

Informe SEOM de Evaluación de Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- **Nombre del fármaco** Nivolumab Opdivo®
- **Indicación:** Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial músculo invasivo con alto riesgo de recurrencia tras cirugía radical
- **Dosificación:** Nivolumab 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
- **Biomarcador predictivo para la selección de paciente:** Nivolumab en monoterapia ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento adyuvante en carcinoma urotelial musculoinvasivo con alto riesgo de recurrencia tras resección radical sólo en pacientes que presenten expresión de PDL1 $\geq$ 1%, si bien el estudio demuestra beneficio también en la población del estudio por intención de tratamiento.
- **Aprobación EMA:** La EMA aprueba el 24 de febrero 2022 nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante en carcinoma urotelial musculoinvasivo con expresión de PDL1 $\geq$ 1%, con alto riesgo de recurrencia tras resección radical siendo el primer fármaco que recibe aprobación de la EMA para el manejo adyuvante de esta enfermedad

Según la escala de clasificación ESMO-MCBS v 1.1 la magnitud del beneficio clínico para el tratamiento de nivolumab adyuvante en cáncer urotelial se sitúa en la categoría A con un beneficio en la SLE con HR 0,70 95%CI 0,57-0,86

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Octubre 2022

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Epidemiología

El cáncer urotelial vesical, se encuentra entre los 10 tumores más frecuentemente diagnosticados a nivel mundial. En 2020 se diagnosticaron 573.278 pacientes. En España ocupa el 4º tumor en frecuencia tras el cáncer de mama, pulmón y colon estimándose una incidencia en 2022 de 22.295 pacientes. En 2020 fue la causa de muerte en 4.423 pacientes en nuestro país.

3.2. La enfermedad

El carcinoma urotelial (UC) se origina en las células uroteliales que recubren la vejiga, el uréter y la pelvis renal. La mayoría (90%) de los CU se originan en la vejiga y sólo aproximadamente un 10% se originan en el tracto urinario superior (uréteres y/o pelvis renal) (1)

Los tumores vesicales, en aproximadamente el 75% de los pacientes, se van a presentar como enfermedad no musculoinfiltrante (NMIBC) pTa-pT1, pTis y aunque la mayor parte de los pacientes diagnosticados con enfermedad musculoinfiltrante (MIBC pT2a-pT4b) son diagnosticados de novo, en torno a un 15% de ellos, tienen historia previa de NMIBC de alto grado. Una vez diagnosticamos una enfermedad musculoinfiltrante, nos encontramos ante una enfermedad agresiva que requiere tratamiento multimodal que incluye cistectomía radical con linfadenectomía pélvica (2) o radioterapia (RT) con o sin quimioterapia (QT). En ese momento, uno de los principales factores de los que va a depender la supervivencia es el estadio patológico. Así en pacientes con enfermedad pT0 la mediana de SG es de 11,3 años, en pT2 de 6,25 años, mientras que en aquellos pacientes que presentan pT3/T4 la mediana de SG baja a 2 años. Tras tratamiento radical, más del 50% de los pacientes con MIBC a lo largo de su evolución van a presentar metástasis. Tras la recaída metastásica la SG es muy pobre (15 meses para los pacientes tratados con QT y 21 meses para aquellos que no progresan tras 4-6 ciclos de QT basada en platino y reciben avelumab de mantenimiento) (3)

El carcinoma urotelial del tracto superior con invasión muscular (MIUTUC), como hemos comentado es menos frecuente y no está claro si es la misma entidad que MIBC. Similar al MIBC, el MIUTUC es una enfermedad agresiva que requiere cirugía radical con una tasa de recurrencia de más del 30% a los 5 años (4).

3.3. Manejo actual

Como hemos comentado el MIBC es una enfermedad con alto riesgo de presentar metástasis a pesar de tratamiento con cistectomía radical por lo que se han buscado diferentes estrategias de tratamiento perioperatorio con el fin de mejorar los resultados.

Quimioterapia neoadyuvante

La administración de quimioterapia neoadyuvante con esquemas basados en cisplatino (CDDP) ha demostrado consistentemente un beneficio en la supervivencia global (SG) de estos pacientes. Ya en 2003 se publicó un metanálisis que incluía 11 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban QT neoadyuvante basada en CDDP más tratamiento local con tratamiento local exclusivo (5). La QT demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,87, 95 % CI: 0,78-0,98, $p=0,016$) con un beneficio absoluto del 5% a los 5 años (La SG se incrementa del 45 al 50%). Este beneficio se observó independientemente del tipo de tratamiento local. La QT neoadyuvante también demostró un menor riesgo de recurrencia lo que se tradujo en un beneficio absoluto de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 7 % (HR para recurrencia 0,81, IC 95% 0,74-0,90).

No está recomendado el tratamiento con QT neoadyuvante en aquellos pacientes no aptos para recibir CDDP.

En cuanto a UTUC, varios estudios retrospectivos han objetivado un beneficio en supervivencia. Recientemente se ha publicado los datos de un estudio prospectivo fase 2 que ha demostrado una respuesta compleja patológica del 14,7% y una tasa de SLE alentadora aunque este estudio sólo incluía a 29 pacientes (6)

Quimioterapia adyuvante

No disponemos de estudios Fase 3 aleatorizados positivos publicados con datos en supervivencia para los pacientes de alto riesgo. Un metaanálisis (7) que incluye 945 pacientes incluidos en 9 ensayos aleatorizados que comparaban tratamiento adyuvante con esquemas basados en CDDP vs observación, demostró beneficio en SG (HR 0,77, IC del 95 %: 0,59 a 0,99) y en SLE (HR 0,66, IC del 95 %: 0,45 a 0,91) a favor de la QT. Recientemente se ha realizado una actualización que refuerza este beneficio en SG (HR 0,82, IC 95%: 0,70–0,96, $p=0,02$) y en SLE (HR 0,71, CI del 95% 0,60-0,83, $p<0,001$). Además, ha demostrado beneficio en supervivencia libre de recaída locoregional (HR 0,68, CI del 95%: 0,55-0,85, $p<0,001$) y supervivencia libre de metástasis (HR 0,79, IC del 95% 0,65-0,95, $p=0,01$) (8)

Posteriormente, se publicaron los datos del estudio aleatorizado EORTC 30994 (9) que mostraban un beneficio significativo a favor de la QT basada en CDDP en SLE (HR 0.54, 95% IC 0.4-0.73) frente a la observación. En este estudio no se demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,78, IC del 95 % 0,56-1,08). Al igual que ocurre en el escenario de la neoadyuvancia, no está recomendada la QT adyuvante en pacientes no elegibles para recibir CDDP.

El ensayo aleatorizado fase 3 POUT (10) (the peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer trial) incluyó 261 pacientes con UTUC con enfermedad musculo invasiva (pT2-4, N en cualquier estadio) o enfermedad con afectación ganglionar (cualquier T, N1-3) a los que se había realizado una cirugía radical y se aleatorizaron a recibir QT (gemcitabina cisplatino o gemcitabina carboplatino) vs observación. El estudio mostró que la quimioterapia adyuvante mejora la SLE en comparación con la observación (la SLE a 3 años fue del 71% vs 46% respectivamente (HR 0,45, 95% CI; 0,30 - 0,68). El estudio no tenía poder para SG (HR 0,7, 95% CI 0,46-1.06). Igualmente, presenta limitaciones de potencia en el análisis del subgrupo de pacientes que recibieron carboplatino por lo que no queda claro su papel en el tratamiento adyuvante de estos pacientes.

También disponemos de datos de SG pero estos provienen de un estudio observacional del NCDB (National Cancer Database) (11). Se incluyeron 3253 pacientes (2004-2012) tratados con nefroureterectomía radical por UTUC de alto riesgo (T3-4 y/o N+). En este análisis, 762 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y 2491 fueron manejados con observación. Aunque es probable el sesgo de selección, la SG tras una mediana de seguimiento de 50 meses fue superior con quimioterapia adyuvante en comparación con la observación (mediana de 47 frente a 36 meses, la tasa de supervivencia a cinco años fue del 44 % frente al 36 %, HR 0,77, IC del 95 % 0,68-0,88).

En los últimos años, hemos asistido a un cambio en el manejo del cáncer urotelial metastásico con la aprobación de diferentes agentes inhibidores de PD1-PDL1 (ICP) por lo que se ha estudiado su uso en el manejo perioperatorio. En el estudio fase 3 aleatorizado IMvigor010 (12) la adyuvancia durante un año con atezolizumab no demostró beneficio ni en SLE ni SG vs la observación en 809 pacientes con CU de alto riesgo (HR para SLE 0,89 [IC del 95 %: 0,74-1,08] y HR para SG 0,85 [IC 95% 0,66-1,09])

Así, hasta la actualidad no disponíamos de ningún agente aprobado como tratamiento adyuvante para el carcinoma urotelial musculo infiltrante (MIUC) por lo que existía una necesidad no cubierta en pacientes con enfermedad residual de alto riesgo tras cirugía

radical independientemente de si habían recibido o no tratamiento neoadyuvante y sobre todo, si son no elegibles para QT adyuvante basada en CDDP

3.4. Nivolumab

Nivolumab Opdivo® (13), es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 (expresados en las células presentadoras de antígenos, células tumorales y otras células del microambiente tumoral) El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria. La unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y por tanto, de la respuesta inmunitaria. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Nivolumab como monoterapia o en combinación con otros agentes está aprobado en las siguientes indicaciones: Melanoma (adyuvante o irresecable/metastásico), CPNM primera línea, Mesotelioma pleural maligno primera línea, Cáncer de células renales avanzado, Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello irresecable o metastásico, carcinoma urotelial irresecable o metastásico, Cáncer colorectal con dMMR o MSI-H metastásico, carcinoma de células escamosas de esófago irresecable o metastásico, adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico

4. EFICACIA

La indicación de nivolumab revisada en este informe se basa en los resultados del ensayo clínico fase III CheckMate 274 (14).

El estudio CheckMate 274 es un estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado de nivolumab vs placebo en pacientes adultos a los que se había realizado una resección radical (R0, con márgenes quirúrgicos negativos) dentro de los 120 días previos a la aleatorización, de MIUC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y tenían un alto riesgo de recaída. La inclusión de pacientes con carcinomas uroteliales del tracto superior se limitó a aproximadamente el 20%.

Los criterios de de “MIUC de alto riesgo de recaída” para la inclusión en este estudio fueron:

- Pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino neoadyuvante y enfermedad ypT2-pT4a o ypN+ en la pieza de cistectomía posterior.

- Pacientes que no habían recibido quimioterapia con cisplatino neoadyuvante y presentaban enfermedad pT3-pT4a o pN+ en la pieza de cistectomía radical, y no eran elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino adyuvante o la rechazaron.

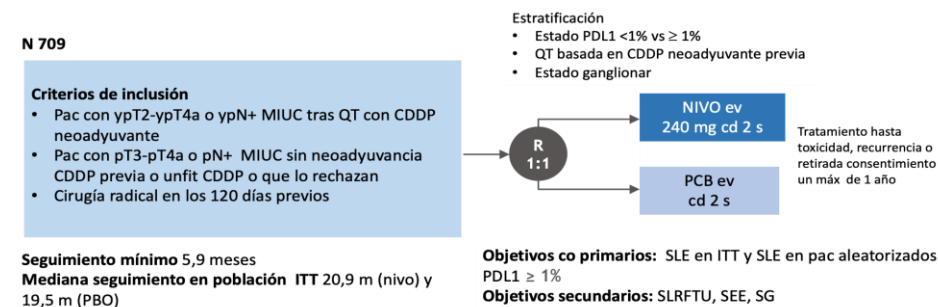
Los pacientes elegibles debían de estar libres de enfermedad mediante exploración física y pruebas de imagen dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización, y debían presentar ECOG PS 0-1. Los pacientes que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino y que no se consideraban elegibles para la quimioterapia adyuvante con cisplatino, podían incluirse en el estudio con ECOG PS 2.

Así mismo, para proceder a la aleatorización era necesario disponer de la clasificación del nivel de expresión de PDL 1 tumoral ($\geq 1\%$, $< 1\%$, indeterminado) determinada por laboratorio central por lo que debía de haber muestra de tejido tumoral adecuada disponible para la determinación de biomarcadores (al menos 100 células tumorales). La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (DAKO) y se calculó como el porcentaje de células tumorales positivas para PD-L1, dividido por el número total de células tumorales viables en el área tumoral evaluable multiplicado por 100.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, pacientes que habían recibido tratamiento en los 28 días previos con quimioterapia, radioterapia, tratamientos biológicos para el cáncer, terapia intravesical o terapia en investigación

El esquema de estudio se presenta en la Figura1

Fig 1: estudio CM 274 diseño y objetivos



Tras la inclusión, los pacientes se aleatorizaron 1:1 a tratamiento con nivolumab o placebo y se estratificaron según la afectación ganglionar (N+ frente a N0/x cuando se habían

reseado < 10 ganglios frente a N0 cuando se habían resecado $\geq$ 10 ganglios), expresión de PDL1 ($\geq$ 1 %, < 1 %, indeterminado), el uso de QT con CDDP neoadyuvante (sí vs no). Nivolumab (240 mg) o placebo se administraron cada 2 semanas en infusión intravenosa de 30 minutos hasta recurrencia de enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento con un máximo de 1 año de tratamiento.

Las evaluaciones de imágenes tumorales se realizaron cada 12 semanas desde la fecha de la primera dosis hasta la semana 96, posteriormente cada 16 semanas de la semana 96 a la semana 160, y a partir de ahí cada 24 semanas hasta aparición de recurrencia fuera del tracto urotelial o discontinuación del tratamiento (lo que ocurriese antes) durante un máximo de 5 años.

Los dos **objetivos primarios** fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población por intención de tratar y SLE en los pacientes con un nivel de expresión tumoral PD-L1 $\geq$ 1 %. La SLE se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recaída (recaída local en el tracto urotelial, recaída local fuera del tracto urotelial o recaída a distancia) o muerte. La SLE también se evaluó en los subgrupos pre especificados.

Los **objetivos secundarios** incluyeron: la supervivencia libre de recurrencia fuera del tracto urotelial (SLRFTU), supervivencia global (SG) y supervivencia específica de la enfermedad (SEE), todos en ambas poblaciones del ensayo. La SLRFTU se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recurrencia local fuera del tracto urotelial, recurrencia a distancia o muerte .

En cuanto a los **objetivos exploratorios** incluyeron la supervivencia libre de metástasis a distancia, la seguridad, el perfil de efectos adversos y la calidad de vida

De abril de 2016 a enero de 2020 se incluyeron 1075 pacientes de 156 centros de 29 países. De ellos se aleatorizaron 709 pacientes. Los datos del estudio publicado se presentan con un seguimiento mínimo de 5,9 meses en la población global y de 6,3 meses en la población PD-L1 $\geq$ 1 %. De los pacientes aleatorizados, 353 fueron asignados a la rama de nivolumab y 356 a la rama de placebo. El 98,6% de los pacientes (699) recibieron el tratamiento del estudio (351 (99,4 %) en el brazo de nivolumab y 348 (97,8 %) en el brazo de placebo)

En el momento del análisis, 610 pacientes (87,3 %) continuaban en el estudio y 41 pacientes (5,9 %) seguían con el tratamiento del estudio (21 (6,0 %) en el brazo de nivolumab y 20 (5,7 %) en el brazo de placebo). La discontinuación durante el período de

tratamiento fue del 53,3 % en la rama de nivolumab y del 56,3 % en la rama de placebo. La razón más común para la interrupción del fármaco del estudio en ambos brazos fue la recurrencia de la enfermedad (90 pacientes (25,6 %) en el brazo de nivolumab y 147 pacientes (42,2 %) en el brazo de placebo). El 1,7% de los pacientes (12) retiraron el consentimiento y no completaron el período de tratamiento.

En cuanto a las características de los pacientes, tanto demográficas como de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre las dos ramas de tratamiento (tabla 1). La mediana de edad de todos los sujetos aleatorizados fue de 65,5 años. La mayoría de los pacientes eran blancos, hombres y tenían un ECOG PS de 0. El tipo de tumor predominante fue el de vejiga (79,0% de los pacientes). En cuanto al estadio tumoral, el 0,7 %, el 1,7 %, el 1,0 %, el 3,8 %, el 17,9 %, el 57,8 % y el 16,8 % de todos los sujetos aleatorizados tenían enfermedad en estadio pTx, pT0, pTis, pT1, pT2, pT3 y pT4a en el momento de la resección, respectivamente.

Las características demográficas y de la enfermedad en sujetos aleatorizados con un nivel de expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1 % coincidieron con las de todos los sujetos aleatorizados.

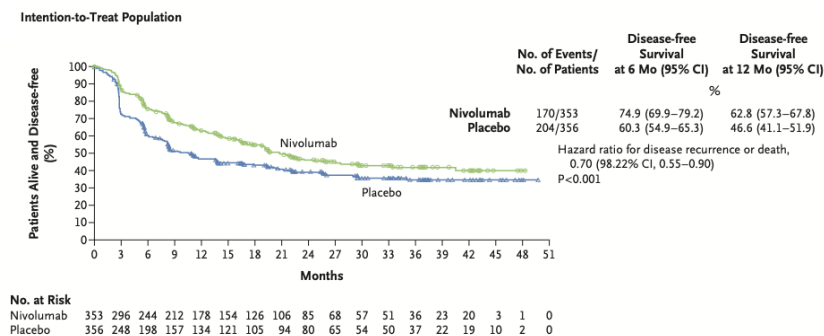
Tabla 1: características demográficas y de la enfermedad en los pacientes aleatorizados

	ITT	
	NIVO (N = 353)	PBO (N = 356)
Mediana de edad (rango), años	65.3 (30–92)	65.9 (42–88)
Hombres, n (%)	265 (75.1)	275 (77.2)
Raza o grupo étnico, n (%)		
Blanca	264 (74.8)	272 (76.4)
Asiática	80 (22.7)	75 (21.1)
Negra	2 (0.6)	3 (0.8)
Otras	7 (2.0)	5 (1.4)
No reportado	0	1 (0.3)
ECOG PS, n (%)		
0	224 (63.5)	221 (62.1)
1	122 (34.6)	125 (35.1)
2	7 (2.0)	9 (2.5)
Origen tumoral al diagnóstico inicial, n (%)		
Vejiga	279 (79.0)	281 (78.9)
Pelvis renal	44 (12.5)	52 (14.6)
Uréter	30 (8.5)	23 (6.5)
Expresión tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ registrada a la aleatorización, n (%)	140 (39.7)	142 (39.9)
Cisplatino previo neoadyuvante, n (%)	153 (43.3)	155 (43.5)
Estadio T patológico tras resección, n (%)		
pTx	5 (1.4)	0
pT0	5 (1.4)	7 (2.0)
pTis	4 (1.1)	3 (0.8)
pT1	13 (3.7)	14 (3.9)
pT2	62 (17.6)	65 (18.3)
pT3	206 (58.4)	204 (57.3)
pT4a	57 (16.1)	62 (17.4)
No reportado	1 (0.3)	1 (0.3)

Estadio N tras resección, n (%)		
N+	167 (47.3)	168 (47.2)
N0/x con < 10 ganglios reseçados	94 (26.6)	99 (27.8)
N0 con ≥ 10 ganglios reseçados	91 (25.8)	88 (24.7)
No reportado	1 (0.3)	1 (0.3)

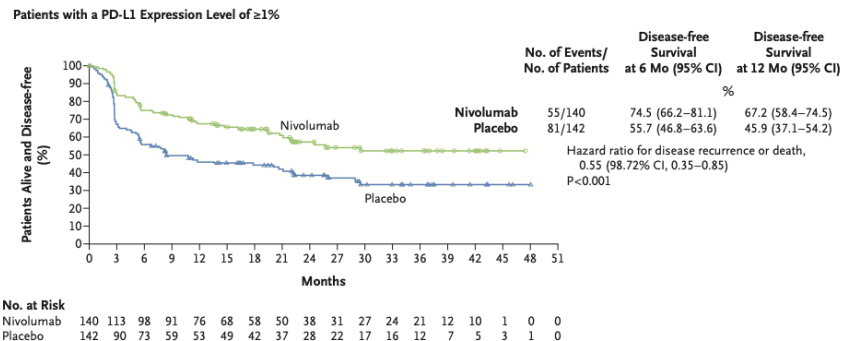
La mediana de seguimiento fue de 20,9 meses para los pacientes que recibieron nivolumab y de 19,5 meses para los pacientes que recibieron placebo (seguimiento mínimo 5,9 meses). La mediana de SLE para la población por intención de tratar, fue de 20,8 meses ([IC] del 95 %, 16,5 a 27,6) para la rama de nivolumab y de 10,8 meses (IC del 95 %, 8,3 a 13,9) para el grupo de placebo. En esta población, el 74,9% de los pacientes tratados con nivolumab y el 60,3% de los tratados en la rama de placebo, estaban vivos y libres de enfermedad a los 6 meses (HR para recurrencia de enfermedad o muerte 0,70; IC del 98,22 %, 0,55). a 0,90; P<0,001) (figura 2)

Fig 2: SLE para la población por intención de tratar



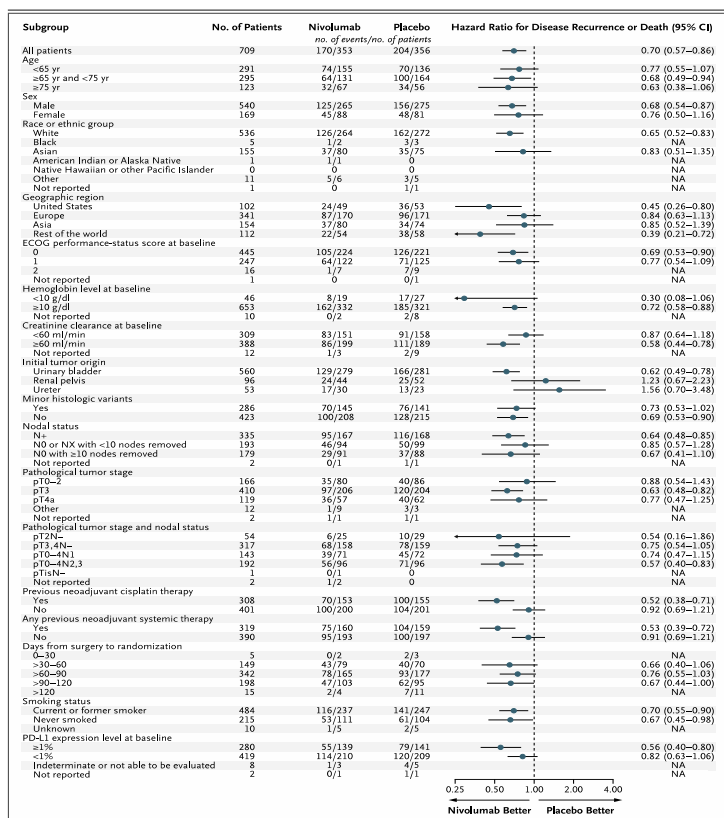
Entre los pacientes con expresión de PDL1 ≥ 1 %, a los 6 meses estaban vivos y sin enfermedad el 74,5% en la rama de nivolumab y el 55,7% en la rama de placebo (HR 0,55; IC del 98,72 %, 0,35). a 0,85; P<0,001) (figura 3)

Fig 3: SLE para la población con expresión PDL1 ≥ 1%



El beneficio a favor de nivolumab se objetivó independientemente del estado ganglionar, del estado de PDL1 o la administración previa o no de CDDP neoadyuvante (figura 4)

Fig 4: SLE por subgrupos para la población por intención de tratar



En la población por intención de tratar, la mediana de supervivencia sin recurrencia fuera del tracto urotelial fue de 22,9 meses (IC del 95 %, 19,2 a 33,4) para los pacientes tratados con nivolumab y de 13,7 (IC del 95 %, 8,4 a 20,3) para los pacientes que recibieron placebo. A los 6 meses, el 77% de los pacientes tratados con nivolumab estaban vivos y libres de recaída fuera del tracto urotelial frente al 62,7% de los pacientes tratados con placebo (HR para recurrencia fuera del tracto urotelial o muerte 0,72 IC del 95 %, 0,59 a 0.89)

En la población con expresión de PDL1 ≥ 1 %, el porcentaje de pacientes vivos y libres de recaída fuera del tracto urotelial a los 6 meses fue del 75,3% para la rama de nivolumab y del 56,7% para la rama de placebo (HR 0,55; 95 % IC, 0,39 a 0,79)

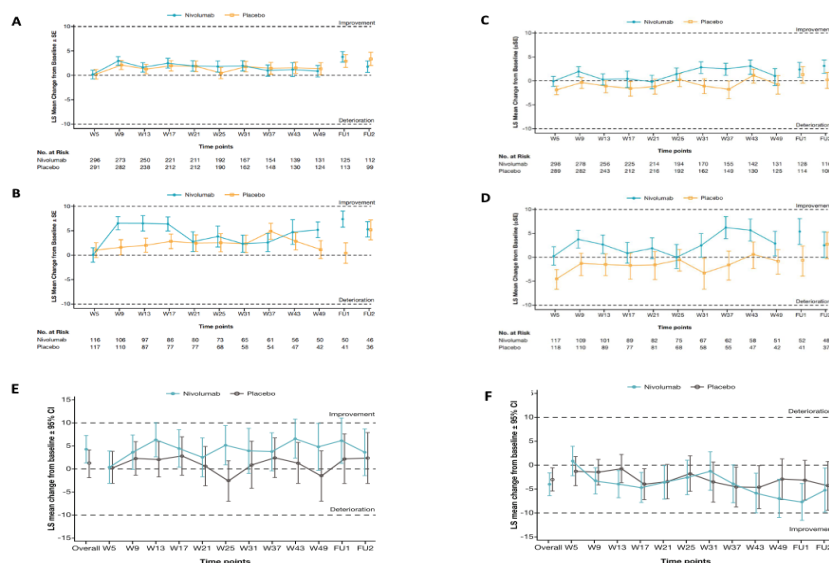
La supervivencia libre de metástasis a distancia también fue favorable a nivolumab en ambas poblaciones del ensayo. En la población por intención de tratar, la mediana de supervivencia libre de metástasis a distancia fue de 40,5 meses para los pacientes que

recibieron nivolumab frente a 29,5 meses para los pacientes que recibieron placebo. El porcentaje de pacientes que estaban vivos y libres de metástasis a distancia a los 6 meses fue del 82,5% con nivolumab y del 69,8% con placebo (HR para metástasis a distancia o muerte, 0,75; IC del 95 %, 0,59 a 0,94)

La supervivencia libre de metástasis a distancia a los 6 meses entre los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, fue del 78,7 % con nivolumab y del 65,7 % con placebo (HR 0,61; IC del 95 %, 0,42 a 0,90)

En cuanto al objetivo exploratorio de calidad de vida relacionada con la salud en todos los pacientes aleatorizados y en los pacientes PD-L1 $\geq 1\%$, se utilizaron los cuestionarios QLQ-C30 y EQ-5D-3L. Al menos el 85% de los pacientes durante el periodo de tratamiento y el 75% durante el seguimiento, completaron el cuestionario EORTC QLQ-C30. En ninguna de las escalas se objetivaron diferencias significativas en el deterioro de la calidad de vida entre los pacientes que recibieron nivolumab y aquellos que recibieron placebo tanto en la población por intención de tratar como en la población con expresión de PDL1 $\geq 1\%$ (15). (Figura 5)

Fig 5: EORTC-QLQ-C30 en todos los pacientes evaluables (A) y en pacientes evaluables con expresión PDL1 $\geq 1\%$ (B) EQ-VAS en todos los pacientes evaluables (C) y en pacientes evaluables con expresión PDL1 $\geq 1\%$ (D) Fatiga EORTC-QLQ-C30 en todos los pacientes evaluables (E) y en pacientes evaluables con expresión PDL1 $\geq 1\%$ (F)



Recientemente (16), se han comunicado los resultados de un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes con MIBC con un seguimiento mínimo de 11 meses. Las características de esta población eran consistentes con las de la población global del

estudio. En este análisis exploratorio, se objetivó una mejora de la SLE a favor de nivolumab en los pacientes con MIBC tras resección radical independientemente de la expresión de PDL1. Consistente con los resultados en la población por intención de tratar del estudio, en los pacientes con MIBC la SLRFTU y SLMD fueron superiores en la rama de nivolumab frente a la rama de placebo.

5. SEGURIDAD

El análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de nivolumab o placebo. La mediana de duración del tratamiento fue de 8,77 m en la rama de nivolumab y de 8,21 en la rama de placebo.

Los efectos adversos de cualquier causa aparecieron en el 98,9% de los pacientes de la rama de nivolumab frente al 95,4 en el grupo de placebo. En cuanto a los relacionados con el tratamiento fueron del 77,5% y del 55,5% respectivamente. Los efectos adversos grado 3 o superior relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 17,9% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 7,2% de los pacientes tratados con placebo (tabla 2)

Tabla 2: Efectos adversos

Adverse Event	Nivolumab (N=351)		Placebo (N=348)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse event of any cause	347 (98.9)	150 (42.7)	332 (95.4)	128 (36.8)
Adverse event related to nivolumab or placebo†	272 (77.5)	63 (17.9)	193 (55.5)	25 (7.2)
Pruritus	81 (23.1)	0	40 (11.5)	0
Fatigue	61 (17.4)	1 (0.3)	42 (12.1)	0
Diarrhea	59 (16.8)	3 (0.9)	38 (10.9)	1 (0.3)
Rash	53 (15.1)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
Increased lipase level	34 (9.7)	18 (5.1)	20 (5.7)	9 (2.6)
Hypothyroidism	34 (9.7)	0	5 (1.4)	0
Increased amylase level	33 (9.4)	13 (3.7)	20 (5.7)	5 (1.4)
Hyperthyroidism	33 (9.4)	0	3 (0.9)	0
Asthenia	24 (6.8)	2 (0.6)	17 (4.9)	0
Nausea	24 (6.8)	0	13 (3.7)	0
Decreased appetite	20 (5.7)	2 (0.6)	11 (3.2)	0
Increased blood creatinine level	20 (5.7)	1 (0.3)	11 (3.2)	0
Maculopapular rash	19 (5.4)	2 (0.6)	4 (1.1)	0

* Shown are events that were reported between the first dose and 30 days after the last dose of nivolumab or placebo.

† Shown are events that occurred in at least 5% of the patients in either trial group. There were two treatment-related deaths due to pneumonitis and one treatment-related death due to bowel perforation in the nivolumab group.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes de cualquier grado en el grupo de nivolumab fueron: prurito (23,1 %), astenia (17,4 %) y diarrea (16,8 %). Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 en el grupo de nivolumab fueron: elevación de los niveles séricos de lipasa (5,1 %) y amilasa (3,7 %), así como diarrea (0,9 %), colitis (0,9 %) y neumonitis (0,9%) (tabla 3). En cuanto a

eventos adversos seleccionados relacionados con el tratamiento más frecuentes (es decir, aquellos eventos con un mecanismo inflamatorio potencial que requieren un control estrecho o una intervención específica, como inmunosupresores o terapia de sustitución hormonal) fueron los cutáneos (40,7%) siendo sólo el 1,7% grado 3 o mayor, seguido de los endocrinos 19,1% (G $\geq$ 3 0,3%) y gastrointestinales 18,5% (G $\geq$ 3 1,7%) (Tabla 3). El perfil de seguridad de nivolumab fue similar en pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 $\geq$ 1 %

Tabla 3: Efectos adversos seleccionados relacionados con el tratamiento

No. (%)	Nivolumab (N=351)		Placebo (N=348)	
	Any Grade	Grade $\geq$ 3	Any Grade	Grade $\geq$ 3
Gastrointestinal*	65 (18.5)	6 (1.7)	39 (11.2)	3 (0.9)
Diarrhea	59 (16.8)	3 (0.9)	38 (10.9)	1 (0.3)
Colitis	7 (2.0)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
Frequent bowel movements	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Immune-mediated enterocolitis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hepatic	29 (8.3)	6 (1.7)	17 (4.9)	1 (0.3)
ALT increased	15 (4.3)	2 (0.6)	12 (3.4)	0
AST increased	13 (3.7)	1 (0.3)	8 (2.3)	0
Blood alkaline phosphatase increased	8 (2.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Blood bilirubin increased	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0
Transaminases increase	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Drug-induced liver injury	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
GGT increased	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic failure	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Liver injury	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hepatitis	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pulmonary†,‡	19 (5.4)	5 (1.4)	5 (1.4)	0
Pneumonitis†	16 (4.6)	3 (0.9)	5 (1.4)	0
ILD	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Immune-mediated pneumonitis‡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Renal	25 (7.1)	4 (1.1)	12 (3.4)	0
Blood creatinine increased	20 (5.7)	1 (0.3)	11 (3.2)	0
Acute kidney injury	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Blood urea increased	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
Autoimmune nephritis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Immune-mediated nephritis	1 (0.3)	0	0	0
Renal failure	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Skin	143 (40.7)	6 (1.7)	62 (17.8)	0
Pruritus	81 (23.1)	0	40 (11.5)	0
Rash	53 (15.1)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
Maculo-papular rash	19 (5.4)	2 (0.6)	4 (1.1)	0
Erythema	9 (2.6)	0	2 (0.6)	0
Eczema	6 (1.7)	0	0	0
Dermatitis	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
Papular rash	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0
Urticaria	3 (0.9)	0	0	0
Macular rash	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Toxic skin eruption	2 (0.6)	0	0	0
Blister	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Dermatitis acneiform	1 (0.3)	0	5 (1.4)	0
Erythema multiforme	1 (0.3)	0	0	0
Pemphigoid	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Psoriasis	1 (0.3)	0	0	0
Pruritic rash	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Pustular rash	1 (0.3)	0	0	0
Skin exfoliation	1 (0.3)	0	0	0
Dermatitis allergic	0	0	1 (0.3)	0
Photosensitivity reaction	0	0	1 (0.3)	0
Endocrine	67 (19.1)	1 (0.3)	13 (3.7)	0
Hypothyroidism	34 (9.7)	0	5 (1.4)	0
Hyperthyroidism	33 (9.4)	0	3 (0.9)	0
Blood TSH increased	5 (1.4)	0	2 (0.6)	0
Thyroiditis	3 (0.9)	0	0	0
Thyroxine free increased	1 (0.3)	0	0	0
Blood TSH decreased	0	0	3 (0.9)	0
Adrenal insufficiency	1 (0.3)	0	0	0
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0.3)	0	0	0
Diabetes mellitus	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Diabetic ketoacidosis	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Se produjeron 3 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de nivolumab 2 debidas a neumonitis y una debida a perforación intestinal.

Se interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos del mismo en el 12,8% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 2% de los pacientes tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con nivolumab fueron: neumonitis (1,7 %), erupción cutánea (1,1 %), colitis (0,9 %) y un aumento del nivel de GPT (0,9 %).

Si bien la tolerancia al tratamiento fue peor en la rama de nivolumab, en general, el perfil de toxicidad es manejable y las diferencias entre el grupo de nivolumab y el grupo de placebo fueron generalmente pequeñas.

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLINICO

La FDA aprueba el 19 de agosto 2021 nivolumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial con alto riesgo de recaída tras resección radical.

La EMA aprueba el 24 de febrero 2022 nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante en carcinoma urotelial musculoinvasivo con expresión de PDL1 $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia tras resección radical.

Según la escala de clasificación ESMO-MCBS v 1.1 la magnitud del beneficio clínico para el tratamiento de nivolumab adyuvante en cáncer urotelial se sitúa en la categoría A con un beneficio en la SLE con HR 0,70 95%CI 0,57-0,86.

7. DISCUSIÓN

El diseño del estudio CheckMate 274 (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) se considera adecuado para evaluar el beneficio de nivolumab en pacientes con MIUC a los que se ha realizado una resección radical, y presentan alto riesgo de recurrencia de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente.

Los criterios de inclusión y de exclusión son aceptables, así como acotar la inclusión de los pacientes con UTUC al 20% teniendo en cuenta la población con MIUC. Pero, sin embargo, las diferencias en la biología de esta enfermedad con respecto a MIBC en cuanto a patrón de diseminación linfática, la aparición de síntomas, el espesor muscular, hace que no quede claro si los resultados obtenidos en MIBC pueden considerarse relevantes para los pacientes con UTUC.

En el estudio podían participar tanto pacientes que habían recibido QT neoadyuvante como aquellos que no la habían recibido. En base a los datos de mejora en SG y SLE (5) la QT neoadyuvante basada en cisplatino, es el tratamiento de elección recomendado en todas las guías. En el estudio, se permitía la inclusión de pacientes que no habían recibido QT neoadyuvante por no ser apto para CDDP o que rechazaron el tratamiento adyuvante con CDDP con un ECOG de 2. Esto podría haber ocasionado la inclusión de pacientes en peor situación general con respecto a aquellos que habían realizado tratamiento neoadyuvante pero sólo hubo un 2% de pacientes con ECOG 2.

La rama control en el estudio es placebo que se considera aceptable dada la no existencia de un tratamiento adyuvante estándar en estos pacientes (guías ESMO 2022) (17). En cuanto a la dosis de nivolumab 240 mg cada 2 semanas es la dosis aprobada para carcinoma urotelial avanzado por lo que se considera adecuada y hay datos que fundamentan la dosis de 480 cada 4 semanas por lo que esta dosis también podría ser aceptable.

En cuanto a los objetivos del estudio, el objetivo principal dual es la SLE en la población con expresión PDL1 $\geq$ 1 % y SLE en todos los pacientes aleatorizados. La SLE como objetivo principal en un estudio de adyuvancia, es válido cuando hay un efecto claro del fármaco respaldado por las diferencias en las mesetas de las curvas de Kaplan Meier que sugiere un beneficio a largo plazo, lo que podría llevar a una tasa de curación mayor.

Con respecto a la SG es un objetivo secundario del estudio con datos inmaduros en el momento del análisis.

La población del estudio, podría considerarse representativa de la población española diagnosticada de cáncer urotelial músculo invasivo que recibe tratamiento adyuvante: la mediana de edad 67 años, 76,2% varones, 79% tumores vesicales y el 62,8% de los pacientes presentaban ECOG 0. Además, en la práctica clínica diaria aproximadamente la mitad de los pacientes son elegibles para recibir tratamiento neoadyuvante y en el estudio el 43% de los pacientes habían recibido QT previa basada en CDDP

En el estudio, nivolumab adyuvante, demostró una mejora estadísticamente significativa en SLE de 10 meses en todos los pacientes aleatorizados (HR = 0,70 [IC del 98,22 %: 0,55, 0,90]; p = 0,0008; mediana de SLE de 20,76 meses frente a 10,84 meses). También fue positivo el objetivo principal de SLE en los pacientes con expresión de PDL1 $\geq$ 1 % (HR = 0,55 [IC 98,72 %: 0,35, 0,85]; valor p = 0,0005; la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de nivolumab y fue de 8,41 meses en el brazo de placebo). La curva de Kaplan Meier para los pacientes con PD-L1 $\geq$ 1 % muestra una clara separación temprana de las curvas y parece que se alcanza una meseta a partir de los 27 meses (figura 3) aunque el número de pacientes a riesgo en ese momento son muy pocos, pero parece que en estos pacientes nivolumab confiere un beneficio a largo plazo en términos de SLE.

El estudio incluye tres grupos de pacientes diferentes: pacientes con tumores del tracto superior, pacientes con enfermedad residual tras la QT neoadyuvante y pacientes cistectomizados no aptos para recibir QT adyuvante o que la rechazan. Aunque el estudio es claramente positivo en SLE para la población por intención de tratar, es muy difícil establecer la magnitud del beneficio en cada subpoblación.

El 59% de los pacientes incluidos en el estudio, no tenían expresión de PD-L1 ≥ 1 %. Pero no se planificaron análisis formales en estos pacientes. Los datos de SLE en este grupo con un HR estimado de 0,80 (IC del 95 %: 0,62, 1,03) fueron de 17,68 meses (95% CI: 14,06 – 22,37) para los pacientes tratados con nivolumab frente a 11,07 meses (95% CI: 8,31-16,89) para los pacientes tratados con placebo. En base a estos datos, y a la positividad en la población por intención de tratar no parece existir una justificación clara para excluir de la indicación a estos pacientes PDL1 negativos.

Con el fin de caracterizar mejor qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante con nivolumab, se realizó un análisis exploratorio post hoc de SLE según los niveles de expresión de PDL1 por TC (expresión en células tumorales) y por score positivo combinado (CSP, expresión de PDL 1 en células tumorales e inmunes) con fecha de corte de datos de 1 de febrero de 2021. Para ello se determinó de forma retrospectiva la expresión de PDL1 por CPS en laboratorio central y se analizaron los resultados en 629 pacientes con TPS y CPS cuantificables (18). De ellos, 249 (40 %) tenían TPS ≥ 1 %, 380 (60 %) tenían TPS < 1 %, 557 (89 %) tenían CPS ≥ 1 y 72 (11 %) tenían CPS < 1

Entre los pacientes con TPS < 1 %, el 81 % (n = 309) tenían CPS ≥ 1 . En este subgrupo de pacientes, la mediana de SLE (IC del 95 %) fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron nivolumab (mediana de 19,2 meses, 95 % IC 15,6–33,4) en comparación con placebo (mediana 10,1 meses, IC 95 % 8,2–19,4) (HR 0,73, IC 95 %, 0,54–0,99) (Tabla 4). Quizás este beneficio observado en CPS ≥ 1 pudiese explicar el beneficio observado con nivolumab adyuvante en pacientes con TPS < 1 %

Tabla 4 SLE según expresión PDL1 TC y CPS

	Tratamiento	Mediana SLE (95% CI), meses	Probabilidad SLE a 6 m (95% CI), %	Probabilidad SLE a 12 m (95% CI), %	HR (95% CI) para recurrencia o muerte
CPS ≥ 1	NIVO n = 281	24,6 (19,2–NE)	76,7 (71,2–81,3)	66,5 (60,5–71,8)	0,62 (0,49–0,78)
	PBO n = 276	9,4 (8,2–15,2)	59,9 (53,7–65,5)	45,9 (39,7–51,8)	
CPS < 1	NIVO n = 34	6,4 (5,1–12,6)	52,2 (34,2–67,4)	36,1 (20,1–52,3)	1,22 (0,67–2,20)
	PBO n = 38	8,4 (5,4–13,8)	59,5 (42,1–73,3)	37,3 (22,0–52,6)	
TC ≥ 1 %	NIVO n = 124	NA (24,6–NE)	74,7 (65,8–81,6)	68,6 (59,4–76,2)	0,50 (0,35–0,71)
	PBO n = 125	8,4 (5,6–17,9)	55,6 (46,2–64,1)	44,8 (35,6–53,6)	
TC < 1 %	NIVO	16,5 (13,4–20,8)	73,7 (66,7–79,4)	59,7 (52,2–66,4)	0,80 (0,61–1,04)

	n = 191				
	PBO n = 189	9,6 (8,2–13,9)	62,5 (55,1–69,1)	44,8 (37,5–51,9)	
TC < 1% y CPS ≥ 1	NIVO n = 157	19,2 (15,6–33,4)	78,4 (70,9–84,1)	64,8 (56,6–71,9)	0,73 (0,54–0,99)
	PBO n = 152	10,1 (8,2–19,4)	63,5 (55,2–70,7)	46,4 (38,2–54,2)	

En cuanto a los análisis descriptivos de subgrupos preespecificados exploratorios en función de si habían recibido tratamiento previo o no con cisplatino neoadyuvante, los pacientes con PDL1≥1 % que habían recibido neoadyuvancia (n 118) presentaron un HR para SLE de 0,37 (IC del 95 %: 0,22; 0,64) con una mediana de SLE no alcanzada y 8,41 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente. En los que no habían recibido CDDP neoadyuvante (n 164) el HR fue de 0,69 (IC del 95 %: 0,44; 1,08) con una mediana de SLE de 29,67 y 11,37 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente.

Si bien todavía no hay datos maduros de SG, el efecto observado en la SLE sobre todo en la población PDL1≥1 %, es tal que es muy poco probable que haya un efecto perjudicial en SG lo que unido al perfil de seguridad de nivolumab sería suficiente para respaldar el beneficio clínico de nivolumab en toda la población y en especial en PDL1≥1 %

Los datos de calidad de vida fueron comparables en ambos grupos de tratamiento y no mostraron un efecto diferente del tratamiento entre nivolumab y placebo durante el seguimiento. En pacientes con ECOG 2 (sólo incluido un 2%), enfermedad autoinmune activa o que precisen inmunosupresión sistémica se debería de valorar riesgo beneficio del uso de nivolumab adyuvante

En cuanto a la seguridad, nivolumab es más tóxico que placebo, como se objetiva en el mayor número de EA graves y EA ajustados por exposición, de todas las causas y de cualquier grado en el brazo de nivolumab en comparación con el brazo de placebo. El tratamiento con nivolumab también requirió mayor número de retrasos de dosis y discontinuaciones debido a EA. No obstante, esto se considera aceptable ya que, en general, el perfil de toxicidad es manejable y las diferencias entre el grupo de nivolumab y el grupo de placebo fueron generalmente pequeñas. En general, no se identificaron problemas serios de seguridad.

8. CONCLUSIÓN

Nivolumab ha demostrado una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SLE en pacientes diagnosticados de MIUC tratados con cistectomía radical, y que presentan los criterios de alto riesgo tal y como se definen en este estudio, tanto en la población global del estudio como en la subpoblación con expresión de PDL1 $\geq$ 1% en células tumorales. Aunque actualmente no disponemos de datos maduros sobre la magnitud del beneficio en términos de SG, los resultados se consideran clínicamente relevantes y suficientes para concluir sobre el beneficio clínico a largo plazo.

Los datos de seguridad del estudio CheckMate 274 son consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de nivolumab y no se han identificado nuevos efectos adversos.

En conclusión, la SEOM recomienda la utilización de nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial musculoinvasivo con expresión de PDL1 $\geq$ 1%, en pacientes con alguno de los criterios de alto riesgo de recurrencia tras resección radical definidos en el estudio, tal y como se refleja en la aprobación en ficha técnica. No obstante, los resultados del estudio de registro reflejan un beneficio de nivolumab en la población global incluida en el estudio con criterios de alto riesgo tras la cistectomía radical.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hepp Z , Shah S, Smoyer K , Vadagam P. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic literature review and gap analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Feb;27(2):240-255
2. Supit W, Mochtar CA, Santoso RB Umbas R. Outcomes of radical cystectomy and bladder preservation treatment for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Asian J Surg 2014 Oct;37(4):184-9.
3. Powles T, Park SH, Voog E et al Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230
4. Krabbe LM, Eminaga O, Shariat SF, et al. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol 2017;197:580–9.
5. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration Lancet 2003; 361: 1927–34

6. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* 2020; 203:690–8.
7. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2014;66(1):42-54.
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):50-61.
9. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or Np M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):76-86.
10. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277.
11. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma *J Clin Oncol* 2017 Mar 10;35(8):852-860.
12. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE et al Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):525-537.
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
14. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma *N Engl J Med* 2021;384:2102-14.
15. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE et al., Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial *Eur Urol Oncol* (2022), <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.02.003>
16. Witjes JA, Bajorin DF, Galsky MD et al Results for patients with muscle-invasive bladder cancer in the CheckMate 274 trial *ASCO 2022 Abstract Number 4585*
17. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Ann oncol* 2022 Mar;33(3):244-258

18. Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA et al , Analysis of disease-free survival in CheckMate 274 by PD-L1 combined positive score and tumor proportion score. Journal of Clinical Oncology Volume 40, Issue 6_suppl Meeting Abstract | 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por Sanofi-Aventis, Pfizer, Astellas Pharma, BMS, Ipsen, Roche y Bayer. Ha participado como consultor para Astellas Pharma, Bristol- Myers Squibb, Ipsen, Roche, Bayer, Sanofi-Aventis, MSD Oncology, Merck, Pfizer y EUSA Pharma. Ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Roche, Pfizer, Sanofi-Aventis y MSD Oncology.