiento con platino**.

FDA

Así mismo desde el **18 de mayo de 2016** y en base a los resultados del estudio fase II IMvigor210 (que ha sido revisado en sección 4), la **FDA** dio la aprobación acelerada a Atezolizumab (Tecentriq ™) para **el tratamiento de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico tras progresión durante o después de la quimioterapia basada en platinos**, o para aquellos pacientes con recaída de la enfermedad en los 12 meses posteriores a haber recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Y desde el **17 de Abril de 2017** la FDA dio la aprobación acelerada al uso de Atezolizumab (Tecentriq ™) **en primera línea de tratamiento en pacientes no candidatos a cisplatino.**

Guías Terapéuticas

En la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN. V2.2018), figura ya la recomendación de Atezolizumab como una opción a considerar en la segunda línea o ulterior del tratamiento del CVm (categoría 2A). Atezolizumab es también recomendado como una opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con carcinoma urotelial cisplatino inelegibles (categoría 2A).

4.5.2 Innovación

La llegada de los inhibidores de los puntos de control, entre los que se encuentra Atezolizumab, supone sin duda una innovación en la terapéutica del carcinoma vesical avanzado. Desde el desarrollo de los esquemas de quimioterapia de MVAC y Gemcitabina-Platino no había habido fármacos que abrieran realmente una oportunidad a estos pacientes con beneficio claro en esta población (con la excepción de Vinflunina en casos seleccionados).

Los inhibidores de los puntos de control y en concreto Atezolizumab suponen un mecanismo diferente de abordar el CUm que en un porcentaje de pacientes resulta de gran utilidad con beneficio a largo plazo y escasa toxicidad.

4.5.3 Presencia de biomarcador asociado

Hasta la fecha los múltiples intentos de definir un biomarcador de respuesta asociado a los inhibidores de punto de control han fracasado. La evaluación de la expresión de PD-L1 tanto en TILs como en células tumorales como un análisis combinado de ambas no ha sido consistente en su valor predictor y por ello hoy en día NO se puede concluir que exista un biomarcador asociado a estos fármacos.

En concreto en Atezolizumab la expresión del biomarcador PD-L1 y su correlación con la eficacia ha sido estudiada a lo largo de todo su desarrollo clínico sin poder concluir que tenga un poder discriminador valido per se.

En consecuencia, tanto las guías de práctica clínica que ya contemplan la utilización de atezolizumab en esta indicación como el consenso publicado sobre del tratamiento de cáncer de vejiga con inmunoterapia, queda reflejado

que, en base a los datos disponibles, no es necesario el uso del biomarcador PD-L1 para la selección de pacientes en este tumor. [28]

4.5.5 Impacto desde el punto de vista médico. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento

El número de pacientes a los que se refiere la indicación revisada en este informe probablemente se aproxime a 2.500-3.000 al año.

Estos números se sustentan en los datos de incidencia global de esta enfermedad en nuestro país que se estiman en el 8,5% de los casos con 21.093 nuevos diagnósticos al año [Último informe SEOM 2017]. De estos la gran mayoría se presentan como enfermedad localizada no musculo invasiva subsidiaria de tratamientos locales. Alrededor de un 25% será enfermedad musculo invasiva que recibirá tratamiento perioperatorio seguido de cirugía o alternativas terapéuticas equivalentes. De este 25%, aproximadamente la mitad (alrededor de 2.700) van a desarrollar enfermedad metastásica que va a precisar tratamiento sistémico y a estos hay que sumar un 4-5% que directamente debutan con enfermedad a distancia (aprox 1.000 pacs/año). De tal forma que entorno a unos 4.000-4.500 pacientes tendrán enfermedad metastásica subsidiaria de tratamiento sistémico.
Teniendo presentes distintos factores correctores como el numero de pacientes que no son aptos para quimioterapia, aquellos que pueden deteriorarse o fallecer tras la primera línea y no alcanzar la segunda, se estima que el número de pacientes que bien por ser “unfit” para cisplatino o bien por haber progresado tras un tratamiento basado en platino podrían recibir tratamiento con Atezolizumab se aproxima a unos ≈2500.

4.5.5 Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben”)

Las opciones tras progresión a quimioterapia basada en platino han sido hasta ahora escasas y de cuestionable valor para la mayor parte de los pacientes (respuestas <10% y SG de 7 meses con Vinflunina). La llegada de

los inhibidores de punto de control abre una oportunidad destacada para un porcentaje de pacientes. Si bien es cierto que el beneficio aplica a aproximadamente un 20% de pacientes que responden, aquellos que se benefician lo hacen de una manera destacable con duraciones de respuesta prolongadas en la mayoría de los casos y tasas de supervivencia al año superiores a los datos históricos de la quimioterapia con un perfil de seguridad favorable en una población frágil habitualmente.
Atezolizumab representa una alternativa en este contexto que ha demostrado a lo largo de su desarrollo clínico un beneficio consistente.

Por otra parte es muy destacable el potencial beneficio de Atezolizumab en la población de pacientes "unfit" para quimioterapia. Las opciones consideradas hasta la fecha como carboplatino y gemcitabina o el empleo de fármacos en monoterapia derivaba un beneficio clínico escaso con supervivencias entorno a los 9 meses. Los datos del estudio IMvigor 210 cohorte 1 refieren entorno a 16 meses de SG para este grupo de pacientes. Esto sin duda representa una oportunidad muy relevante para un segmento de pacientes cuyas opciones hasta la fecha eran escasas.

4.6 Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Atezolizumab ha sido descrito extensamente a lo largo de la descripción de los diferentes ensayos de su desarrollo clínico (Ver sección 4.3) . A continuación se presenta de forma somera en tablas los EAs en los estudios clínicos más relevantes de su desarrollo clínico. En términos generales cabe destacar que la tolerancia a Atezolizumab es buena con EAs generalmente de grado 1-2 en la mayor parte de los pacientes. Solo entorno a un 15-20% de los pacientes presentaran EAs grado 3-4 relacionados con el tto. La toxicidad cutánea en forma de prurito o rash, la digestiva (elevación de transaminasas o diarrea), la pulmonar (en forma de neumonitis) y la endocrina (alteraciones varias de la función hipofisaria) parecen ser los

eventos inmunorelacionados mas frecuentes con Atezolizumab. Sin embargo el uso mas extendido de este fármaco esta generando de forma constante información relativa a nuevos efectos adversos que pudieran tener un componente inmunológico pues en principio cualquier órgano/tejido puede ser subsidiario de un ataque “autoinmune” inducido por un inhibidor de los puntos de control.

Preferred Term	All Grades n (%)
Any AE ≥ 10% incidence	592 (94.1%)
Fatigue	248 (39.4%)
Nausea	175 (27.8%)
Decreased appetite	166 (26.4%)
Diarrhea	141 (22.4%)
Constipation	136 (21.6%)
Dyspnea	135 (21.5%)
Pyrexia	134 (21.3%))
Cough	127 (20.2%)
Vomiting	124 (19.7%)
Anemia	121 (19.2%)
Back pain	111 (17.6%)
Headache	104 (16.5%)
Asthenia	101 (16.1%)
Arthralgia	95 (15.1%)
Pruritus	89 (14.1%)
Rash	82 (13.0%)
Abdominal pain	77 (12.2%)
Edema peripheral	72 (11.4%)
Urinary tract infection	67 (10.7%)
Insomnia	66 (10.5%)
Dizziness	63 (10.0%)

Tabla 19. EAs de mayor frecuencia en Estudio PCD4989

Parameter	IMvigor 210 Cohort 1 [a, b] (n = 119)	IMvigor 210 Cohort 2 [a, c] (n=310)	Study PCD4989g (UC Cohort) [d, e] (n=95)
Any AE	114 (95.8%)	302 (97.4%)	93 (97.9%)
Related AE	79 (66.4%)	218 (70.3%)	63 (66.3%)
Grade 3–4	53 (44.5%)	177 (57.1%)	49 (51.6%)
Related Grade 3–4	18 (15.1%)	51 (16.5%)	8 (8.4%)
Grade 5	4 (3.4%)	3 (1.0%)	1 (1.1%)
Related Grade 5	1 (0.8%)	0	0
SAE	43 (36.1%)	143 (46.1%)	45 (47.4%)
Related SAE	10 (8.4%)	36 (11.6%)	5 (5.3%)
Any AE leading to withdrawal from atezolizumab	7 (5.9%)	9 (2.9%)	4 (4.2%)

AE = adverse event; CCOD = clinical cutoff date; mUC = metastatic urothelial carcinoma; SAE = serious adverse event.

Tabla 20. Perfil de seguridad global en forma de frecuencia y severidad de los EAs de los estudios Fase I y II mas relevantes de Atezolizumab en CU

Adverse Event	Safety Evaluable Population (N=310)	
	All Grade, %‡	Grade 3-4, %‡
Any adverse event	71	18
Fatigue	31	2
Nausea	14	0
Pruritus	12	<1
Decreased appetite	11	1
Pyrexia	9	<1
Diarrhea	8	<1
Rash	7	<1
Arthralgia	7	1
Vomiting	7	<1
Chills	6	0
Increased aspartate aminotransferase	4	1
Increased alanine aminotransferase	3	1
Pneumonitis	3	1
Decreased lymphocyte count	1	1
Hypertension	1	1

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † Multiple occurrences of the same event were counted once at maximum severity. ‡ Includes all grade adverse events occurring at a frequency of ≥5% or Grade 3-4 adverse events occurring in ≥1% of patients.

Tabla 10. Resumen de efectos adversos en estudio IMVigor 210-cohorte 2

Table 7: Immune-Mediated Adverse Events in IMvigor210*,†[2]		
Adverse Event	Safety Evaluable Population (N=310)	
	All Grade, %‡	Grade 3-4, %
Any adverse event	9	5
Increased aspartate aminotransferase	2	1
Pneumonitis	2	1
Acute kidney injury	1	1
Increased alanine aminotransferase	1	<1
Colitis	1	1
Rash	1	<1
Increased blood bilirubin	1	<1
Diarrhea	1	<1
Influenza-like illness	1	0
Increased transaminases	1	<1
Autoimmune hepatitis	<1	<1
Cytokine release syndrome	<1	<1
Hepatitis	<1	<1
Paraplegia	<1	<1
Pericardial effusion	<1	<1

Notes: * Data cutoff: July 4, 2016. † Multiple occurrences of the same event were counted once at maximum severity. ‡ Includes all grade immune-mediated adverse events occurring in ≥2 patients. Additional Grade 1-2 immune-mediated adverse events reported in 1 patient each included dyspnea, encephalopathy, hyperglycemia, maculopapular rash, microscopic colitis, myalgia, neuropathy peripheral, and polymyalgia rheumatica.

Tabla 11. Efectos adversos inmuno-relacionados. IMvigor 210-Cohorte 2

Adverse event	IC2/3 population Atezolizumab (n=114)	IC2/3 population Chemotherapy (n=112)	ITT population Atezolizumab (n=459)	ITT population Chemotherapy (n=443)
A Most common treatment-related adverse events of any grade*				
All	85 (74·6%)	99 (88·4%)	319 (69·5%)	395 (89·2%)
Fatigue	18 (15·8%)	27 (24·1%)	71 (15·5%)	116 (26·2%)
Pruritus	14 (12·3%)	3 (2·7%)	55 (12·0%)	14 (3·2%)
Asthenia	14 (12·3%)	23 (20·5%)	51 (11·1%)	79 (17·8%)
Rash	13 (11·4%)	7 (6·3%)	40 (8·7%)	21 (4·7%)
Pyrexia	12 (10·5%)	4 (3·6%)	40 (8·7%)	25 (5·6%)
Decreased appetite	11 (9·6%)	20 (17·9%)	56 (12·2%)	81 (18·3%)
Diarrhoea	11 (9·6%)	15 (13·4%)	50 (10·9%)	66 (14·9%)
Nausea	9 (7·9%)	25 (22·3%)	46 (10·0%)	117 (26·4%)
Dyspnoea	9 (7·9%)	3 (2·7%)	18 (3·9%)	19 (4·3%)
Anaemia	8 (7·0%)	18 (16·1%)	25 (5·4%)	84 (19·0%)
Constipation	5 (4·4%)	44 (39·3%)	29 (6·3%)	145 (32·7%)
Vomiting	5 (4·4%)	17 (15·2%)	16 (3·5%)	62 (14%)
Abdominal pain	5 (4·4%)	8 (7·1%)	9 (2·0%)	34 (7·7%)
Arthralgia	4 (3·5%)	13 (11·6%)	17 (3·7%)	40 (9·0%)
Myalgia	4 (3·5%)	9 (8·0%)	13 (2·8%)	48 (10·8%)
Neutropaenia	3 (2·6%)	13 (11·6%)	3 (0·7%)	64 (14·4%)
Mucosal inflammation	3 (2·6%)	9 (8·0%)	15 (3·3%)	44 (9·9%)
Peripheral neuropathy	2 (1·8%)	15 (13·4%)	3 (0·7%)	50 (11·3%)
Dysgeusia	2 (1·8%)	7 (6·3%)	6 (1·3%)	22 (5·0%)
Paraesthesia	1 (0·9%)	6 (5·4%)	7 (1·5%)	25 (5·6%)
Decreased weight	1 (0·9%)	5 (4·5%)	12 (2·6%)	26 (5·9%)
Alopecia	0	33 (29·5%)	0	120 (27·1%)
Peripheral sensory neuropathy	0	11 (9·8%)	3 (0·7%)	39 (8·8%)
Stomatitis	0	9 (8·0%)	10 (2·2%)	33 (7·4%)
Decreased neutrophil count	0	8 (7·1%)	0	28 (6·3%)
Febrile neutropaenia	0	5 (4·5%)	1 (0·2%)	25 (5·6%)
B Grade 3 or 4 treatment-related adverse events for IC2/3 and ITT populations†				
Fatigue	4 (3·5%)	2 (1·8%)	7 (1·5%)	18 (4·1%)
Anaemia	3 (2·6%)	3 (2·7%)	9 (2·0%)	21 (4·7%)
Neutropaenia	2 (1·8%)	9 (8·0%)	2 (0·4%)	49 (11·1%)
Peripheral neuropathy	1 (0·9%)	3 (2·7%)	1 (0·2%)	8 (1·8%)
Asthenia	1 (0·9%)	2 (1·8%)	8 (1·7%)	18 (4·1%)
Neutrophil count decreased	0	7 (6·3%)	0	26 (5·9%)
Febrile neutropaenia	0	5 (4·5%)	1 (0·2%)	25 (5·6%)
Constipation	0	4 (3·6%)	0	20 (4·5%)
Peripheral sensory neuropathy	0	3 (2·7%)	0	6 (1·4%)
Ileus	0	3 (2·7%)	0	4 (0·9%)
White blood cell count decreased	0	2 (1·8%)	0	11 (2·5%)

Data are n (%)· *Listed are adverse events of all grades reported in ≥5·0% of patients in either arm of the treated populations.
†Listed are adverse events reported in ≥2·0% of patients in either arm of the treated populations.

Tabla 21. EAs del Estudio IMvigor 211

4.6.2 Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

En las secciones precedentes se ha presentado también de forma somera la toxicidad comparativa de cada uno de los principales fármacos aprobados en este contexto.

El perfil de seguridad de Atezolizumab va en línea con la mayor parte de los estudios con inhibidores de los puntos de control y es sin duda mas favorable que el perfil toxico de la quimioterapia usada en este contexto (Vinflunina).

Un reciente análisis mediante revisión sistemática ha tratado de definir si existen diferencias notables en perfil de seguridad entre los distintos fármacos (anti PD-1 Vs anti PD-L1) en cáncer de pulmón sin que parezca ser el caso. (Pillai RN et al. Cancer 2017) Probablemente esto podría ser trasladable al CUm si bien no existen datos aun al respecto procedentes de revisiones sistemáticas o metanálisis.

Conclusiones

Atezolizumab es un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de los puntos de control (*Check-point inhibitors)* que ha demostrado a lo largo de su desarrollo clínico, desde etapas precoces hasta estudios randomizados, como la estimulación del sistema inmune proporciona un beneficio clínico consistente en pacientes con carcinoma urotelial avanzado y con un perfil de seguridad favorable.

Este beneficio se ha observado en dos contextos clínicos claramente diferenciados.

1. Atezolizumab ha demostrado un llamativo impacto en la supervivencia en aquellos pacientes con **carcinoma urotelial avanzado no previamente tratado y que se consideran NO aptos para un tratamiento basado en cisplatino (pacientes "unfit").** Esta población ha dispuesto tradicionalmente de escasas opciones terapéuticas con beneficio limitado y por vez primera un fármaco como Atezolizumab pone de manifiesto un impacto marcado en SG con un perfil toxico favorable. En base a estos resultados, Atezolizumab se debería considerar como una opción preferencial en este contexto.

   Existen otras alternativas terapéuticas para este escenario que también han de considerarse tales como la combinación de gemcitabina y carboplatino, (si bien su impacto en SG es significativamente menor y su toxicidad hematológica es no despreciable) o el Pembrolizumab cuyos datos de actividad (aun no reportados completamente) pudieran ser similares al Atezolizumab.

2. Por otra parte Atezolizumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de los pacientes con **carcinoma urotelial avanzado que han progresado a una terapia sistémica previa basada en platino**. Esta eficacia se ha demostrado en los estudios fase I-II en forma de tasas de respuesta, duración de las mismas, medianas de supervivencia global y tasas de supervivencia al año entre otros parámetros. Todos ellos han sido superiores a los datos históricos obtenidos con la quimioterapia basada en Vinflunina o Taxanos en este contexto. Esto

se ha acompañado además de un perfil de seguridad ventajoso frente a la quimioterapia y buena calidad de vida reportada por los pacientes. Estos datos han llevado a la aprobación acelerada de este fármaco por las autoridades reguladoras. En ulteriores etapas del desarrollo clínico [estudio Fase III randomizado vs quimioterapia], Atezolizumab ha logrado resultados de eficacia y seguridad consistentes con los estudios previamente referidos con un beneficio numérico en supervivencia global y duración de la respuesta pero sin embargo no ha satisfecho el objetivo primario del estudio [mejorar la supervivencia global frente a quimioterapia con significación estadística en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1].

Estos datos en su conjunto hacen de Atezolizumab una opción a considerar en el ámbito de los tumores uroteliales avanzados en progresión a tratamiento basado en platino.

Existen sin embargo en este contexto clínico otras opciones validas actualmente aprobadas que también deber ser tenidas en consideración. Estas incluyen a otros inhibidores de los puntos de control como el Pembrolizumab o citotóxicos como la propia Vinflunina; disponiendo ambos de estudios randomizados en esta población de pacientes. Otras moléculas como el Nivolumab, Durvalumab o Avelumab se incorporaran probablemente en breve a este escenario clínico en base a los datos de estudios Fase I-II disponibles e incrementaran el arsenal terapéutico en una patología que había resultado “huérfana de progresos” durante las ultimas décadas.

Declaración de conflicto de intereses

El autor de este Informe ha participado en reuniones de asesoría para Roche-Genentech, Bristol Myers y MSD. Ha recibido becas de investigación de Roche-Genentech y de AstraZeneca. Ha participado como ponente en actividades divulgativas científicas patrocinadas por Bristol Myers, MSD y Roche-Genentech.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 12/oct/2017
2. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. Eur Urol 2017;71:447–61.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countriesin 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374–403.
4. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017. Ca Cancer J Clin 2017
5. J. Galceran, A. Ameijide, M. Carulla et al, REDECAN Working Group.Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
6. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011;306:737–45.
7. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:953–9.
8. Liu S, Yang T, Na R, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a metaanalysis of 27,912 patients. Int Urol Nephrol 2015;47:951–8.
9. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005; 48:202–5; discussion 205–6.
10. 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.
11. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990;8:1050–5.;
12. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23:4602–8.]
13. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 2011;12:211–4.
14. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in

patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
15. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2016. 27:49–61;
16. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009
17. Carosella ED, Ploussard G, LeMaoult J, Desgrandchamps F. A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: evolving roles for targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. Eur Urol 2015;68:267–79.
18. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515(7528):558-62.
19. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016.
20. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389(10064):67-76.
21. Powles T, Durán I, Van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally 3 advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a phase 3, open-4 label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Dec 18. pii: S0140-6736(17)33297-X. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
22. Castellano D, Puente J, de Velasco G, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer. 2014 Oct 24;14:779.
23. García-Donas J, Font A, Pérez-Valderrama B, et al. Maintenance therapy with vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with advanced urothelial carcinoma with a response after first-line chemotherapy (MAJA; SOGUG 2011/02): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 May;18(5):672-681
24. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376(11):1015-1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683.
25. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.

26. Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol. 2017 Sep 14;3(9):e172411
27. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol. 2017 Jul 1;35(19):2117-2124
28. Kamat AM, Bellmunt J, Galsky MD, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. J Immunother cancer. 2017;5(1):68. doi:10.1186/s40425-017-0271-0.