

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) EN TRATAMIENTO DEL CARCINOMA UROTELIAL LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO EN ADULTOS QUE HAYAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIA BASADA EN PLATINO O QUE NO SON CANDIDATOS A QUIMIOTERAPIA BASADA EN CISPLATINO

1. RESUMEN

El cáncer de vejiga es la neoplasia maligna más común que afecta al sistema urinario. El **90%** de estos **se origina en el endotelio urotelial**. Aproximadamente un cuarto de ellos son invasivos, por lo que se infiltran en las capas más profundas de las paredes de la vejiga incluyendo el tejido conectivo y el músculo, hasta sobrepasar los límites de la vejiga para diseminarse hacia otros órganos limítrofes y distales, asociándose a un riesgo de muerte elevado¹.

Se desconoce la etiología exacta del cáncer de vejiga, aunque se han identificado varios **factores de riesgo** como el hábito tabáquico, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) o la exposición a algunas sustancias químicas de uso industrial².

Los **síntomas** más comunes son hematuria, aumento de la frecuencia urinaria, reducción de la capacidad de la vejiga y disuria. Síntomas menos frecuentes son las infecciones del tracto urinario, la obstrucción del tracto urinario superior o el dolor, que suelen aparecer en estadios más avanzados³.

En España el cáncer de vejiga representa el **cuarto cáncer más común en hombres y el quinto en mujeres**, según las estimaciones más recientes de REDECAN, con 17.439 y 3.654 nuevos casos en 2015 respectivamente. También es el cuarto tumor más mortal en hombres y el decimoquinto en mujeres⁴, lo que posiciona a España como el **segundo país de la Unión Europea**, tras Malta, **con una mayor tasa de mortalidad por cáncer de vejiga**⁵.

La mediana de **supervivencia** de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado tras quimioterapia con cisplatino **oscila entre los 6,98 y los 8,50 meses**⁶.

La **calidad de vida** relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes con cáncer de vejiga se ve afectada por la patología y por la toxicidad asociada a los tratamientos disponibles en los aspectos del funcionamiento físico, social y emocional^{7,8}.

En España, el **cáncer de vejiga costó en 2012 498,5 millones de euros (4% del coste total del cáncer en nuestro país)**, de los cuales el 57% se corresponde a costes directos sanitarios, el 17% a pérdidas de productividad, principalmente debido a la mortalidad, y el 26% a cuidados informales⁹.

El **impacto social** del cáncer de vejiga en España en 2012 fue de 73.973 años de vida ajustados por discapacidad, representando el 3,6% del total de todos los cánceres. La mediana de **años potenciales de vida perdidos** por muerte prematura asociados al cáncer de vejiga es de **3,9 años** para los **hombres** y de **6,5 años** para las **mujeres**¹⁰.

El **tratamiento estándar en primera línea** para cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico es la quimioterapia con **cisplatino combinado con gemcitabina o metotrexato/vinblastina/adriamicina**, siendo la primera opción preferida por tener un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, **más del 50% de pacientes cumple uno o más criterios de no elegibilidad para esta terapia** (performance score >1; tasa de filtración glomerular ≤60ml/min; pérdida audiométrica grado ≤2 y neuropatía periférica; fallo cardíaco New York Heart Association clase III). En estos pacientes se suele **remplazar** el cisplatino **por carboplatino**. En los **pacientes con peor estado funcional** se considera la **monoterapia** con **paclitaxel, gemcitabina o vinflunina con resultados limitados**¹¹⁻¹⁶.

Las opciones de tratamiento para los pacientes que progresan durante o después del tratamiento de primera línea eran hasta ahora limitadas. Vinflunina ha sido el único medicamento aprobado en Europa en esta indicación, con eficacia limitada, quedando como alternativas la inclusión en ensayo clínico o el tratamiento quimioterápico fuera de indicación con eficacia limitada y alta toxicidad.

En este informe se van a analizar las indicaciones aprobadas de pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico:

- en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.
- en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

2. TÍTULO.

Informe SEOM de Evaluación de pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino o que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Octubre 2017, actualizado en diciembre 2018

4. CONTENIDO.

4.1 Identificación y descripción del fármaco

4.1.1 Nombre genérico

Pembrolizumab

4.1.2 Nombre comercial

KEYTRUDA®

4.1.3 Estructura química

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4/isotipo kappa, con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc, frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), con un peso molecular de aproximadamente 149 KDa y producida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

4.1.4 Indicación clínica evaluada

Tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

Tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 .

4.1.5 Laboratorio

MSD (Merck Sharp and Dohme)

4.1.6 Grupo terapéutico y código ATC

Anatomical main group: L- Agente neoplásico e inmunomodulador

Therapeutic subgroup: L01- Citostáticos

Pharmacological subgroup: L01X- otros citostáticos

Chemical group: L01XC- Anticuerpo monoclonal

Chemical substance: L01XC18- Pembrolizumab

4.1.7 Vía de administración

Mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

4.1.8 Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Pembrolizumab se administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado.

4.1.9 Presentaciones y precios

Pembrolizumab está disponible en viales de 50 mg como polvo liofilizado para solución para infusión. Después de la reconstitución la solución contiene 25 mg de pembrolizumab por cada ml.

También está disponible en viales de 100 mg como concentrado para solución para perfusión. Los viales son de 4 ml y cada ml contiene 25 mg de pembrolizumab.

4.2 Área de acción farmacológica

4.2.1 Mecanismo de acción

Pembrolizumab es un anticuerpo que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T, actuando como un regulador negativo de la actividad de las células T. Sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, son expresados en células presentadoras de antígenos para modular la activación de la respuesta inmune y pueden ser expresados por células tumorales, u otras células en el microambiente tumoral. Al bloquear la

interacción de PD-1 con sus ligandos, pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales.

4.2.2 Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación

Pembrolizumab ha sido aprobado en melanoma, en cáncer de pulmón avanzado, en linfoma de Hodgkin clásico, en cáncer de cabeza y cuello, en carcinoma urotelial, en tumores que presentan una elevada inestabilidad de microsatélites y en cáncer gástrico avanzado por diferentes agencias reguladoras.

Melanoma

FDA: Pembrolizumab fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) el 18 de Diciembre de 2015 para la indicación de melanoma metastásico o irresecable.

EMA: Pembrolizumab recibió la aprobación de la EMA (*European Medicines Agency*) el 17 de Julio de 2015 para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en adultos. EMA: Pembrolizumab en monoterapia recibió la aprobación de la EMA el 17 de diciembre de 2018 para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección

Cabeza y cuello:

FDA: Pembrolizumab está aprobado por la FDA desde el 5 de Agosto de 2016 para la indicación de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico para pacientes que hayan progresado durante o tras el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

EMA: Pembrolizumab está aprobado por la EMA desde el 7 de Septiembre de 2018 para el tratamiento en monoterapia del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) igual o superior al 50% y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

FDA: la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab el 24 de Octubre de 2016 para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores presenten expresión elevada del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) determinada con el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3), considerándose elevada una proporción de marcador tumoral superior o igual al 50% de las células tumorales, que no tengan alteraciones genéticas en EGFR o ALK y que no hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia sistémica.

Además, el 24 de Octubre de 2016 la FDA amplió la indicación de pembrolizumab para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 empleando el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3) con una proporción de marcador tumoral superior o igual al 1% de las células tumorales, tras progresión de la enfermedad a quimioterapia basada en platino y, si procede, terapia dirigida a mutaciones en ALK o EGFR.

El 10 de Mayo de 2017 la FDA amplió la indicación de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino para pacientes con CPNM metastásico no escamoso.

EMA: el 2 de Agosto de 2016 la EMA aprobó la extensión de la indicación de pembrolizumab para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los

pacientes con mutaciones en EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab.

Con fecha de 27 de Enero de 2017, la EMA aprobó la extensión de la indicación de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral superior o igual al 50% sin alteraciones genéticas tumorales en EGFR o ALK.

El 7 de septiembre de 2018 la EMA aprobó pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

FDA: el 15 de Marzo de 2017 la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos con LHc refractario o para aquéllos que han recidivado después de tres o más líneas de tratamiento.

EMA: el 5 de Mayo de 2017 la EMA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con LHc en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.

Carcinoma urotelial

FDA: el 18 de Mayo de 2017 la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras progresión de la enfermedad a quimioterapia basada en platino o durante los 12 meses posteriores a recibir tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Además, el 18 de Mayo de 2017 la FDA amplió la indicación de pembrolizumab para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no elegibles a recibir quimioterapia basada en cisplatino.

EMA: el 24 de Agosto de 2017 la EMA aprobó la indicación de pembrolizumab para el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino y en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino.

El 1 de junio de 2018 la ficha técnica de pembrolizumab se modificó siguiendo la recomendación de la EMA de restringir el uso del fármaco de forma que las indicaciones quedarían así: pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino así como en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y *cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 .*

Tumores sólidos con elevada inestabilidad de microsatélites

FDA: el 23 de Mayo de 2017 la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab para pacientes adultos o pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos, con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o defectos en la reparación de bases del ADN mal

apareadas (dMMR), que hayan progresado a tratamiento previo y sin alternativas terapéuticas satisfactorias o con cáncer colorectal, MSI-H o dMMR, tras progresión al tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Cáncer gástrico avanzado

FDA: el 22 de Septiembre de 2017 la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab para pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico localmente avanzado o metastásico recurrente cuyos tumores presenten expresión de PD-L1 determinada mediante un test aprobado por la FDA. Los pacientes deben haber progresado a dos o más líneas de tratamiento sistémico previo, incluyendo quimioterapia con fluoropirimidina y platino y, si procede, terapia dirigida a HER2/neu.

Cáncer cervical

FDA: El 12 de Junio de 2018 la FDA aprueba Pembrolizumab en pacientes con cáncer cervical recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS ≥ 1)

Carcinoma de células de Merkel

FDA: El 19 de diciembre de 2018 la FDA aprueba Pembrolizumab en pacientes adultos y pediátricos con carcinoma de células de Merkel localmente avanzado o metastático

4.2.3 Posología, forma de preparación y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

Pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis recomendada de pembrolizumab es:

- **200 mg** para CPNM que no ha sido tratado previamente con quimioterapia, para LHC o para carcinoma **urotelial**.

- 2 mg/kg para CPNM que ha sido tratado previamente con quimioterapia o para melanoma.

Los pacientes deben recibir tratamiento con KEYTRUDA® hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

4.2.4 Farmacocinética

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas.

4.2.4.1 Absorción

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

4.2.4.2 Distribución

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~7,5 l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

4.2.4.3 Metabolismo

Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

4.2.4.4 Eliminación

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de ~0,2 l/día (CV: 37%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~25 días (CV: 38%).

4.3 Evaluación de la eficacia

4.3.1 Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La valoración de la eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a cisplatino se basa en los resultados del ensayo KEYNOTE-052, un estudio fase II, multicéntrico, de un solo brazo. Tanto el estudio como los resultados obtenidos se describen en detalle en el apartado siguiente¹⁷ (4.3.2 Resultados de ensayos clínicos).

La evaluación del perfil beneficio/riesgo de pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras fallo a quimioterapia basada en platino se sustenta en los resultados del ensayo pivotal KEYNOTE-045, un estudio fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado, que compara la eficacia de una dosis fija de pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) frente a la quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). Tanto el estudio como los resultados obtenidos se describen en detalle en el apartado siguiente¹⁸ (4.3.2 Resultados de ensayos clínicos).

Sin embargo, los primeros resultados sobre la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían progresado tras recibir quimioterapia basada en platino proceden del ensayo KEYNOTE-012, un estudio fase Ib, con múltiples cohortes, no aleatorizado y abierto¹⁹. Este estudio incluyó 33 pacientes que recibieron pembrolizumab (10 mg/kg) cada dos semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización del estudio (24 meses). Los efectos adversos fueron los esperados en base al perfil de seguridad de pembrolizumab en otros tipos tumorales. Solo 27 pacientes pudieron ser incluidos en el análisis de eficacia puesto que 6 pacientes abandonaron el estudio antes de la primera evaluación radiológica. Con una mediana de seguimiento de 13 meses (rango 1 a 26) la tasa de respuesta fue del 26% (7 pacientes de 27). Hubo 3 respuestas completas (11%), 4 parciales (15%), 4 estabilizaciones (15%) y 14 progresiones (52%) como mejor respuesta obtenida, 2 pacientes no tenían datos disponibles. El tiempo hasta la respuesta fue de 2 meses (rango 2-13) y la mediana de duración

de la respuesta fue de 10 meses (rango 4 a 22+, con dos respuestas en curso en el momento de corte de la base de datos). 4 (57%) de 7 pacientes en respuesta tuvieron respuestas con una duración superior a 6 meses y en los 3 (43%) restantes la duración fue superior a 12 meses.

4.3.2 Resultados de ensayos clínicos

KEYNOTE-052

Los resultados del estudio KEYNOTE-052 con una mediana de seguimiento de 5 meses han sido publicados recientemente¹⁷. Adicionalmente, en ASCO 2017 se presentó una actualización de resultados con una mediana de seguimiento de 9,5 meses²⁰ y en ESMO 2017 se presentó un análisis de subgrupos²¹ que evalúa la eficacia y seguridad de pembrolizumab en subgrupos de pacientes con edad ≥ 65 años, edad ≥ 75 años y estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 2.

First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study (Balar et al. 2017)¹⁷.

Resumen del ensayo

Estudio fase II, no aleatorizado, abierto, internacional para evaluar la eficacia y la seguridad de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico ya sea de la pelvis renal, los uréteres, la vejiga o la uretra. El ensayo se realizó en pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica y que no eran aptos para recibir tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino, ya sea por disfunción renal, mal estado funcional u otras comorbilidades como neuropatías, pérdida de audición o fallo cardíaco. El estudio se llevó a cabo en 78 centros en 17 países. Se han realizado varios análisis intermedios (1 de Septiembre de 2016, 19 de Diciembre de 2016 y 9 de Marzo de 2017) y la fecha estimada de finalización del estudio es Junio de 2018.

Tipo de ensayo clínico

Se trata de un ensayo fase II, abierto, internacional, multicéntrico y de brazo único realizado en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino.

Número de pacientes

El ensayo incluyó 370 pacientes con carcinoma urotelial (pelvis renal, uréter, vejiga o uretra) localmente avanzado o metastásico.

En el momento del primer análisis intermedio, a fecha de 1 de Septiembre de 2016, 226 pacientes (61,1%) continuaban en el ensayo y 137 pacientes (37,0%) aún estaban recibiendo pembrolizumab. El fallecimiento fue la causa más común de discontinuación del estudio (109 pacientes; 29,5%); otras causas fueron retirada del consentimiento (4,9%), efectos adversos (4,1%) y decisión del investigador (0,5%). Entre las causas más comunes de discontinuación del

tratamiento se encuentran la progresión de la enfermedad (131 pacientes; 35,4%), efectos adversos (9,7%), decisión del investigador (12,4%) y retirada del paciente (4,6%).

Fármaco(s) en investigación y fármaco(s) control

Pembrolizumab administrado en una dosis fija de 200 mg mediante una infusión de 30 minutos cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

Los pacientes recibieron pembrolizumab durante 24 meses o hasta que presentaran progresión de la enfermedad según los criterios RECIST, toxicidad inaceptable, enfermedad que impidiera continuar con el tratamiento, embarazo, retirada del consentimiento o por decisión del investigador. El tratamiento podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico según el investigador.

Objetivos

Objetivos primarios:

- Tasa de respuesta objetiva (TRO): tasa de respuestas completas y parciales.

Objetivos secundarios:

- Duración de la respuesta (DR): definido como el tiempo transcurrido desde la respuesta hasta progresión o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta progresión o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta el fallecimiento por cualquier causa.
- La seguridad en la población del estudio fue evaluada durante todo el ensayo, reportando los efectos adversos clasificados por su gravedad.

Objetivos exploratorios:

- Cambios en calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.
- Estudio de posibles biomarcadores predictivos de la respuesta a pembrolizumab.

Principales criterios de inclusión y exclusión

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad mínima de 18 años.
- Diagnóstico confirmado mediante histología o citología de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico de la pelvis renal, uréter, vejiga o uretra, con histología de célula transicional o mixta (transicional/no transicional).
- No ser candidato a recibir tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino, para lo cual debía presentar, al menos, uno de los siguientes criterios:
 - ECOG performance status de 2 (la proporción de pacientes con ECOG 2 estaba limitada a aproximadamente el 50% del total de la población)

- Aclaramiento de creatinina < 60 mL/min pero >30 mL/min
- CTCAE v.4, Grade >2 audiometric hearing loss
- Neuropatía periférica CTCAE v.4, Grado >2
- Fallo cardíaco NYHA Clase III
- No haber recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica (se permitió el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con quimioterapia basada en platino si la recurrencia ocurrió >12 meses tras la finalización del tratamiento).
- Tener al menos una lesión medible de acuerdo con los criterios RECIST 1.1.
- Estado funcional de 0, 1 ó 2 en la escala ECOG.
- Haber proporcionado tejido para el estudio de biomarcadores.

Los criterios de exclusión principales fueron:

- Enfermedad apta para recibir terapia local con intención curativa.
- Estar participando o haber participado en otro ensayo clínico, habiendo recibido la terapia de dicho ensayo en las 4 semanas previas a comenzar el tratamiento en este estudio.
- Haber recibido quimioterapia, terapia dirigida, o radioterapia, en las 2 semanas previas al estudio. En caso de que la terapia incluyera anticuerpos, deberán haber transcurrido al menos 4 semanas tras la última dosis.
- Metástasis cerebral activa o meningitis carcinomatosa.
- Enfermedad autoinmune activa que haya requerido tratamiento sistémico en los 2 años previos al estudio.
- Infección activa que requiera tratamiento sistémico, enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis activa.
- Estar embarazada, en período de lactancia o esperar concebir durante el período de duración del estudio.
- Haber recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 o con agentes dirigidos a otras moléculas co-inhibidoras del receptor de linfocitos T.
- Diagnóstico de VIH o hepatitis B o C.
- Haber recibido una vacuna con virus atenuado en los 30 días anteriores al comienzo del tratamiento en el estudio.

Análisis estadístico

La población de todos los pacientes tratados es la población principal para los análisis de los datos de eficacia y seguridad en este ensayo. La TRO basada en los criterios RECIST 1.1 evaluados mediante revisión radiológica independiente es el criterio de valoración principal de la eficacia. Se presentará una estimación puntual y un intervalo de confianza del 95 % (determinado por los límites de confianza unilaterales superior e inferior del 97,5 %) basados en la distribución binomial exacta, en las poblaciones formadas por todos los sujetos, los sujetos con expresión de PD-L1 positiva y los sujetos con expresión de PD-L1 fuertemente positiva. No se realizarán contrastes de hipótesis. La estimación de los resultados de SLP y SG se realizó en base a métodos estadísticos empleando las curvas de Kaplan-Meier.

En el momento del análisis (1 de Septiembre de 2016) existía un número de pacientes a los que no se les había realizado aún la segunda evaluación radiológica porque no llevaban el

tiempo necesario en el estudio. Por tanto, se realizó un análisis post-hoc que incluyó solo los pacientes inscritos en el estudio durante más de 4 meses¹⁷.

Fortalezas y debilidades del estudio

El estudio KEYNOTE-052 está dirigido a una población de pacientes con pocas opciones terapéuticas puesto que son pacientes no aptos para recibir el tratamiento estándar en primera línea de carcinoma urotelial avanzado o metastásico, consistente en quimioterapia basada en cisplatino. Este estudio incluye una proporción elevada de pacientes ancianos (29% mayores de 80 años), con comorbilidades asociadas (59% con insuficiencia renal) y mal estado funcional (ECOG2 el 42%), siendo el estudio representativo de la población tratada en práctica clínica habitual.

Cabe resaltar que el estudio es un fase II que incluye un elevado número de pacientes (n=370) representativos de la población de pacientes no aptos para recibir quimioterapia basada en cisplatino.

En esta población cisplatino inelegible, la combinación de carboplatino y gemcitabina es el tratamiento más habitual, siendo esquemas de tratamiento tóxicos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal^{14,15,22}. Sin embargo, pembrolizumab ha demostrado un beneficio independientemente de la función renal del paciente. Esto se pone de manifiesto por la elevada proporción de pacientes con disfunción renal (59%) y mayores de 80 años (29%) incluidos en el estudio.

La principal limitación del estudio es la ausencia de un brazo control, lo que limita la comparación con las alternativas terapéuticas existentes o con la mejor terapia de soporte. Este hecho está justificado por ser un estudio fase II, siendo además el primer estudio en el que se evalúan la seguridad y la eficacia de pembrolizumab en esta población de pacientes. El desarrollo clínico de pembrolizumab en carcinoma urotelial avanzado continua y actualmente está en marcha el estudio fase III KEYNOTE-361 (NCT02853305) que evalúa la eficacia y la seguridad en primera línea de pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, frente a la quimioterapia estándar en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, tanto cisplatino elegibles como cisplatino inelegibles²³.

Resultados

De los 541 pacientes que fueron evaluados para su inclusión en el estudio, 374 fueron incluidos en el estudio y 370 recibieron al menos una dosis de pembrolizumab. La razón más frecuente para la no inclusión fue no cumplir los criterios de elegibilidad (n=166). En la fecha de corte del análisis intermedio, 1 de Septiembre de 2016, 233 (63%) pacientes habían discontinuado el tratamiento y 137 (37%) pacientes seguían en tratamiento con pembrolizumab (Figura 1). La mediana de tiempo de tratamiento fue de 3 meses (rango: 0,03 a 16 meses) y la mediana de seguimiento fue de 5 meses (rango: 0,1 meses a 17 meses)^{17,24}. En este momento 307 pacientes llevaban al menos 4 meses dentro del estudio, por lo que disponían de al menos dos evaluaciones radiológicas tras el comienzo del tratamiento, esenciales para poder confirmar la respuesta, por lo que los datos de eficacia se presentan tanto en la población total como en el subgrupo con un seguimiento superior a 4 meses.

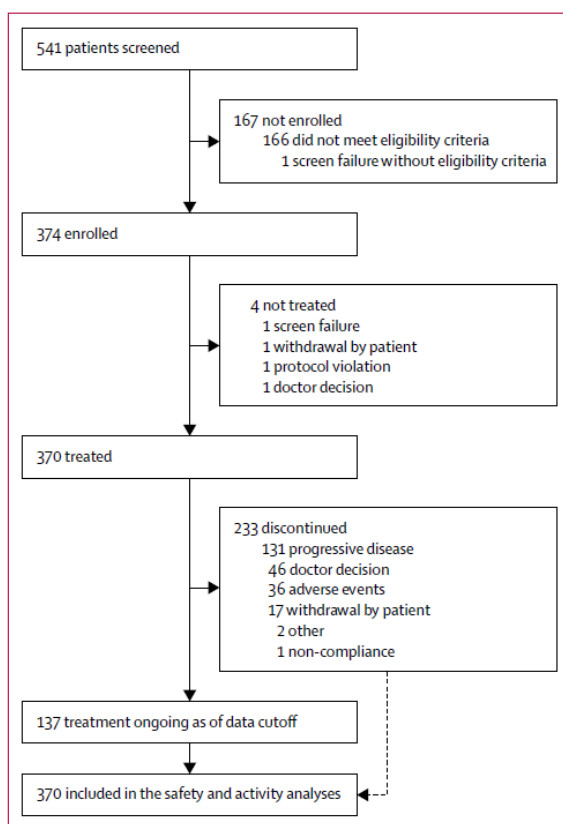


Figura 1. Árbol de pacientes del ensayo KEYNOTE-052.

En general, los pacientes incluidos en el estudio son representativos de la población de pacientes que no son candidatos a terapia basada en cisplatino, siendo las principales razones un estado funcional de 2 según la escala ECOG (32,4%), disfunción renal (49,5%) o ambos (9,2%) (Tabla 1).

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%)

Data are median (range) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
 *Assessed during screening. †Primary tumour location unknown for one patient.
 ‡Metastases location not reported for four patients. §Patients who had adjuvant (after radical cystectomy) or neoadjuvant (before radical cystectomy) platinum-based chemotherapy with recurrence more than 12 months from completion of that therapy were eligible for the trial. ¶Other reasons include New York Heart Association Class III heart failure, grade 2 or worse peripheral neuropathy, and grade 2 or worse hearing loss.

Table 1: Baseline characteristics

Tabla 1. Características basales de la población del ensayo KEYNOTE-052.

Resultados de eficacia.

La TRO fue del 24% (IC 95%, 20%-29%) en la población total del estudio y del 27% (IC 95%, 22%-32%) en el subgrupo de pacientes con un seguimiento superior a 4 meses (Tabla 2). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2 meses (IC 95%, 2,0-2,1). Se logró el control de la enfermedad en 173 pacientes (47%, IC 95%, 42-52%), con 17 respuestas completas (5%, IC 95%, 3-7%) y 72 respuestas parciales (19%, IC 95%, 16-24%).

	All treated patients (n=370)	Patients enrolled at least 4 months before data cutoff (n=307)
Objective response	89 (24%, 20-29)	83 (27%, 22-32)
Complete response	17 (5%, 3-7)	17 (6%, 3-9)
Partial response	72 (19%, 16-24)	66 (21%, 17-27)
Stable disease	84 (23%, 19-27)	57 (19%, 14-23)
Progressive disease	156 (42%, 37-47)	130 (42%, 37-48)
No assessment*	31 (8%, 6-12)	28 (9%, 6-13)
Not evaluable†	10 (3%, 1-5)	9 (3%, 1-6)

Data are n (%; 95% CI). Only confirmed responses are included. *Patients with no assessment had no post-baseline imaging. †Patients who were not evaluable had post-baseline imaging, but images were not of sufficient quality to determine response.

Table 2: Centrally assessed objective tumour response to pembrolizumab as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1)

Tabla 2. Tasa de respuesta objetiva a pembrolizumab evaluada por un comité central independiente siguiendo los criterios RECIST v1.1.

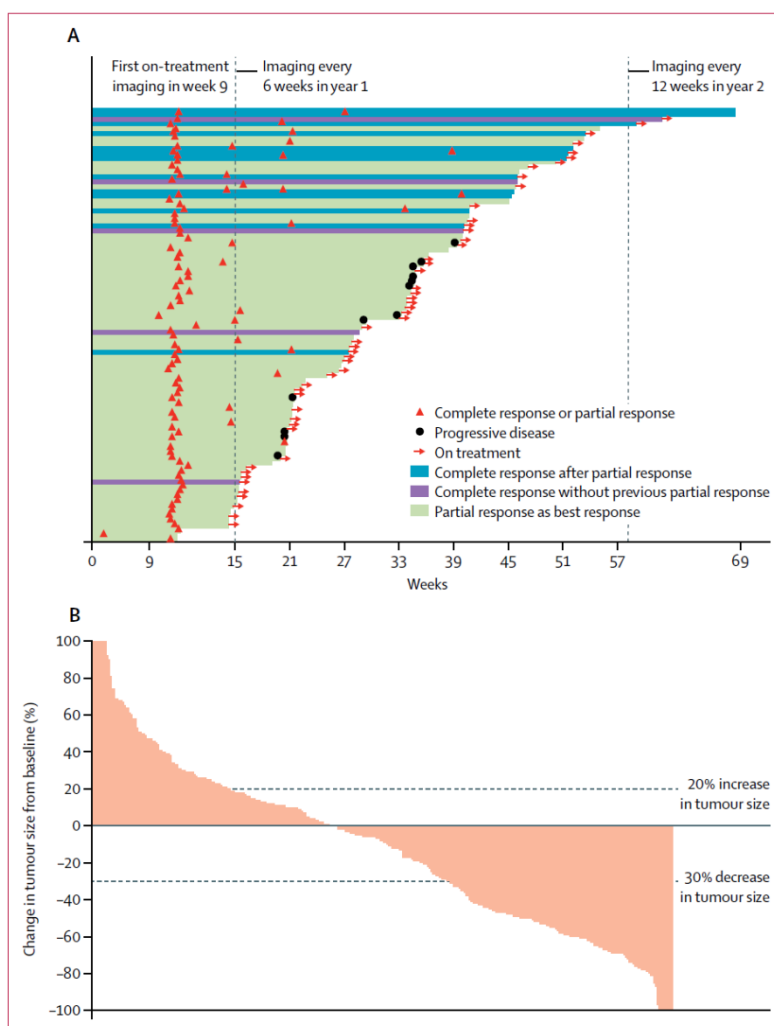


Figura 2. Respuesta tumoral al tratamiento con pembrolizumab evaluada por un comité central independiente siguiendo los criterios RECIST v1.1. (A) Exposición al tratamiento y duración de la respuesta en aquellos pacientes que respondieron al tratamiento con pembrolizumab (n=89). (B) Mejor cambio porcentual en el tamaño tumoral en comparación con el tamaño basal en las lesiones diana.

La mediana de DR no se había alcanzado en el momento del análisis (IC 95%, 9 meses a no alcanzada) en la población del estudio (Figura 2A), con 74 (83%) de 89 respuestas en curso.

En general, el 58% de los pacientes experimentaron una reducción en el tamaño tumoral en las lesiones diana en comparación con el tamaño basal (Figura 2B).

Se registraron 248 eventos de progresión o muerte, siendo la mediana de SLP de 2 meses (IC 95%, 2-3 meses), con tasas de SLP del 30% a 6 meses. Se registraron 130 eventos de muerte, siendo la estimación de SG a 6 meses del 67% (IC 95%, 62-73%).

Se realizó un análisis de subgrupos en aquellos pacientes con un seguimiento superior a 4 meses, observándose una mayor TRO en aquellos pacientes que presentaban metástasis solo en ganglios linfáticos (47%). En los demás subgrupos las TRO fueron muy similares, destacando únicamente una menor TRO en pacientes con metástasis hepática (Tabla 3).

	Responders/ total in subgroup	Objective response (%)
Age		
<65 years	17/57	30% (95% CI 18–43)
≥65 years	66/250	26% (95% CI 21–32)
ECOG performance status		
0 or 1	49/179	27% (95% CI 21–35)
2*	34/128	27% (95% CI 19–35)
Primary tumour location		
Upper urinary tract	13/59	22% (95% CI 12–35)
Lower urinary tract	70/247	28% (95% CI 23–34)
Metastases location		
Lymph node only	20/43	47% (95% CI 31–62)
Visceral disease	61/260	23% (95% CI 18–29)
Liver metastases		
Present	11/64	17% (95% CI 9–29)
Absent	72/243	30% (95% CI 24–36)
Reason for cisplatin ineligibility		
ECOG performance status 2	25/97	26% (95% CI 17–36)
Renal dysfunction	41/154	27% (95% CI 20–34)
ECOG performance status 2 and renal dysfunction	7/24	29% (95% CI 13–51)
Other reasons†	10/32	31% (95% CI 16–50)
Only confirmed responses are included. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *One patient had an ECOG performance status of 3. †Other reasons include New York Heart Association Class III heart failure, grade 2 or worse peripheral neuropathy, and grade 2 or worse hearing loss.		
Table 3: Tumour response to pembrolizumab in patients enrolled at least 4 months before data cutoff, by subgroup		

Tabla 3. Tasa de respuesta objetiva al tratamiento con pembrolizumab en diferentes subgrupos de pacientes inscritos en el estudio durante más de 4 meses.

Resultados del estudio KEYNOTE-052 con una mediana de seguimiento de **9,5 meses**.

En junio de 2017 en ASCO, O'Donnell et al²⁰ presentaron una actualización de resultados del estudio KEYNOTE-052 con una mediana de seguimiento de 9,5 meses (rango: 0,1-23 meses).

Con un mayor seguimiento la TRO aumentó al 29% (IC 95%: 25%-34%), con un 7% de respuestas completas y un 22% de respuestas parciales. Un 18% obtuvo estabilización de la enfermedad como mejor respuesta. La mediana de DR no se había alcanzado en el momento del análisis (IC 95%: 12 meses a no alcanzada), con un 67% de respuestas aún en curso. Además, un 82% de las respuestas mostraron una duración ≥6 meses.

El estudio también evaluó la relación entre la expresión de PD-L1 y la TRO. Para ello, los primeros 100 pacientes que se incluyeron en el estudio formaron parte de un grupo de entrenamiento en el cual se determinó el punto de corte óptimo para la puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral (CPS) mediante una curva ROC, estableciéndose este en 10. La expresión de PD-L1 mediante CPS se define como el cociente entre el número de células

positivas para PD-L1 (tanto tumorales como inmunes) entre el número total de células tumorales multiplicado por 100. El resto de los pacientes del estudio formaron parte del grupo de validación. Los resultados de TRO fueron del 17% y del 37% en pacientes con CPS<10 y ≥10, respectivamente, en el grupo de entrenamiento. En el grupo de validación se observaron TRO del 23% (3% RC y 20% RP) en pacientes con CPS<10 y del 51% (18% RC y 34% RP) en pacientes con CPS≥10.

En septiembre de 2017, en ESMO, Grivas et al.²¹ presentaron un análisis de subgrupos del estudio KEYNOTE-052 en el que se evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en los siguientes subgrupos de pacientes: edad ≥65 años, edad ≥75 años, edad ≥65 años con ECOG 2 y edad ≥75 años con ECOG 2. La TRO fue del 29%, 27%, 29% y 32%, respectivamente, demostrando que todos los subgrupos obtienen un beneficio clínico similar y comparable al de la población total del estudio, 29%. Además, la mediana de DR solo había sido alcanzada en el subgrupo de pacientes con edad ≥75 años y ECOG 2, siendo esta de 9,7 meses (2,8 a 19,6+), el resto de subgrupos no habían alcanzado la mediana de DR con una mediana de seguimiento de 9,5 meses.

Resultados del estudio KEYNOTE-052 con una mediana de seguimiento de **11,5 meses**⁴².

En ASCO, 2018 Vuky et al(1) presentaron una actualización de los resultados de eficacia y seguridad de este estudio con una mediana de seguimiento de 11, 5 meses. En la Tabla 5 se resumen las principales variables de eficacia para la población del ensayo con una mediana de seguimiento de 11,5 meses.

Tabla 5: Respuesta a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino en el ensayo KEYNOTE-052 (mediana de seguimiento 11,5 meses)

Variable	n=370
Tasa de respuesta objetiva*	
% de TRO (IC del 95%)	29% (24, 34)
Tasa de control de la enfermedad [†]	47%
Respuesta completa	8%
Respuesta parcial	21%
Enfermedad estable	18%
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 27,9+)
% con duración ≥ 6 meses	82% [‡]
% con duración ≥ 12 meses	67%
Tiempo hasta la respuesta	
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,3, 9,0)
SLP*	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,3 (2,1, 3,4)
Tasa de SLP a los 6 meses	34%
Tasa de SLP a los 12 meses	22%
SG	
Mediana en meses (IC del 95%)	11,5 (10,0, 13,3)
Tasa de SG a los 6 meses	67%
Tasa de SG a los 12 meses	48%

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

[†] Basada en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor

[‡] Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 77 pacientes con respuesta de 6 meses o más

Se realizó un análisis en pacientes que tenían un valor de CPS para PD-L1 <10 (n=251; 68%) o ≥10 (n=110; 30%) (Tabla 6). La TRO fue del 21% para pacientes con PD-L1 CPS <10 y del 47% para pacientes con PD-L1 CPS ≥10. La mediana de SG fue de 10 meses para pacientes con PD-L1 CPS <10, llegando a 19 meses para pacientes con PD-L1 CPS ≥10.

Tabla 6: TRO y SG por expresión de PD-L1

Variable	CPS<10 N=251	CPS≥10 N=110
Tasa de respuesta objetiva*		
% de TRO (IC del 95%)	21% (16, 26)	47% (38, 57)
SG		
Mediana en meses (IC del 95%)	10 (8, 12)	19 (12, no alcanzada)
Tasa de SG a los 12 meses	42%	61%

* RCIE usando los criterios RECIST 1.1

El ensayo KEYNOTE-361 es un ensayo clínico de Fase III en curso, aleatorizado, controlado, abierto, de pembrolizumab con o sin quimioterapia en combinación basada en platino frente a quimioterapia en primera línea de tratamiento, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico.

Los datos preliminares de una revisión precoz han mostrado una reducción en la supervivencia de los pacientes pertenecientes al brazo de tratamiento de Pembrolizumab en monoterapia, en comparación con el brazo de quimioterapia estándar, mientras se administraba como terapia de primera línea para el carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en tumores con baja expresión de PD-L1.

Como consecuencia de ello, con fecha 1 de Junio de 2018 la indicación EMA de Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino se restringe, quedando de la siguiente manera^{25,26}:

“Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10.”

No se modifica la indicación de Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido previamente quimioterapia basada en platino.

KEYNOTE-045

Los resultados del estudio KEYNOTE-045 obtenidos con una mediana de seguimiento de 14,1 meses se publicaron recientemente¹⁸. Adicionalmente, en ASCO 2017 se presentó una actualización de resultados con una mediana de seguimiento de 18,5 meses²⁵ y los resultados de calidad de vida obtenidos en el estudio²⁶. Más recientemente, en ESMO 2017, se presentaron los resultados de eficacia y seguridad de pembrolizumab con un seguimiento de 22,5 meses²⁷ y un análisis de subgrupos que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab

con cada una de las quimioterapias de elección del investigador del brazo control del ensayo (paclitaxel, docetaxel o vinflunina)^{28,18}. Adicionalmente, en ASCO 2017 se presentó una actualización de resultados con una mediana de seguimiento de 18,5 meses²⁵ y los resultados de calidad de vida obtenidos en el estudio²⁶. Más recientemente, en ESMO 2017, se presentaron los resultados de eficacia y seguridad de pembrolizumab con un seguimiento de 22,5 meses²⁷ y un análisis de subgrupos que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab con cada una de las quimioterapias permitidas en el ensayo (paclitaxel, docetaxel o vinflunina)²⁸. En ASCO de 2018 se presentaron los datos del análisis final del estudio, en el que la supervivencia global fue de 10.3 vs 7.3 meses favorable a pembrolizumab (HR, 0.70; $P < 0.0002$), siendo este beneficio independiente de la expresión de PD-L1⁴³

Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-045) (Bellmunt J, et al. 2017)¹⁸

Resumen del ensayo

Estudio que investiga la seguridad y la eficacia de pembrolizumab comparado con quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los pacientes debían haber recibido una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino o bien haber recibido quimioterapia como tratamiento neoadyuvante/adyuvante, y haber tenido recidiva/progresión ≤ 12 meses después de haber completado el tratamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab 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 dosis de quimioterapia (< 3 meses vs. ≥ 3 meses).

Tipo de ensayo clínico

Se trata de un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado, que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab 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.

Número de pacientes

En total 748 pacientes fueron evaluados para su inclusión en el estudio en 120 centros de 29 países. Entre el 5 de Noviembre de 2014 y el 13 de Noviembre de 2015, un total de 542 pacientes con carcinoma urotelial avanzado y progresión de la enfermedad después de recibir quimioterapia basada en platino fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (270 pacientes) o la quimioterapia de elección del investigador (272 pacientes). Finalmente recibieron tratamiento 266 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 255 en el de quimioterapia. Dentro del grupo de quimioterapia 84 pacientes recibieron docetaxel, 84 recibieron paclitaxel y 87 recibieron vinflunina.

Fármaco(s) en investigación y fármaco(s) control

Pembrolizumab administrado en una dosis fija de 200 mg mediante una infusión de 30 minutos cada 3 semanas.

Las opciones de tratamiento quimioterápico aceptadas en el ensayo se administraron por vía intravenosa cada 3 semanas e incluyeron:

- Paclitaxel 175 mg/m²
- Docetaxel 75 mg/m²
- Vinflunina 320 mg/m²

Duración del tratamiento

Los pacientes recibieron pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad según los criterios RECIST. El tratamiento podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico según el investigador. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podían recibir tratamiento hasta un máximo de 24 meses.

No estaba permitido en el protocolo del estudio el cruce de pacientes que progresaban en un brazo de tratamiento al otro.

Objetivos

Objetivos primarios:

Los objetivos co-primarios del estudio son la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (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.

La respuesta al tratamiento se determinó en base a criterios RECIST v1.1 mediante una revisión radiológica independiente, central y ciega a las asignaciones de tratamiento. La primera valoración se realizó en la semana 9, posteriormente se valoraron cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas después del primer año.

Objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios de eficacia del estudio incluyen la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas en la población total del estudio y en la población de pacientes con una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral igual o superior a 10.

La seguridad en la población total del estudio también se encuentra entre los objetivos secundarios evaluados.

Las variables de eficacia fueron evaluadas en la población por intención de tratar. La seguridad fue analizada en función del tratamiento en pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento del estudio.

Objetivos exploratorios:

Entre los objetivos exploratorios se encuentran los cambios en calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EuroQol EQ-5D, la evaluación de la relación entre la expresión de PD-L1 y la respuesta a pembrolizumab así como el estudio de otros posibles biomarcadores predictivos.

Principales criterios de inclusión y exclusión

Los principales criterios de inclusión fueron:

Tener un diagnóstico confirmado mediante histología o citología de carcinoma urotelial de la pelvis renal, uréter, vejiga o uretra de histología predominantemente de célula transicional, edad mínima de 18 años, progresión al tratamiento con quimioterapia basada en platino o durante los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino para enfermedad localizada músculo-invasiva, haber recibido máximo dos líneas previas de quimioterapia en enfermedad avanzada, tener al menos una lesión medible de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 y un estado funcional de 0, 1 ó 2 en la escala ECOG.

Los criterios de exclusión principales fueron:

Tener un estado funcional 2 en base a la escala ECOG junto con uno o más factores de mal pronóstico establecidos para el tratamiento de la segunda línea, entre los que se encuentran una concentración de hemoglobina <10 g/dl, la presencia de metástasis hepática y el haber recibido la última dosis de quimioterapia en los 3 meses anteriores a la inclusión en el estudio. Se excluyeron también pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4.

Análisis estadístico

Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la SG, la SLP y la DR. En el análisis de la SG se censuraron en el último contacto aquéllos pacientes que estaban vivos o se perdieron durante el seguimiento. En el análisis de la SLP se censuraron en la última valoración aquéllos pacientes que estaban vivos y sin progresión de la enfermedad o que se perdieron durante el seguimiento. Las diferencias en SG y SLP entre los grupos de pembrolizumab y quimioterapia se valoraron mediante la prueba log-rank estratificada. Los cocientes de riesgo (HR por sus siglas en inglés, hazard ratio) y los intervalos de confianza asociados del 95% fueron calculados empleando el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado y el método de remuestreo de Efron. Las diferencias en la tasa de respuesta fueron calculadas con el método estratificado de Miettinen y Nurminen. Los mismos factores de estratificación que se emplearon en la aleatorización se aplicaron en todos los análisis de eficacia estratificados. La tasa de error de tipo I por familia fue estrictamente controlada con un nivel alfa de significación unilateral del 2,5%. Se calculó que la inclusión de 470 pacientes proporcionaría al estudio un 88% de poder estadístico para obtener una HR de 0,781 o mejor en el análisis de supervivencia global en el grupo de pembrolizumab frente al grupo de quimioterapia en la población total y un 86% de poder estadístico para obtener una HR de 0,625 o mejor en la población de pacientes con una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral igual o superior al 10%.

Por protocolo se realizaron dos análisis intermedios antes del análisis final. El segundo análisis intermedio, cuya fecha de corte fue el 7 de Septiembre de 2016, se realizó tras 334 eventos de muerte en la población total y 104 en la población con una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral igual o superior al 10%. El Comité de Monitorización y Seguridad de datos revisó los resultados del segundo análisis intermedio el 18 de Octubre de 2016 y recomendó la terminación anticipada del estudio puesto que pembrolizumab alcanzó los umbrales de superioridad en SG en ambas poblaciones co-primarias.

Fortalezas y debilidades del estudio

La mayor fortaleza del estudio es la existencia de un comparador activo que permite al investigador seleccionar la quimioterapia más adecuada para el paciente entre las siguientes opciones: paclitaxel, docetaxel y vinflunina. Aunque es cierto que no existe un estándar de tratamiento a nivel global para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras progresión a terapias basadas en platino, varios estudios han demostrado tasas de respuesta de aproximadamente un 20% con algunas quimioterapias, como paclitaxel o docetaxel, entre otros²⁹. Por ello, los taxanos (entre los que se incluyen paclitaxel y docetaxel) son recomendados como un tratamiento adecuado en estos pacientes por guías nacionales e internacionales (SEOM, ESMO, NCCN)¹³⁻¹⁵. Además, vinflunina demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG frente a un brazo control en un estudio fase III³⁰, lo que llevó a su aprobación por la EMA para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras fallo a quimioterapia basada en cisplatino.

Sin embargo, el permitir varias alternativas terapéuticas en el brazo control podría introducir cierto sesgo en los resultados si la mayoría de los pacientes estuvieran tratados con la misma opción terapéutica. Esto es especialmente relevante en ensayos clínicos internacionales en los cuales los países participantes pueden tener diferentes estándares de tratamiento. Un claro ejemplo es la vinflunina, aprobada por la EMA y ampliamente empleada en algunos países de la Unión Europea para el tratamiento de segunda línea de pacientes con carcinoma urotelial metastásico, pero cuyo uso es poco común en Estados Unidos y otros países. Por ello, el protocolo del estudio limita a un 35% los pacientes en el brazo de quimioterapia que pueden ser tratados con vinflunina. Además, el hecho de que los pacientes en el brazo de quimioterapia se distribuyan de forma equivalente entre las diferentes alternativas quimioterápicas permite comparar los resultados de pembrolizumab con los de cada una de las quimioterapias de elección del investigador.

En general, no existen desbalances significativos en las características basales de la población entre los brazos de tratamiento de pembrolizumab y quimioterapia. Se emplearon los sistemas interactivos de aleatorización de pacientes IVRS/IXRS para realizar una aleatorización centralizada, y los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab o de quimioterapia en una proporción 1:1. El tratamiento quimioterápico fue establecido por el investigador para cada paciente antes de la aleatorización y empleado en caso de que el paciente fuera aleatorizado al brazo control.

Los pacientes fueron estratificados en base a los siguientes criterios de mal pronóstico de la enfermedad: escala de estado funcional ECOG (0 ó 1 vs. 2), presencia de metástasis hepáticas (sí vs. no), concentración de hemoglobina (<10 g/dl vs. ≥10 g/dl) y tiempo transcurrido desde la última dosis de quimioterapia (<3 meses vs. ≥3 meses).

Puesto que se trata de un estudio abierto, es importante resaltar que los equipos de análisis se mantuvieron ciegos a las asignaciones de tratamiento para garantizar la integridad de los resultados. Un equipo de radiólogos independiente realizó una revisión centralizada de las imágenes sin conocer la asignación de tratamiento, cumpliendo así las recomendaciones de la EMA en las cuales se aconseja la evaluación independiente de las variables relacionadas con la respuesta (SG, SLP y TRO).

Resultados

De los 748 pacientes que fueron evaluados para su inclusión en el estudio 542 fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (270 pacientes) o quimioterapia seleccionada por el investigador (272 pacientes). Entre estos, 266 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 255 en el de quimioterapia recibieron tratamiento. Dentro del grupo de quimioterapia, 84 pacientes recibieron docetaxel, 84 recibieron paclitaxel y 87 recibieron vinflunina (Figura 3). Las características basales se encuentran balanceadas entre las dos ramas del estudio (Tabla 4). En total 164 pacientes (30,3%) presentaron una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral $\geq 10\%$, incluyendo 74 pacientes en el brazo de pembrolizumab y 90 en el de quimioterapia.

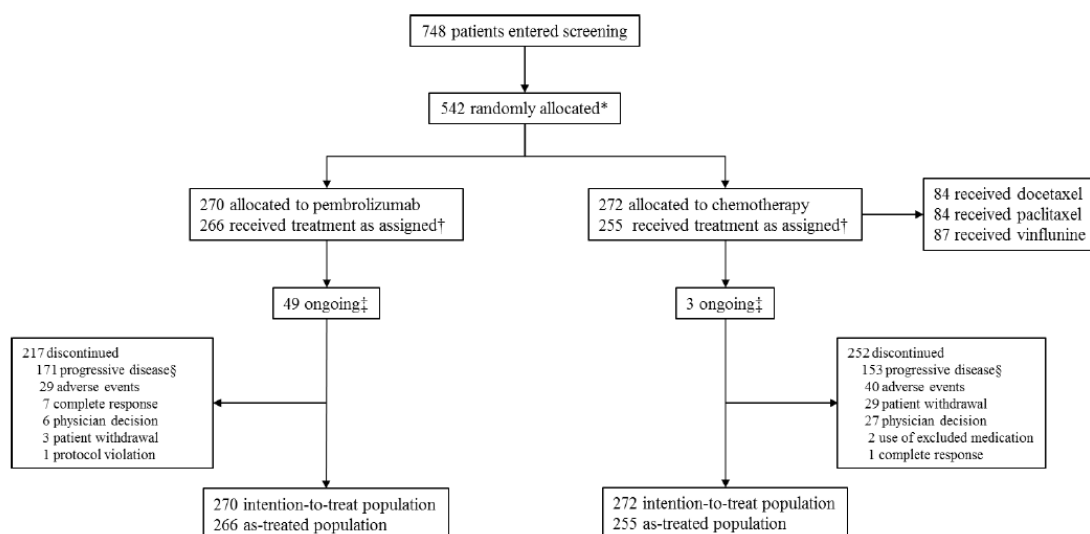


Figura 3. Árbol de pacientes del ensayo KEYNOTE-045.

La mediana de duración del seguimiento, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el 7 de Septiembre de 2016, fue de 14,1 meses (rango; 9,9 a 22,1). En la población tratada, la mediana de duración del tratamiento fue de 3,5 meses (rango; <0,1 a 20,0) en el grupo de pembrolizumab y de 1,5 meses (rango; <0,1 a 14,2) en el de quimioterapia. En total 49 pacientes (18,4%) en el brazo de pembrolizumab y 3 (1,2%) en el de quimioterapia aún estaban recibiendo el tratamiento de estudio en el momento de corte de la base de datos (Figura 3). En la población con intención de tratar, 68 pacientes (25,2%) en el grupo de pembrolizumab y 91 (33,5%) en el de quimioterapia recibieron terapia posterior, incluyendo 2 pacientes (0,7%) y 35 pacientes (12,9%), respectivamente, que recibieron inmunoterapia.

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 4.
Características
basales de la
población del
ensayo
KEYNOTE-045

Supervivencia
global
(SG)

Hasta el 7
de

Septiembre de 2016 se produjeron 334 muertes entre la población por intención de tratar. La SG fue significativamente superior en el grupo de pembrolizumab que en el de quimioterapia (HR 0,73; IC 95%, 0,59 a 0,91; p=0,002) (Figura 4). La mediana de SG fue 10,3 meses (IC 95%, 8,0 a 11,8) en el grupo de pembrolizumab en comparación con 7,4 meses (IC 95%, 6,1 a 8,3) obtenidos en el grupo de quimioterapia. 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.

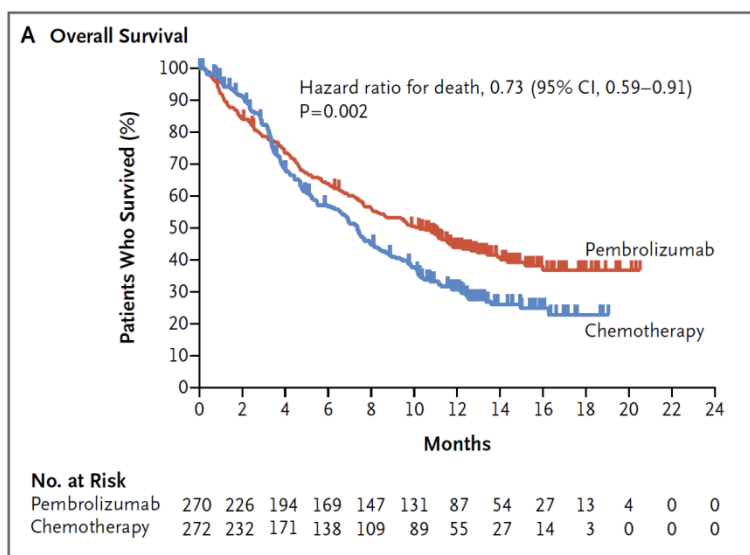


Figura 4. Supervivencia global en la población por intención de tratar del ensayo KEYNOTE-045. Se muestran las curvas de Kaplan-Meier de estimación de supervivencia global de las poblaciones del estudio.

Pembrolizumab también logró una SG significativamente superior a la quimioterapia en la población co-primaria de pacientes con una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral $\geq 10\%$ (HR 0,57; IC 95%, 0,37 a 0,88; $p=0,005$). La mediana de SG fue 8,0 meses (IC 95%, 5,0 a 12,3) en el grupo de pembrolizumab en comparación con 5,2 meses (IC 95%, 4,0 a 7,4) obtenidos en el grupo de quimioterapia. 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.

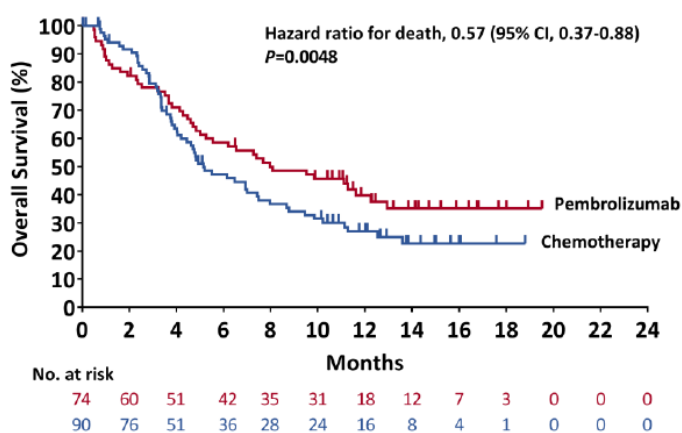


Figura 5. Supervivencia global en la población con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 . Se muestran las curvas de Kaplan-Meier de estimación de supervivencia global de los dos grupos de tratamiento del estudio.

Además, pembrolizumab proporciona beneficio clínico frente a la quimioterapia en todos los subgrupos examinados, incluyendo pacientes con metástasis hepáticas o con una puntuación positiva combinada de PD-L1 tumoral < 1 (Figura 6). Al analizar los diferentes regímenes de quimioterapia permitidos por separado, el beneficio obtenido con pembrolizumab frente a quimioterapia es similar para cada uno de los regímenes empleados²⁸.

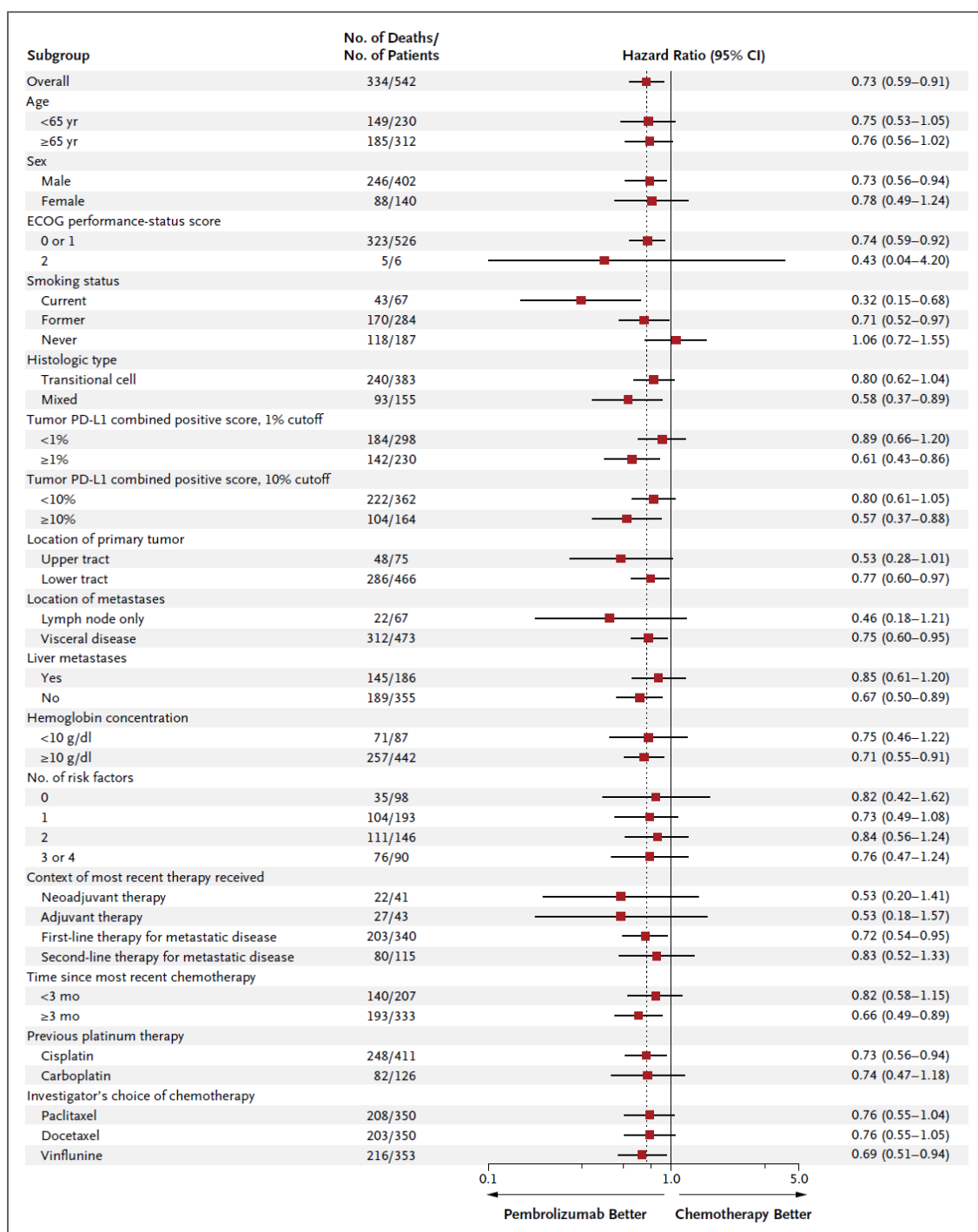


Figura 6. Análisis de supervivencia global de subgrupos

Supervivencia libre de progresión (SLP)

En total se reportaron 437 eventos de progresión de la enfermedad o muerte ocurridos en la población por intención de tratar, sin que se observen diferencias significativas en la mediana de duración de SLP entre los grupos de pembrolizumab y quimioterapia (HR 0,98; IC 95%, 0,81 a 1,19; $p=0,42$) (Figura 7). La mediana de SLP fue 2,1 meses (IC 95%, 2,0 a 2,2) en el grupo de

pembrolizumab y 3,3 meses (IC 95%, 2,3 a 3,5) en el de quimioterapia. 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; $p=0,24$).

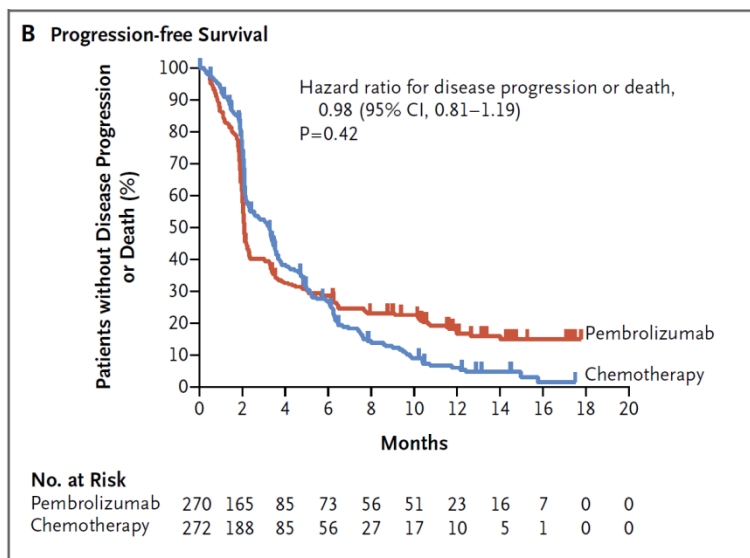
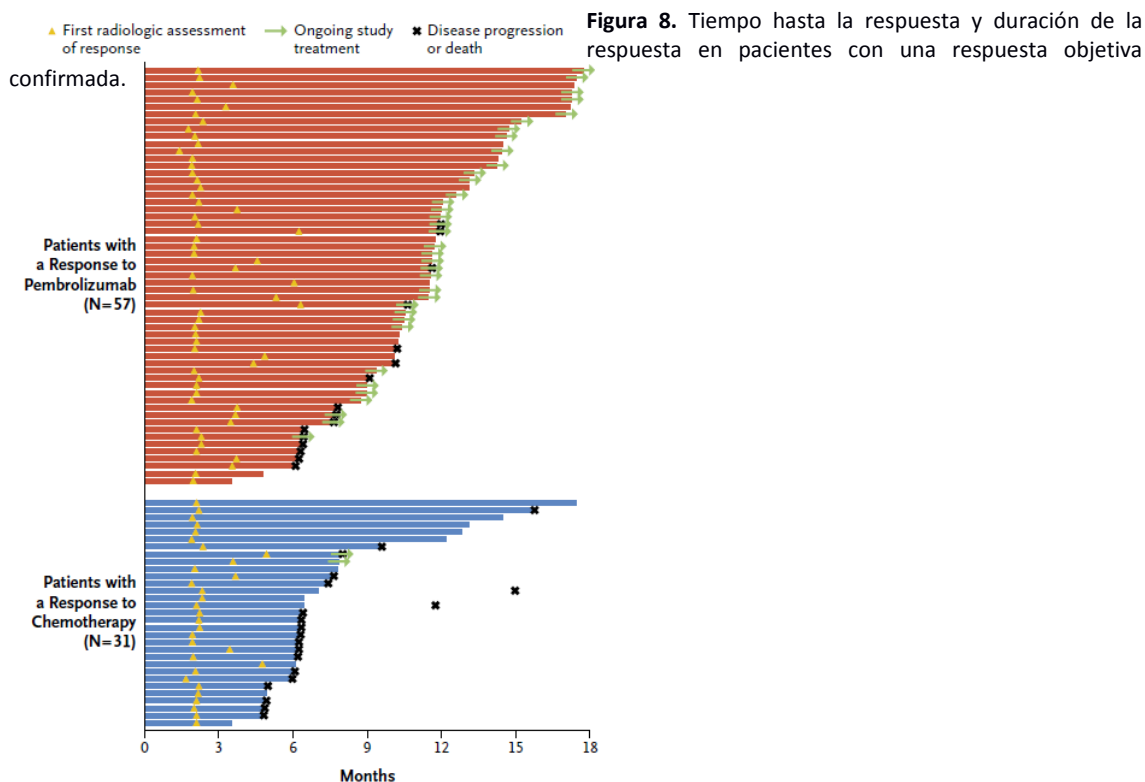


Figura 7. Supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar del ensayo KEYNOTE-045. Se muestran las curvas de Kaplan-Meier de estimación de supervivencia libre de progresión en los dos brazos del estudio.

Tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de respuesta (DR)

En la población total, la TRO fue significativamente mayor en el brazo de pembrolizumab (21,1%; IC 95%, 16,4 a 26,5) que en el de quimioterapia (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. La mediana de duración de la respuesta (DR) no se había alcanzado en el grupo de pembrolizumab (rango 1,6+ a 15,6+ meses) frente a 4,3 meses (rango 1,4+ a 15,4+) obtenidos en el grupo de quimioterapia (los signos positivos indican una respuesta en curso en el momento de análisis de los datos). En el momento del corte de datos, 41 de 57 pacientes (72%) que respondieron a pembrolizumab y 11 de 31 (35%) que respondieron a quimioterapia continuaban en respuesta. El tratamiento seguía en curso en 36 de 57 pacientes en respuesta a pembrolizumab (63%) y en 2 de 31 en respuesta a quimioterapia (6%) (Figura 8). El porcentaje estimado de pacientes con una DR de al menos 12 meses fue del 68% en el grupo de pembrolizumab frente al 35% en el grupo de quimioterapia. Los resultados obtenidos fueron similares en la población de pacientes con un CPS de PD-L1 tumoral ≥ 10 .



Resultados del estudio KEYNOTE-045 con una mediana de seguimiento de **18,5 meses**

En Junio de 2017 en ASCO, Bajorin et al²⁵ presentaron una actualización de resultados del estudio KEYNOTE-045 con una mediana de seguimiento de 18,5 meses.

La SG fue significativamente superior en el grupo de pembrolizumab que en el de quimioterapia (HR 0,70; IC 95%, 0,57 a 0,86; p=0,0004). La mediana de SG fue 10,3 meses (IC 95%, 8,0 a 12,3) en el grupo de pembrolizumab en comparación con 7,4 meses (IC 95%, 6,1 a 8,1) obtenidos en el grupo de quimioterapia. La tasa de SG estimada a 18 meses fue de 36,1% en el brazo de pembrolizumab y de 20,5% en el de quimioterapia. Además, el beneficio clínico en SG se observó en todos los subgrupos analizados.

Aunque no hubo diferencias significativas en la mediana de duración de SLP entre los grupos de pembrolizumab y quimioterapia (HR 0,96; IC 95%, 0,79 a 1,16; p=0,32), la tasa de SLP estimada a 18 meses fue de 16,8% en el brazo de pembrolizumab frente a un 3,5% en el de quimioterapia. En la población total, la TRO fue mayor en el brazo de pembrolizumab 21,1%, con un 7,8% de respuestas completas, que en el de quimioterapia 11,4%, con un 2,9% de respuestas completas. La mediana de DR continuaba sin alcanzarse en el grupo de pembrolizumab (rango 1,6+ a 20,7+ meses) frente a los 4,4 meses (rango 1,4+ a 20,3+) obtenidos en el grupo de quimioterapia.

Resultados de calidad de vida del estudio KEYNOTE-045

Además, en este mismo congreso De Wit et al²⁶ presentaron resultados de calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Para evaluar la calidad de vida se emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EuroQol EQ-5D, siendo los resultados basales muy similares entre los brazos de pembrolizumab y de quimioterapia pero observándose una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con pembrolizumab a las 3 semanas de tratamiento que se mantuvo hasta la semana 27 (Figura 9). En la semana 15, los pacientes tratados con pembrolizumab muestran un beneficio en calidad de vida estadísticamente significativo en comparación con aquellos pacientes tratados con quimioterapia (diferencia en las medias de mínimos cuadrados, 9,05; $p < 0,001$) (Tabla 5).

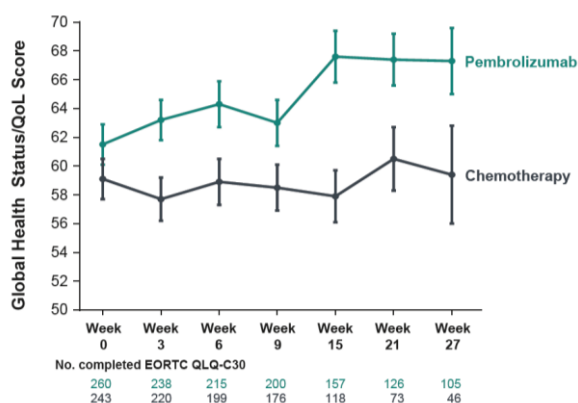


Figura 9. Resultados de calidad de vida en los dos grupos de tratamiento del ensayo KEYNOTE-045.

Data are shown as mean $\pm$ standard error. The range of possible scores for the global health status/QoL score is 0 to 100.

	Pembrolizumab	Chemotherapy
Baseline score, mean (SD)	n = 260 ^a 61.1 (23.1)	n = 243 ^a 59.1 (22.1)
Week 15 score, mean (SD)	n = 157 ^a 67.6 (22.6)	n = 118 ^a 57.9 (19.5)
Change from baseline to week 15, LS mean (95% CI) ^c	n = 266 ^b +0.75 (-2.34 to +3.83)	n = 254 ^b -8.30 (-11.76 to -4.83)
Difference in LS means (95% CI)	9.05 (4.61 to 13.48) $P < 0.001$	

^aNumber of patients in each arm who completed the EORTC QLQ-C30 at that timepoint.

^bNumber of patients in the total HRQoL analysis population.

^cBased on a constrained longitudinal data analysis model with the global health status/QoL score as the response variable, treatment by study visit interaction, and stratification by the randomization stratification factors (ie, ECOG performance status 0/1 vs 2, presence vs absence of liver metastases, hemoglobin ≥ 10 g/dL vs < 10 g/dL, and time from completion of most recent chemotherapy ≥ 3 months vs < 3 months).

Tabla 5. Cambio en la calidad de vida en la semana 15 del estudio con respecto al estado basal.

Resultados del estudio KEYNOTE-045 con una mediana de seguimiento de **22,5 meses**

Más recientemente, en ESMO en Septiembre de 2017, se han presentado resultados más actualizados del estudio KEYNOTE-045. De Wit et al²⁷ presentaron una actualización de resultados con una mediana de seguimiento de **22,5 meses** con resultados de SG (mediana de SG 10,3 frente a 7,4 meses; HR 0,70; $p = 0,0003$), SLP y TRO muy similares a los presentados en ASCO 2017²⁵. Es importante destacar que un 57,9% de los pacientes que respondieron en la rama de pembrolizumab continuaban en respuesta en el momento del análisis en comparación con el 20,0% que continúan en respuesta en la rama de quimioterapia²⁷. Señalar también que la mediana de DR continuaba sin alcanzarse en el brazo de pembrolizumab (rango 1,6+ a 24,6+) frente a los 4,4 (rango 1,4+ a 24,0+) meses obtenidos en el brazo de quimioterapia.

Adicionalmente, Petrylak et al²⁸ realizaron un análisis de subgrupos del ensayo KEYNOTE-045, en el cual la eficacia y seguridad de pembrolizumab es comparada con cada una de las quimioterapias permitidas en el ensayo (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). Los resultados de este análisis son consistentes con los resultados del estudio, observándose un beneficio significativo en SG con pembrolizumab frente a paclitaxel (HR 0,73), docetaxel (HR 0,79) o vinflunina (HR 0,65), así como TRO superiores en pacientes tratados con pembrolizumab (21%) que en aquellos tratados con paclitaxel (12%), docetaxel (6%) o vinflunina (17%). Es decir, el beneficio clínico de pembrolizumab en SG y TRO se mantiene independientemente de la quimioterapia empleada en el brazo control.

Los datos fueron actualizados este año, con una mediana de seguimiento de 27.7 meses⁴³. La Tabla 6 resume las variables principales de eficacia en el análisis final para la población con intención de tratar. En la Figura 10 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG de acuerdo al análisis final. El ensayo demostró mejorías estadísticamente significativas en la SG y la TRO en los pacientes aleatorizados a pembrolizumab comparado con los que recibieron quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en la SLP.

Tabla 6: Respuesta a pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma urotelial tratado previamente con quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-045

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	200 (74%)	219 (81%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,70 (0,57, 0,85)	
Valor de p [†]	< 0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
SLP[‡]		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	233 (86%)	237 (87%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,96 (0,79, 1,16)	
Valor de p [†]	0,313	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Tasa de respuesta objetiva[‡]		
% de TRO (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Valor de p [§]	< 0,001	
Respuesta completa	9%	3%
Respuesta parcial	12%	8%
Enfermedad estable	17%	34%
Duración de la respuesta^{‡,¶}		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Número (% [#]) de pacientes con duración ≥6 meses	46 (84%)	8 (47%)
Número (% [#]) de pacientes con duración ≥12 meses	35 (68%)	5 (35%)

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab comparado con quimioterapia) de acuerdo al modelo de

riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

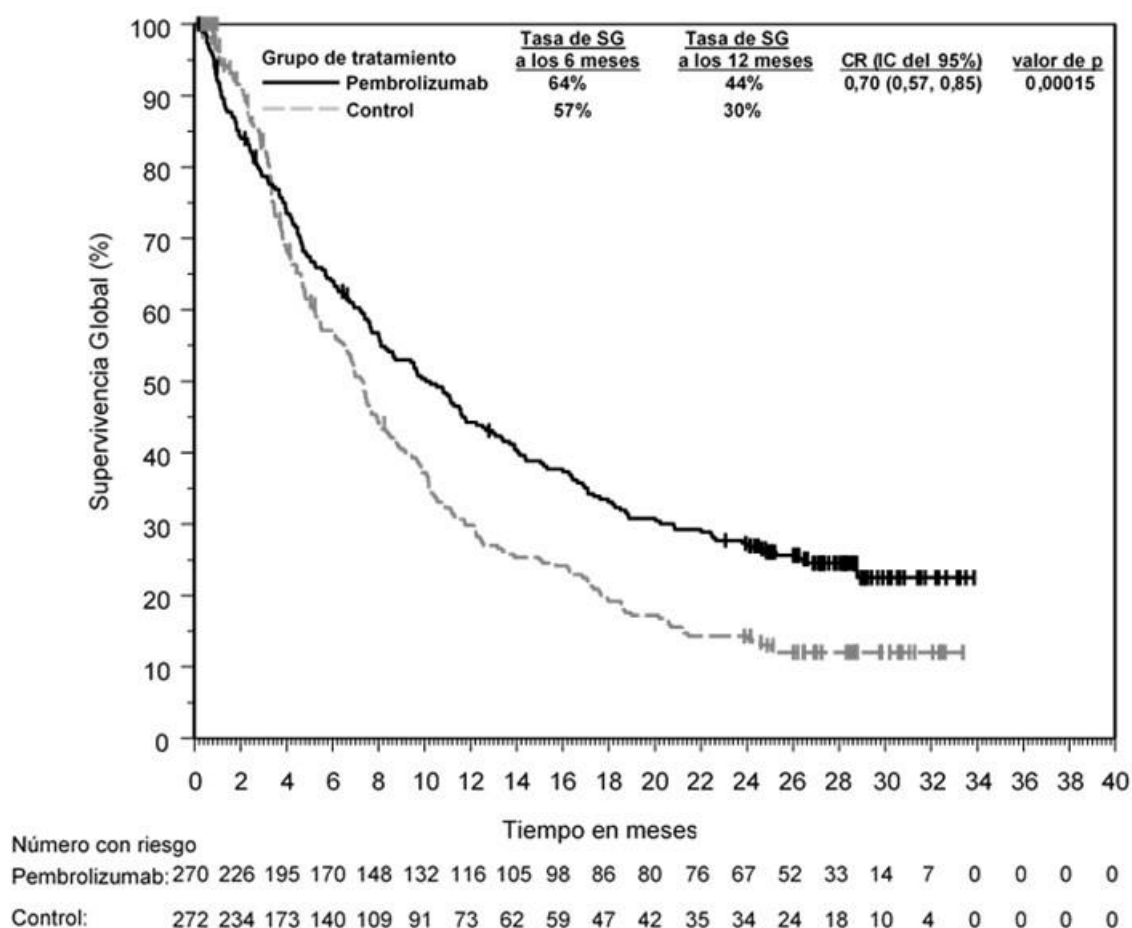
‡ Evaluada mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE) usando los criterios RECIST 1.1

§ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

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

Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-045 (población con intención de tratar)



En el ensayo KEYNOTE- 045 se realizó un análisis en los pacientes que tenían una CPS de PDL1 < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) frente a quimioterapia: n=176 (65%)] o ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) frente a quimioterapia: n=90 (33%)] tanto en el grupo tratado con pembrolizumab como en el de quimioterapia (ver Tabla 7).

4.3.4_A Guías de Práctica Clínica

- **NCCN**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). **Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder cancer** Versión 1.2019.

Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), en EEUU, elabora unas guías de práctica clínica en oncología por tipo de cáncer con alta relevancia científica que se actualizan periódicamente. En la última versión publicada para el tratamiento del cáncer de vejiga (el 90% de los carcinomas uroteliales originados en la vejiga), Pembrolizumab aparece con los siguientes niveles de recomendación¹⁵:

- Categoría 2A en primera línea en pacientes *unfit* a cisplatino y cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS $\geq$ 10 o que no son elegibles para quimioterapia basada en platino, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Pembrolizumab aparece como régimen estándar y con el mismo nivel de recomendación que el resto de alternativas propuestas como régimen estándar (Gemcitabina-Carboplatino y Atezolizumab).
- Única opción terapéutica recomendada con **categoría 1** en pacientes que han fracasado a quimioterapia previa basada en platino.

- **EAU**

European Association of Urology (EAU) Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. 2018. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

La Sociedad Europea de Urología elabora unas guías de práctica clínica en tumores genitourinarios. En Marzo de 2018 se ha publicado una actualización de las guías específicas para cáncer de vejiga musculo-invasivo y metastásico. Pembrolizumab aparece con los siguientes niveles de recomendación:

- Categoría 1b de recomendación en pacientes que han progresado durante o tras tratamiento previo con quimioterapia basada en platino (en base a los resultados de un estudio fase III).
- Categoría 2a de recomendación en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para recibir una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en cisplatino (en base a los resultados de un estudio fase II).

- **ASCO**

Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, et al. **Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American**

Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol. 2016 Jun 1;34(16):1945-52

En la última actualización de esta guía, pembrolizumab aún no estaba aprobado para los pacientes con carcinoma urotelial. Aun así, en las guías se hace referencia a los prometedores resultados que la inmunoterapia está obteniendo en estos pacientes con los inhibidores de checkpoint del sistema inmune¹².

Es interesante resaltar que en ASCO, 2017 el Dr. Rosenberg presentó un algoritmo de tratamiento de carcinoma urotelial avanzado donde de nuevo Pembrolizumab aparece como una opción de tratamiento estándar en primera línea de tratamiento en pacientes *unfit* a platino y con nivel 1 de recomendación en pacientes que han fracasado a quimioterapia previa basada en platino³¹.

4.3.4_B Evaluaciones (HTA) por organismos oficiales.

- **NICE**

NICE: Pembrolizumab for urothelial cancer [ID1019]

Appraisal consultation document. “Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma” Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10113/documents/html-content>

En agosto de 2017 se ha publicado la solicitud de evaluación, la cual sigue siendo evaluada. Al igual que ha ocurrido en anteriores indicaciones (melanoma avanzado, pulmón y linfoma de Hodgkin), en este primer borrador NICE no recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino. Sin embargo, el comité hace referencia a que la evidencia clínica de pembrolizumab demuestra mejoras significativas en supervivencia global (SG) comparado con docetaxel y paclitaxel (tratamiento actual para los pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico). Además, el comité considera que pembrolizumab cumpliría los criterios para ser considerado un tratamiento “end of life” (la expectativa de vida de estos pacientes, con los tratamientos actuales, es inferior a 24 meses y el nuevo tratamiento demuestra un beneficio superior a 3 meses respecto al estándar actual de tratamiento).

“Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable” Disponible en:

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA522>

En Junio de 2018 el NICE publicó su recomendación respecto al uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino. El comité considera que pembrolizumab cumple con los criterios de esperanza de vida y extensión de vida para ser considerado un tratamiento “end of

life” por lo que recomienda el tratamiento con pembrolizumab en su indicación de primera línea a través del *Cancer Drug Fund*.

- **Ludwig Boltzmann Institute – Health Technology Assessment (Austria)**

“Pembrolizumab (Keytruda®) as second-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma (UC). DSD: Horizon Scanning in Oncology 70.” Disponible en: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1124/#>

En este informe concluyen que el tratamiento con pembrolizumab ha demostrado una mejora de la SG estadísticamente significativa de 2,9 meses, independientemente del nivel de PD-L1, con un perfil de seguridad superior comparado con la quimioterapia a un coste alto.

- **Evaluaciones de Alemania, Escocia y Canadá:**

El uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial previamente tratado con platino ha sido evaluado y recomendado en Reino Unido (NICE), Alemania (IQWiG/G-BA), Escocia (SMC) y Canadá (CADTH) con independencia del nivel de expresión de PD-L1.

Hasta el momento pembrolizumab es el único tratamiento inmune recomendado en estos pacientes en Inglaterra, Escocia y Canadá y ha sido considerado por el G-BA alemán de poseer mayor grado de evidencia y mayor magnitud de beneficio que el tratamiento de atezolizumab.

En cuanto las evaluaciones en pacientes cis-inelegibles, se han publicado las evaluaciones positivas del NICE tanto de pembrolizumab como para atezolizumab que ha recomendado el uso de estos fármacos a través del Cancer Drug Fund, hasta disponer de más evidencia definitiva permita su uso en condiciones normales.

4.4 Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Desde los años 80 los regímenes de combinación de quimioterapia basados en cisplatino han sido el tratamiento estándar de elección como primera línea de tratamiento en cáncer urotelial avanzado o metastásico. Sin embargo, y especialmente debido a la toxicidad que conllevan estos tratamientos, una proporción significativa de pacientes (~50%) no son candidatos a recibir estas terapias¹⁶. La práctica clínica más habitual en estos pacientes es la sustitución de cisplatino por carboplatino, o bien por agentes únicos como taxanos o gemcitabina¹³. Sin embargo, a pesar de que estos tratamientos logran TRO considerables, este beneficio clínico no conlleva mejoras significativas en SG^{32,33}. La combinación de carboplatino y gemcitabina dispone de mayor nivel de evidencia y es la más recomendable en base a los resultados del ensayo clínico fase II/III EORTC 30986, que logró TRO de 41% con una mediana de SG de 9,3 meses²².

Según los resultados observados en el ensayo de registro (KEYNOTE 052)¹⁷, pembrolizumab ofrecería una tasa de respuesta global similar al tratamiento convencional con quimioterapia, sin embargo, la calidad de las respuestas mejora notablemente. De hecho, pembrolizumab no había alcanzado la mediana de duración de respuesta tras 9,5 meses de seguimiento, con un 67% de respuestas aún en curso, mientras que la mediana de duración de respuesta observada en una revisión sistemática de los estudios que evalúan la eficacia de la quimioterapia en primera línea en pacientes cis-inelegibles estaría en tornos a los 6,52 meses³⁴. En la población

CPS $\geq$ 10, que supone aproximadamente un 30% de la población cis-inelegible, pembrolizumab proporcionó tras 11,5 meses de mediana de seguimiento tasa de respuesta objetivas de un 47,3%, 16,5% son respuestas completas. La mediana de duración de respuesta y de supervivencia global son de 12,6 y de 18,5 meses, respectivamente y la tasa de pacientes vivos a los 2 años 60,7%.

Asimismo, el análisis visual de las curvas de Kaplan Mayer parecería sugerir cómo la larga duración en las respuestas observada con pembrolizumab, se vería reflejada en una estabilización de las curvas de supervivencia global y formación de una meseta o “plateau” hacia el octavo mes³⁴.

Además, pembrolizumab fue bien tolerado en una población de pacientes especialmente delicada no candidata a recibir el tratamiento estándar de primera línea con cisplatino, mejorando o manteniendo la calidad de vida de los pacientes respecto al estado basal^{17,34}. Así, el 15% de los pacientes cisplatinos inelegibles tratados con regímenes basados en carboplatino presentan toxicidad aguda severa, incluyendo muertes relacionadas con toxicidad²². Siendo esta quimioterapia especialmente tóxica en pacientes con disfunción renal. Pembrolizumab es bien tolerado en esta población de pacientes cisplatino inelegibles, incluyendo pacientes con disfunción renal.

En cuanto a los pacientes que progresan a tratamientos basados en platino, las opciones son muy reducidas. La vinflunina es el único tratamiento con indicación aprobada en Europa en estos pacientes, aunque otros fármacos como docetaxel y paclitaxel se usan fuera de indicación. Frente a estas terapias, pembrolizumab ha demostrado beneficios tanto en términos de eficacia, reduciendo el riesgo de muerte en un 30%, como en términos de seguridad y calidad de vida^{18,26,27}, observándose beneficio clínico independientemente de la quimioterapia con la que se compare²⁸.

Con respecto a las nuevas terapias inmunológicas, en junio de este año, nivolumab recibió la autorización de comercialización por la EMA para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer urotelial previamente tratados con quimioterapia basada en platino. No obstante, el estudio de registro lo constituyó un ensayo fase II, sin estar previsto un estudio fase III confirmatorio. Por otro lado, atezolizumab ha recibido recientemente la aprobación de comercialización por la EMA en las mismas indicaciones en carcinoma urotelial que pembrolizumab, pero asociado a un menor grado de evidencia (estudio fase III negativo en pacientes previamente tratados con platino).

En resumen, pembrolizumab, es la primera inmunoterapia aprobado por la EMA para el tratamiento en primera línea de pacientes cisplatino inelegibles y aporta un beneficio en términos de SG de 18.5 meses en pacientes con PD-L1 CPS $\geq$ 10. Este beneficio es superior al observado en registros históricos para el tratamiento con carboplatino + gemcitabina.

En resumen, pembrolizumab, es la única alternativa terapéutica de su clase que ha demostrado en un ensayo fase III beneficios en supervivencia estadísticamente significativos en pacientes pretratados y la primera inmunoterapia aprobado por la EMA para el tratamiento en primera línea de pacientes cisplatino inelegibles aportando un beneficio en términos de SG de 18.5 meses en pacientes con PD-L1 CPS $\geq$ 10. Este beneficio es superior al observado en registros históricos para el tratamiento con carboplatino + gemcitabina (mSG = 9,3 meses) y para el tratamiento de atezolizumab en su población indicada: IC >5% (m SG=12,3 meses).

4.5 Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1 Posicionamiento y categorización según guías reguladoras internacionales

Pembrolizumab recibió, el pasado 18 de mayo de 2017, la aprobación de la FDA por revisión prioritaria para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras progresión de la enfermedad a quimioterapia basada en platino o durante los 12 meses posteriores a recibir tratamiento neoadyuvante o adyuvante basada en platino, de acuerdo a los resultados del estudio KEYNOTE-045. Además, ese mismo día, la FDA amplió la indicación de pembrolizumab para pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino, de acuerdo a los resultados del KEYNOTE-052.

Anteriormente a la solicitud, pembrolizumab había obtenido la designación de “Breakthrough Therapy” en la indicación de segunda línea³⁵.

Un par de meses después, el 20 de julio de 2017, pembrolizumab recibió opinión positiva del CHMP y la aprobación de comercialización la EMA el 24 de agosto de 2017 en las mismas indicaciones que en Estados Unidos³⁶.

En la última actualización de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁵, figura la recomendación de Pembrolizumab como único fármaco con el mayor nivel de recomendación (categoría 1) al ser la primera inmunoterapia que ha demostrado en un estudio fase III un beneficio estadísticamente significativo en SG frente el tratamiento estándar con quimioterapia (docetaxel, paclitaxel o vinflunina) en el tratamiento de pacientes que no han respondido a quimioterapia basada en platino. También recomiendan pembrolizumab como tratamiento de primera línea para los pacientes con carcinoma urotelial cisplatino inelegibles (categoría 2A).

El 1 de Junio de 2018 la EMA restringe la indicación de Keytruda para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino, quedando de la siguiente manera:

“Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 ”.

4.5.2 Innovación

Si bien la búsqueda de nuevos tratamientos ha sido continúa desde que en los años 80 se estableciese el doblete de quimioterapia basado en cisplatino como tratamiento de elección, pocos avances se han hecho para optimizar el manejo de los pacientes no susceptibles de recibir cisplatino o que progresaban a este tratamiento.

Pembrolizumab es la primera inmunoterapia aprobada en Europa para los pacientes con carcinoma urotelial no candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino^{17,21,24} y la única inmunoterapia aprobada en Europa que ha demostrado en un estudio fase III un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global frente a la quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que han progresado a una terapia previa basada en platino^{18,36}. La aprobación de agentes anti-PD-1/PD-L1 para el tratamiento de estos pacientes en primera línea no candidatos a recibir cisplatino, supone asimismo la introducción de un biomarcador en el manejo de los pacientes con cáncer urotelial, hasta el momento únicamente seleccionados en función de su capacidad para tolerar o no el tratamiento estándar basado en cisplatino, lo que favorece la toma de decisiones clínicas más informadas con el consecuente aumento del beneficio para el paciente y un uso más eficiente de recursos sanitarios.

4.5.3 Presencia de biomarcador asociado

PD-L1 es una proteína expresada por el tumor y por las células inmunitarias que se une al receptor PD-1 del linfocito para inactivarlo. Puede ser detectado a través de técnicas de inmunohistoquímica sencillas y ampliamente utilizadas por los patólogos. La expresión de PD-L1 puede ser medida en las células tumorales, en las inmunes o en ambas.

La expresión del biomarcador PD-L1 y su correlación con la eficacia ha sido estudiada a lo largo de todo el desarrollo clínico de pembrolizumab en múltiples ensayos y en diferentes tipos de cáncer con la finalidad de seleccionar el tratamiento que más puede beneficiar a cada paciente.

En el caso del carcinoma urotelial avanzado tras progresión a platinos, se ha observado un beneficio clínico significativo frente al tratamiento actual en la totalidad de pacientes, independientemente de la expresión del PD-L1, por lo que la indicación de pembrolizumab en cáncer urotelial es independiente de la expresión de PDL-1 y no va asociada a este biomarcador^{17,18,37}.

En consecuencia, tanto las guías de práctica clínica que ya contemplan la utilización de pembrolizumab en esta indicación¹⁵ como el consenso publicado sobre el 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 tumor³⁸ en segunda línea.

Recientemente en el Congreso ASCO, 2018 Vucky et al.⁴² presentaron, con una mediana de seguimiento de 11,5 meses, los resultados de TRO y SG del total de pacientes incluidos en el estudio (n=361). La TRO y la SG en pacientes con CPS $\geq$ 10 fue de 47% y 18.5 meses vs 21% y 10 meses observados en la población con CPS<10.

Los datos preliminares de los estudios fase III en primera línea de los tratamientos pembrolizumab y atezolizumab (KEYNOTE 361 e IMvigor 130) no mostraron beneficio adicional respecto a la quimioterapia cuando se administraban en monoterapia en pacientes con baja expresión de PD-L1. Como consecuencia de ello, en junio de 2018 la EMA restringe en función de la expresión PD-L1, tanto la indicación de pembrolizumab como la de atezolizumab en el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos no candidatos a quimioterapia basada en cisplatino: Pembrolizumab queda restringido

a pacientes con niveles PD-L1 según CPS ≥ 10 y atezolizumab a pacientes con expresión PD-L1 según IC $\geq 5\%$.

Si bien el tamaño de las poblaciones seleccionada mediante IC $\geq 5\%$ y CPS ≥ 10 son similares, las poblaciones descritas mediante estos índices o/y el efecto de seleccionar mediante uno u otro índice son probablemente distintas a juzgar por el comportamiento de los resultados de eficacia (especialmente los de supervivencia) observados en cada estudio (KEYNOTE 052 y IMvigor 210) cuando se seleccionaba o no mediante sus respectivos índices de PD-L1. La selección mediante CPS ≥ 10 en el KEYNOTE 052 supuso un aumento en más de un 70% de la mediana de SG y en casi un 30% la tasa de supervivencia anual. Por su parte, la selección mediante IC $\geq 5\%$ en el IMvigor 210 no mejoró los resultados en las variables de supervivencia.

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

El uso de pembrolizumab en primera línea según su indicación en ficha técnica en pacientes no susceptibles de recibir tratamiento basado en cisplatino que expresan PD-L1 según CPS ≥ 10 (representan aproximadamente el 30% de los pacientes cisplatino inelegibles), supuso una TRO del 45% con un importante proporción de RC (17%) y medianas de duración de respuestas superiores al año (13 meses). La mediana de SG fue de 18,5 meses alcanzando el año de supervivencia más del 60% de los pacientes²⁶.

30% de los pacientes cisplatino inelegibles), supuso una TRO del 45% con un importante proporción de RC (17%) y medianas de duración de respuestas superiores al año (13 meses). La mediana de SG fue de 18,5 meses alcanzando el año de supervivencia más del 60% de los pacientes.

Por otro lado, tras fallo a quimioterapia basada en platino, el único fármaco aprobado en Europa era la vinflunina³⁰, aunque otros fármacos como docetaxel y placlitaxel se usan fuera de indicación. Pembrolizumab ha demostrado un beneficio frente a la quimioterapia de elección del investigador tanto en términos de **eficacia, reduciendo el riesgo de muerte en un 30%, como en términos de seguridad y calidad de vida**^{18,26-28}.

En resumen, el uso de pembrolizumab tanto en primera línea en pacientes cisplatino inelegibles como tras fallo a quimioterapia basada en platino, supondría mejoras en el manejo de la enfermedad de estos pacientes frente al estándar de tratamiento actual que les permitiría continuar con vida durante un mayor tiempo con un buen estado de salud físico y emocional.

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

En los pacientes cis-inelegibles en primera línea, pembrolizumab supone actualmente la **primera opción de tratamiento aprobada en pacientes con CPS > 10** . En este grupo de pacientes, que suponen aproximadamente un 30% de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado de este subgrupo (un 15% de todos los pacientes con carcinoma urotelial avanzado) existe una **gran carencia de alternativas de tratamiento**¹³. En estos pacientes pembrolizumab ha demostrado elevadas tasas de respuesta objetiva (47,3%), medianas de supervivencia de

18,5 meses y tasas de pacientes vivos a los 2 años del 60,7%. Estos resultados son superiores a los obtenidos con las otras alternativas disponibles como la quimioterapia, siendo notable el **aumento de la duración de la respuesta** y la mejor tolerabilidad^{17,20,21,24,34}. Ambos resultados refuerzan la utilización en primera línea de pembrolizumab en pacientes cis-inelegibles que expresan CPS>10 como primera opción de tratamiento sobre la quimioterapia.

Por otro lado, tras fallo a quimioterapia basada en platino, el único fármaco aprobado en Europa era la vinflunina³⁰, aunque otros fármacos como docetaxel y paclitaxel se usan fuera de indicación. Pembrolizumab ha demostrado un beneficio frente a la quimioterapia de elección del investigador tanto en términos de **eficacia, reduciendo el riesgo de muerte en un 30%, como en términos de seguridad y calidad de vida**^{18,26-28}.

En resumen, el uso de pembrolizumab tanto en primera línea en pacientes cis-inelegibles como tras fallo a quimioterapia basada en platino, supondría mejoras en el manejo de la enfermedad de estos pacientes frente al estándar de tratamiento actual que les permitiría continuar con vida durante un mayor tiempo con un buen estado de salud físico y emocional.

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

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

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en ensayos clínicos en 3.830 pacientes con melanoma avanzado, CPNM, LHC o carcinoma urotelial en cuatro dosis (2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) con pembrolizumab fueron fatiga (21%), prurito (16%), erupción (13%), diarrea (12%) y náuseas (10%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la Tabla 6. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	171 (46%)	52 (14%)	5 (1%)	1 (<1%)
Fatigue	54 (15%)	8 (2%)	0	0
Pruritus	51 (14%)	1 (<1%)	0	0
Rash	35 (9%)	1 (<1%)	0	0
Appetite decrease	29 (8%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	26 (7%)	2 (1%)	0	0
Nausea	27 (7%)	1 (<1%)	0	0
Asthenia	13 (4%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
Pyrexia	13 (4%)	1 (<1%)	0	0
AST increase	10 (3%)	3 (1%)	0	0
ALT increase	8 (2%)	3 (1%)	0	0
Maculopapular rash	9 (2%)	1 (<1%)	0	0
Arthralgia	8 (2%)	1 (<1%)	0	0
Anaemia	7 (2%)	1 (<1%)	0	0
Colitis	3 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Alkaline phosphatase increase	2 (1%)	5 (1%)	0	0
Creatinine increase	6 (2%)	1 (<1%)	0	0
Muscle weakness	1 (<1%)	4 (1%)	0	0
Pneumonitis	3 (1%)	2 (1%)	0	0
Arthritis	3 (1%)	2 (1%)	0	0
Dizziness	4 (1%)	1 (<1%)	0	0
Bilirubin increase	4 (1%)	1 (<1%)	0	0
Hyperglycaemia	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
Hepatitis	0	2 (1%)	0	0
Type 1 diabetes	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
Hyponatraemia	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
Muscle spasms	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
Urinary tract infection	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Liver function test increase	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Dehydration	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Diabetic ketoacidosis	0	0	2 (1%)	0
Adrenal insufficiency	0	2 (1%)	0	0
Hypophosphataemia	0	2 (1%)	0	0
Thyroiditis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

(Table 4 continues in next column)

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
(Continued from previous column)				
Hepatic enzyme increase	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hyperuricaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Back pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Acute kidney injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Hypotension	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Myositis	0	0	0	1 (<1%)
Myocarditis	0	0	1 (<1%)	0
Facial paralysis	0	1 (<1%)	0	0
Addison's disease	0	1 (<1%)	0	0
Hypophysitis	0	1 (<1%)	0	0
Hypopituitarism	0	1 (<1%)	0	0
Eyelid ptosis	0	1 (<1%)	0	0
Proctitis	0	1 (<1%)	0	0
Chest pain	0	1 (<1%)	0	0
Autoimmune hepatitis	0	1 (<1%)	0	0
Toxic hepatitis	0	1 (<1%)	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	1 (<1%)	0	0
Liver injury	0	1 (<1%)	0	0
Cellulitis	0	1 (<1%)	0	0
Diverticulitis	0	1 (<1%)	0	0
Infected skin ulcer	0	1 (<1%)	0	0
Lower respiratory tract infection	0	1 (<1%)	0	0
Pneumonia	0	1 (<1%)	0	0
Cortisol decrease	0	1 (<1%)	0	0
Lipase increase	0	1 (<1%)	0	0
Hypercalcaemia	0	1 (<1%)	0	0
Hyperkalaemia	0	1 (<1%)	0	0
Hyperhidrosis	0	1 (<1%)	0	0
Lichen planus	0	1 (<1%)	0	0
Autoimmune arthritis	0	1 (<1%)	0	0
Renal failure	0	1 (<1%)	0	0
Aortic thrombosis	0	1 (<1%)	0	0

ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase.
Grade 1-2 events that occurred in at least 10% of patients, all grade 3-5 events.

Table 4: Treatment-related adverse events (n=370)

Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab.

4.6.2 Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

KEYNOTE-052

El 62% de los pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, de los cuales un 16% fueron de grado 3-5, siendo los más comunes fatiga (n=8, 2%), aumento de fosfatasa alcalina (n=5, 1%), colitis (n=4, 1%) y debilidad muscular (n=4, 1%) (Tabla 7). Un 17% de los pacientes presentaron efectos adversos relacionados con el sistema inmune, siendo los más comunes hipotiroidismo (n=24), hipertiroidismo (n=9), colitis (n=8), neumonitis (n=7) e insuficiencia adrenal (n=5), diabetes tipo 1 (n=3), hepatitis (n=3), cetoacidosis diabética (n=2) y

tiroiditis (n=2)^{17,24}. La mayoría de los eventos adversos mediados por el sistema inmune se resolvieron con corticosteroides. Un 5% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento. Hubo un fallecimiento atribuido a efectos adversos relacionados con el tratamiento en el estudio (miositis en una paciente de 83 años).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia
Poco frecuentes	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción asociada a perfusión ^a
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipertiroidismo, hipotiroidismo ^b
Poco frecuentes	hipofisitis ^c , insuficiencia suprarrenal, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	apetito disminuido
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1 ^d , hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, mareo, disgeusia
Poco frecuentes	epilepsia, letargia, neuropatía periférica
Raras	síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco
Poco frecuentes	uveítis ^e
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis ^f , disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	colitis ^g , vómitos, dolor abdominal ^h , estreñimiento, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis ⁱ
Raras	perforación de intestino delgado
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis ^j
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^k , prurito ^l
Frecuentes	reacciones cutáneas graves ^m , vitiligo ⁿ , piel seca, eritema, eczema
Poco frecuentes	queratosis liquenoide ^o , psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, pápula
Raras	eritema nudoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgia, miositis ^p , dolor musculoesquelético ^q , dolor en una extremidad, artritis ^r
Poco frecuentes	tenosinovitis ^s
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	nefritis ^t
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia, edema ^u , pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofrío
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina elevada en sangre
Poco frecuentes	amilasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, hipercalcemia

Tabla 7. Eventos adversos relacionados con el tratamiento en la población de pacientes tratados dentro del estudio KEYNOTE-052.

KEYNOTE-045

Los efectos adversos, considerados relacionados con el tratamiento del estudio por los investigadores, ocurrieron en un 60,9% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab frente al 90,2% de pacientes en el brazo de quimioterapia (Tabla 8). Asimismo, también fueron menos frecuentes en el grupo de pembrolizumab que en el de quimioterapia los efectos adversos de grado 3-5 (15,0% frente a 49,4% pacientes) y la discontinuación del tratamiento por efectos adversos relacionados con este (5,6% frente a 11,0%). Un paciente tratado con pembrolizumab falleció por neumonitis relacionada con el tratamiento. Otras tres muertes ocurridas en el grupo de pembrolizumab fueron atribuidas al tratamiento por los investigadores, incluyendo una muerte relacionada con la obstrucción del tracto urinario, una muerte relacionada con la progresión de la neoplasia maligna y una muerte de causa no especificada. En el grupo de quimioterapia las muertes relacionadas con el tratamiento se debieron a sepsis (dos pacientes), shock séptico (un paciente) y causa no especificada (un paciente).

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 8. Eventos adversos en la población de pacientes tratados dentro del estudio KEYNOTE-045.

Los efectos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron prurito (19,5%), fatiga (13,9%) y náusea (10,9%) en el brazo de pembrolizumab y alopecia (37,6%), fatiga (27,8%) y anemia (24,7%) en el brazo de quimioterapia. No hubo efectos adversos de grado 3-5 relacionados con el tratamiento con una incidencia de 5% o superior en el grupo de pembrolizumab. Por el contrario, en el brazo de quimioterapia se observaron los siguientes efectos adversos de grado 3-5 relacionados con el tratamiento con una incidencia de 5% o superior: neutropenia (13,3%), disminución del recuento de neutrófilos (12,2%), anemia (7,8%), neutropenia febril (7,1%) y disminución del número de glóbulos blancos (5,1%). Los únicos eventos de grado 3-5 que se observaron en dos o más pacientes en el brazo de pembrolizumab fueron neumonitis (2,3%), colitis (1,1%) y nefritis (0,8%).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

Pembrolizumab es un anticuerpo que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que el 24 de Agosto de 2017 fue aprobado por la EMA para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino y en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino.

El 1 de junio de 2018 la ficha técnica de pembrolizumab se modificó siguiendo la recomendación de la EMA de restringir el uso del fármaco de forma que las indicaciones quedarían así: pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino así como en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y *cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10* . El uso de pembrolizumab en primera línea según su indicación en ficha técnica en pacientes no susceptibles de recibir tratamiento basado en cisplatino que expresan PD-L1 según $CPS \geq 10$ (representan aproximadamente el 30% de los pacientes cisplatino inelegibles), supuso una TRO del 45% con un importante proporción de RC (17%) y medianas de duración de respuestas superiores al año (13 meses). La mediana de SG fue de 18,5 meses alcanzando el año de supervivencia más del 60% de los pacientes²⁶.

En el estudio pivotal en segunda línea, pembrolizumab presentó una mayor eficacia que la quimioterapia utilizada en este contexto, con una mejor SG aunque esto no se acompaña de una mejor SLP. Esto es algo que se ha visto en el contexto de otros tumores con la inmunoterapia; por lo que habrá que esperar a análisis de este estudio y ver qué características de los pacientes nos ayudarían a una mejor selección. Mientras, pembrolizumab hay que considerarlo como el tratamiento estándar en este contexto debido a su mayor eficacia y perfil de toxicidad.

En cuanto a la primera línea en pacientes ineligibles para cisplatino, el estudio se trata de un fase II sin brazo comparador, lo que nos impide tener unas conclusiones definitivas. A pesar de ello, y si comparamos con series de quimioterapia, aunque la tasa de respuestas es similar, la duración de las respuestas es superior a las establecidas con tratamiento convencional. El favorable perfil de toxicidad hace que se favorezca el cumplimiento del tratamiento y que sea otra opción a tener en cuenta a la hora de elegir un tratamiento u otro.

Pembrolizumab es la primera inmunoterapia aprobada en Europa para los pacientes con carcinoma urotelial no candidatos a recibir quimioterapia basada en cisplatino en pacientes con $CPS > 10$ y la única inmunoterapia aprobada en Europa que ha demostrado en un estudio fase III un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global y un mejor perfil de seguridad frente a la quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que han progresado a

una terapia previa basada en platino, por lo que Pembrolizumab debería considerarse como el tratamiento estándar

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2017. Disponible en: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>.
2. Rodríguez Moreno J. Cáncer de vejiga. SEOM, 2017. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/vejiga>.
3. European Society for Medical Oncology. Cáncer de vejiga: una guía para pacientes – Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO – v.2016.1.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825. doi:10.1007/s12094-016-1607-9.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*. 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210.
6. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(1):49-61. doi:10.1093/annonc/mdv509.
7. Yang LS, Shan BL, Shan LL, et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*. 2016;25(3):281-297. doi:10.1016/j.suronc.2016.05.027.
8. Smith AB, Crowell K, Woods ME, et al. Functional Outcomes Following Radical Cystectomy in Women with Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(1):136-143. doi:10.1016/j.euf.2016.05.005.
9. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438-447. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.024.
10. Scosyrev E, Messing J, Noyes K, Veazie P, Messing E. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: an overview. *Urol Oncol*. 2012;30(2):126-132. doi:10.1016/j.urolonc.2009.11.005.
11. Alfred Witjes J, Lebrecht T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462-475. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.020.
12. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1945-1952. doi:10.1200/JCO.2015.65.9797.
13. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii40-8. doi:10.1093/annonc/mdu223.
14. Lazaro M, Gallardo E, Domenech M, et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1197-1205. doi:10.1007/s12094-016-1584-z.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. NCCN Version 5. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
16. 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(3):211-214. doi:10.1016/S1470-2045(10)70275-8.

17. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* September 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
18. 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.
19. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):212-220. doi:10.1016/S1470-2045(17)30007-4.
20. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):4502. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502.
21. P. Grivas, E.R. Plimack, A.V. Balar, D. Castellano, P.H. O'Donnell, J. Bellmunt, T. Powles, N. Hahn, R. de Wit, D. Bajorin, M.C. Ellison, T. Frenkl, S.M. Keefe JV. Pembrolizumab as First-Line Therapy in Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Cancer: Outcomes From KEYNOTE-052 in Senior Patients With Poor Performance Status. *ESMO Congr.* 2017:857P.
22. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-199. doi:10.1200/JCO.2011.37.3571.
23. Powles T, Gschwend JE, Loriot Y, et al. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):TPS4590-TPS4590. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS4590.
24. Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol.* 2017;35(6_suppl):284. doi:10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.284.
25. Bajorin DF, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):4501. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4501.
26. De Wit R, Bajorin DF, Bellmunt J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):4530. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4530.
27. R. de Wit, D.J. Vaughn, Y. Fradet, J.-L. Lee, L. Fong, N.J. Vogelzang, M.A. Climent, D.P. Petrylak, T.K. Choueiri, A. Necchi, W.R. Gerritsen, H. Gurney, D.I. Quinn, S. Culine, C.N. Sternberg, Y. Mai, M. Puhlmann, R.F. Perini, J. Bellmunt DFB. Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *ESMO Congr.* 2017:LBA37_PR.
28. D. Petrylak, N.J. Vogelzang, Y. Fradet, D. Bajorin, R. de Wit, D.J. Vaughn, J. Lee, L. Fong, M.A. Climent, A. Necchi, W.R. Gerritsen, H. Gurney, D.I. Quinn, S. Culine, C.N. Sternberg, E. Jensen, M. Puhlmann, R.F. Perini, J. Bellmunt TKC. Pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer: mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *ESMO Congr.* 2017:851PD.
29. Oing C, Rink M, Oechsle K, Seidel C, von Amsberg G, Bokemeyer C. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol.* 2016;195(2):254-263. doi:10.1016/j.juro.2015.06.115.
30. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(6):1466-1472. doi:10.1093/annonc/mdt007.
31. Rosenberg JE. Bladder Cancer: "Novel" Becomes the Norm. (Discussion of Abstract(s) 4500-4503). ASCO Annual Meeting. 2017.

32. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-2438. doi:10.1200/JCO.2011.34.8433.
33. Cathomas R, De Santis M, Galsky MD. First-line treatment of metastatic disease: cisplatin-ineligible patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(2):329-40, x. doi:10.1016/j.hoc.2014.10.006.
34. EPAR Pembrolizumab (KEYTRUDA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMA/CHMP/426696/2017. 20 de Julio de 2017.
35. FDA. Pembrolizumab (Keytruda): Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/informationdrugs/approveddrugs/ucm559300.htm>.
36. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/smops/Positive/human_smop_001170.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pembrolizumab (Keytruda). 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
38. 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.
39. 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. doi:10.1016/j.eururo.2013.08.033.
40. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol*. 2011;185(1):72-78. doi:10.1016/j.juro.2010.09.015.
41. American Cancer Society 2017. Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta.
42. Vuky J, Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2018 Jun 1;36(15_suppl):4524-4
43. Fradet Y, Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):4521-1.

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Asesor científico, participación en ensayos clínicos como investigador principal y/o financiación de cursos y congresos con las siguientes empresas: MSD, Roche y BMS.