



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
INMUNOTERAPIA COMO NUEVA
ALTERNATIVA EFICAZ CONTRA EL
CARCINOMA UROTELIAL**

Autor: Sergio Amadeo Sánchez García

Fecha: Junio del 2019

Tutor: M^o José Vicario Zubizarreta

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	7
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1. Descripción e indicaciones terapéuticas.....	8
5.2. Farmacología y mecanismo de acción.....	9
5.3. Posología y forma de administración	10
5.4. Propiedades farmacocinéticas.....	10
5.5. Datos de eficacia como tratamiento de primera línea.....	11
5.6. Datos de eficacia como tratamiento de segunda línea.....	13
5.7. Datos de seguridad (reacciones adversas).....	17
6. CONCLUSIONES.....	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

1. **RESUMEN**

El cáncer de vejiga está entre los diez tipos de cáncer que más se diagnostica a nivel mundial y ocupa el quinto tipo de tumor más común en España según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica. En 2017 fueron diagnosticados un total de 14.677 casos de cáncer de vejiga, siendo varones en más del 80% de los casos¹.

La media de edad de personas a las que se les diagnosticada esta enfermedad ronda los 70 años, teniendo una media de supervivencia bastante amplia según el estadio en el que se encuentre la enfermedad.

En el 90% de los tumores de vejiga el principal tipo histológico es el carcinoma urotelial, cuyas células pertenecen al epitelio transicional o urotelio, la mucosa que recubre el interior de la vejiga².

En los últimos años, la llegada de la inmunoterapia y de la inmunoncología ha cambiado la forma de tratar algunos tipos tumorales. La base de la inmunoterapia consiste en modular el sistema inmunitario del paciente de forma que actúe de la forma más específica posible contra las células malignas del tumor.

A día de hoy la inmunoterapia ha llegado a posicionarse como una alternativa eficaz al tratamiento de primera línea basada en compuestos de platino para cáncer urotelial en estadio avanzado y/o metastásico. Los principales fármacos que se utilizan en inmunoterapia para tratar este tipo de cáncer son los anticuerpos monoclonales pembrolizumab (*Keytruda*®) y atezolizumab (*Tecentriq*®).

2. **INTRODUCCIÓN**

El mayor síntoma que puede hacer sospechar de un carcinoma urotelial es la hematuria sin dolor asociado durante la micción. Puede detectarse a simple vista o mediante análisis microscópico de la orina. Sin embargo, existen otras patologías que pueden dar lugar a sangrado en la orina sin que sea un proceso tumoral.

Otros síntomas de sospecha de procesos tumorales en la vejiga son las complicaciones al orinar, siendo poca cantidad y con más frecuencia, incluso puede llegar a darse dolor durante la micción³.

Con estos síntomas, las pruebas diagnósticas que confirmarían la presencia de un cáncer de vejiga son la detección de los niveles de creatinina y de la función renal con una analítica de sangre, junto con un análisis de orina que confirme la presencia de células uroteliales malignas mediante un estudio citológico. Aunque este último método no es muy sensible, y suele haber casos de pacientes con cáncer de vejiga sin alteraciones destacables en la analítica de orina.

Por ello, la citoscopia es el método “gold estándar” para el diagnóstico y estadificación del carcinoma urotelial, ya que permite ver el interior de la vejiga y a su vez se pueden tomar muestras del tejido tumoral. El diagnóstico se puede complementar con otras pruebas no invasivas para el paciente como ecografía abdominal, radiografía TAC... que permiten observar con detalle los riñones, los uréteres y la vejiga. De esta forma, se puede evaluar el alcance del tumor sobre la vía urinaria o el resto de órganos de la zona abdominal si el tumor hubiera avanzado a capas más profundas de la vejiga o se haya producido metástasis⁴.

Para la estadificación del tumor, en el carcinoma urotelial la clasificación más empleada es el sistema TNM, que valora la extensión del tumor (T), los ganglios linfáticos (N), y la presencia o no de metástasis (M).

A continuación, se asigna a cada caso una clasificación en función de las características del tumor primario,

TX	El tumor primario no puede ser valorado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: es un tipo de tumor no invasivo
Ta	Carcinoma papilar: otro tipo de tumor no invasivo
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial: uno de los tejidos más superficiales de la vejiga
T2	El tumor invade el músculo de la vejiga.
T3	El tumor invade el tejido que rodea a la vejiga
T4	El tumor invade próstata, uretra, vagina, pared pélvica o pared abdominal.
T4a	El tumor invade próstata, útero o vagina
T4b	El tumor invade pared pélvica o pared abdominal

Tabla 1: características del tumor primario (5)

de los ganglios linfáticos,

NX	Los ganglios linfáticos no se pueden valorar
N0	No hay afectación de ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático, de tamaño menor de 2 cm.
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático que mida entre 2 cm. y 5 cm.; o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mayores de 5 cm.

Tabla 2: características de los ganglios (5)

y de si existe o no metástasis.

MX	La presencia de metástasis a distancia no puede valorarse
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia

Tabla 3: metástasis (5)

Con estos las características de estos factores se hace una clasificación en estadios que se agrupan de la siguiente manera:

Estadio 0	Ta, Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IV	T4b	N0	M0
	Cualquier T	N1-3	M0
	Cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 4: estadios según TNM (5)

Resumiendo, los diferentes estadios pueden explicarse como⁵:

- Estadio 0: tumores no invasivos.
- Estadio I: el tumor solo invade la capa más superficial de la vejiga sin llegar a invadir el músculo.
- Estadio II: el tumor llega a invadir el músculo de la vejiga, por lo que hay mayor posibilidad de extenderse a otras partes del cuerpo, produciendo metástasis.
- Estadio III: el tumor llega a invadir el tejido que rodea a la vejiga o invade órganos cercanos como la próstata, el útero o la vagina.
- Estadio IV: el tumor ya invade la pared de la propia pelvis o del abdomen; o afecta a los ganglios linfáticos; o presenta metástasis en otros órganos del cuerpo.

El pronóstico de cada enfermo varía según el estadio en el que se encuentre su enfermedad disminuyendo la probabilidad de supervivencia cuanto mayor es el estadio. Cabe destacar que no todos los pacientes con un mismo estadio evolucionan de la misma forma, sino que se tienen en cuenta muchos otros factores como los diferentes tratamientos recibidos, características del paciente, etc.

El tratamiento varía profundamente según el estadio del tumor y su grado histológico.

En el carcinoma urotelial en estadio 0 y I (Ta, Tis, T1), en el que no hay invasión del tejido muscular, el tratamiento suele consistir en una resección transuretral del tumor, seguido en ocasiones de una instilación de quimioterapia intravesical que suele consistir en mitomicina C y, posteriormente, se puede indicar durante al menos un año el tratamiento intravesical con el bacilo de Calmette-Guerín (cepa de *Mycobacterium bovis* comercializada con el nombre de *Oncotice*). Además de mantener una estrecha vigilancia al paciente si tiene riesgo alto de recidiva o progresión de la enfermedad con invasión muscular⁶.

Para estadios mayores a partir de nivel II, en el que la invasión del tejido muscular suele estar afectado, las opciones de tratamiento suelen variar. Desde una cistectomía tanto parcial como completa, como radioterapia, pasando por quimioterapia pre o postoperatoria a la cistectomía.

Esta quimioterapia se basa fundamentalmente en una terapia multifarmacológica neoadyuvante. Con múltiples fármacos se logra destruir a las células del tumor mediante distintos mecanismos a la vez, evitando de esta forma alcanzar concentraciones excesivamente tóxicas de un único fármaco.

Para estadios de nivel IV, en múltiples ensayos han demostrado ser eficaces las combinaciones de fármacos a base de derivados de platino (en primera opción siempre el cisplatino), junto con otros fármacos como el metotrexato, doxorubicina y vinblastina (MVAC). También, ha demostrado ser eficaz la combinación de gemcitabina y cisplatino (GC), no habiendo diferencias significativas en la supervivencia general, pero la combinación GC tuvo una mayor inocuidad y se toleró mejor que la combinación MVAC⁷.

En los últimos años, han surgido nuevas formas de tratamiento y la inmunoterapia se ha impuesto como una alternativa eficaz de tratamiento en ciertos tipos de cáncer, como en el cáncer de pulmón no microcítico o en el cáncer urotelial.

Actualmente la inmunoterapia en el carcinoma urotelial se utiliza como segunda línea cuando fracasa la terapia basada en cisplatino o pacientes que no responden a él, en casos de carcinoma avanzado metastásico⁸.

El tratamiento con inmunoterapia está basado en la activación del sistema inmune, de forma que éste sea capaz de generar una respuesta que elimine el tumor u otros tipos de enfermedades. La inmunoterapia oncológica cuenta con distintas estrategias terapéuticas, entre ellas nos centraremos en la de inhibición de puntos de control.

La inmunoterapia inhibitoria de puntos de control es una terapia dirigida que se basa principalmente en el uso de fármacos anticuerpos monoclonales cuyas dianas son los receptores inhibitorios de superficie CTLA-4, PD-1 y de su ligando PD-L1, y actúan bloqueándolos.

Los receptores CTLA-4 y PD-1, presentes en células T y otras células del sistema inmunitario, suponen un mecanismo de inhibición de la función de los linfocitos T. Está mediado por el ligando PD-L1, que se expresa en células presentadoras de antígeno, linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y otros tejidos. Se ha demostrado que hay una elevada expresión de PD-L1 en células tumorales de algunos tipos de cáncer¹⁴. PD-L1 se une a PD-1, expresado en los linfocitos T activados, y de esta forma se inhibe la proliferación inducida por la unión del antígeno y los receptores de los linfocitos T (TCR), así como la inducción de citoquinas.

En condiciones fisiológicas, CTLA-4 y PD-1 mantienen la respuesta inmunitaria y evita que linfocitos T y otras células del sistema inmune dañen tejidos y órganos del propio. El problema es que, en ciertos tipos tumorales, la expresión de estas proteínas por parte de las células del tumor provoca que el sistema inmunitario reconozca a estas como tejido propio y, por tanto, no lo daña, evadiendo todo tipo de respuesta inmunitaria específica⁹.

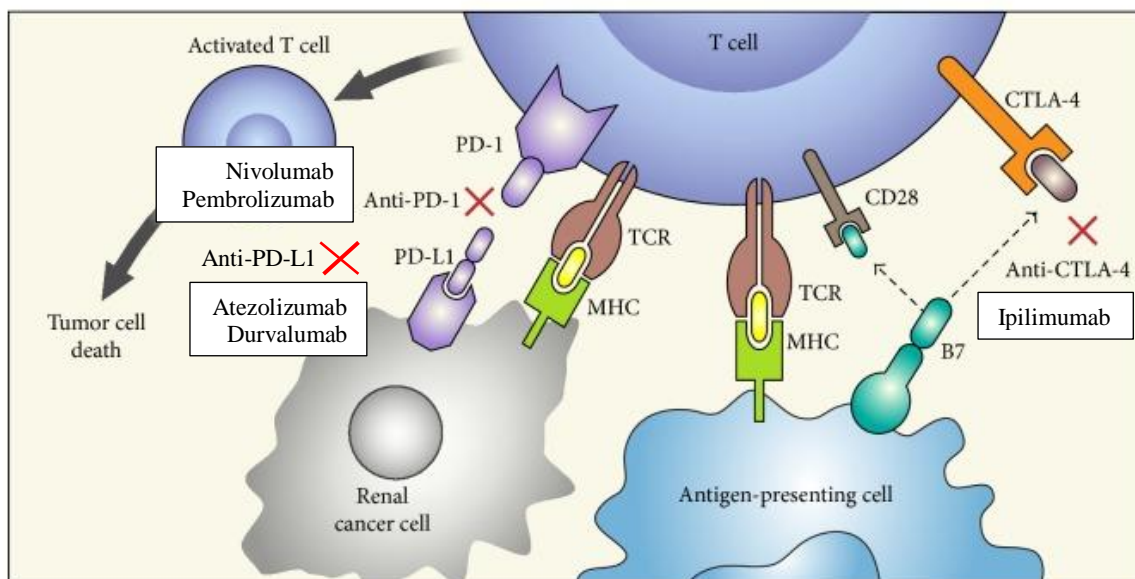


Ilustración 1: Esquema de unión PD-1 y PD-L1(10)

Se comprobó, por tanto, la relevancia de este sistema de control de la respuesta inmune, y se planteó que el bloqueo de estas proteínas moduladoras podría permitir que el sistema inmunitario pudiera reconocer a las células tumorales como antígenos extraños y de esta forma ser destruidas.

Los primeros fármacos inhibidores de puntos de control que fueron aprobados por la FDA en Estados Unidos y por la EMA en Europa, fueron anticuerpos monoclonales que bloqueaban a CTLA-4 y PD1, entre ellos el Ipilimumab (antiCTLA-4), que fue aprobado en 2010 y demostró su eficacia contra el melanoma avanzado frente a la quimioterapia que se usaba hasta entonces

para esa misma fase del cáncer. Respecto a anticuerpos que bloquean PD-1 y PD-L1 también se han obtenido buenos resultados clínicos en pacientes con melanoma, cáncer renal y cáncer de pulmón.

Recientemente se están ensayando terapias combinadas con estos fármacos y la ampliación de uso de estos en otros tipos de tumores. Entre ellos, se ha empezado a comprobar la eficacia de estos nuevos fármacos en el cáncer urotelial.

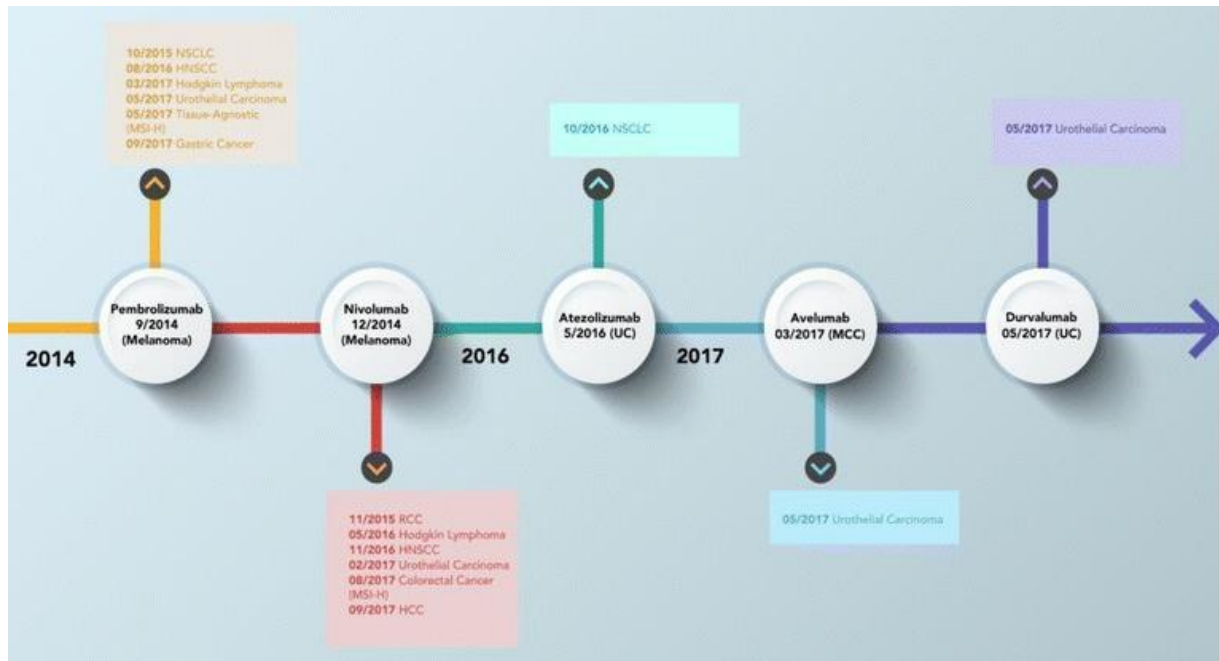


Ilustración 2: Cronología de los fármacos anti PD-1 y PD-L1 aprobados por la FDA en la terapia contra el cáncer (11)

3. **OBJETIVOS**

El objetivo principal es una revisión bibliográfica de dos nuevas moléculas para el tratamiento con inmunoterapia del carcinoma urotelial, el pembrolizumab y el atezolizumab.

Tratar de analizar su nuevo posicionamiento terapéutico como alternativa al tratamiento con quimioterapia en el carcinoma urotelial, así como revisar la evaluación de su eficacia y seguridad.

Explicar los beneficios que estos fármacos presentan frente a terapias anteriores y comentar cuál es la mejor opción para el paciente dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre.

En la actualidad, la investigación se centra en comprobar la posible eficacia de estos fármacos en pacientes no previamente tratados; es decir, en averiguar si la quimioterapia tradicional de primera línea podría ser sustituida directamente por la inmunoterapia, en todos o en algunos de los pacientes.

4. **METODOLOGÍA**

Para la redacción del trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica para la obtención de información de diferentes fuentes: guías clínicas, sitios web como PubMed, de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y del National Cancer Institute (NIH), así como libros,

fichas técnicas de la AEMPS y de la EMA, IPTs y otros documentos de donde se ha extraído, contrastado y corroborado toda la información. (*Ver bibliografía*)

Se ha procurado que la información haya sido obtenida de referencias publicadas únicamente en los últimos años para que todo el contenido reflejado en este trabajo sea lo más actualizado y con la mayor rigurosidad posible.

5. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

5.1. **Descripción e indicaciones terapéuticas**^{18,19}

Atezolizumab

Atezolizumab, comercializado por los laboratorios Roche con el nombre de Tecentriq®, es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) modificado mediante ingeniería genética producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

El día 21 de septiembre de 2017, el comité para productos medicinales de uso humano (CHMP) de la EMA aprobó la comercialización de Atezolizumab para las siguientes indicaciones¹²:

- Carcinoma urotelial avanzado o metastásico en monoterapia después de una quimioterapia previa basada en platino.
- Carcinoma urotelial en monoterapia para pacientes no previamente tratados considerados no elegibles para tratamiento con platino y cuyos tumores tuvieran una expresión de PDL1 > 5%*.
- Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en monoterapia tras progresión del tumor después del tratamiento de primera línea de quimioterapia y terapias dirigidas específicas si mutación de EGFR o translocación de ALK.

*esta última condición fue aprobada por la EMA más adelante.

Tecentriq® se presenta como un concentrado para solución para perfusión en el que cada vial de 20mL contiene 1200mg de atezolizumab. Su aspecto es líquido transparente, incoloro ligeramente amarillento.

Pembrolizumab

Pembrolizumab es comercializado en España con el nombre comercial Keytruda® y distribuido por los laboratorios Merck Sharp and Dohme (MSD). Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo Inmunoglobulina G4 (IgG4) obtenido por la tecnología del ADN recombinante a partir de células de ovario de hámster chino.

Ya en estado comercializado para otras patologías, fue aprobado por la EMA para las siguientes indicaciones en el carcinoma urotelial¹³:

- El 5 de septiembre de 2017 para el tratamiento en monoterapia del carcinoma urotelial avanzado o metastásico en pacientes que ya han sido previamente tratados con quimioterapia basada en platino

- El 1 de junio de 2018 para el tratamiento en monoterapia en primera línea a pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no fueran elegibles a recibir quimioterapia basada en platino y cuyos tumores expresen PD-L1 del $\geq 10\%$.

Otras indicaciones terapéuticas para las que está aprobado Keytruda®:

- Tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
- Tratamiento adyuvante en monoterapia en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.
- Tratamiento en monoterapia de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 en más del $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
- Tratamiento de primera línea en combinación con pemetrexed y quimioterapia para CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
- Tratamiento en monoterapia para CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir Keytruda®.
- Tratamiento en monoterapia para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (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.
- Tratamiento en monoterapia para carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino.

Keytruda® se presenta en viales de 50 mg de pembrolizumab en polvo liofilizado para concentrado en solución para perfusión. Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 25 mg de pembrolizumab. Su aspecto es un polvo de color blanco a blanquecino.

5.2 Farmacología y mecanismo de acción^{18,19}

Atezolizumab

La unión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), expresados en células tumorales y en células infiltrantes del tumor, a los receptores PD-1 y B7.1 de los linfocitos T y de las CPA suprime la actividad citotóxica de dichas células, su proliferación y la producción de citoquinas, inhibiendo así la respuesta inmune antitumoral.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se une específicamente al ligando PD-L1 bloqueando así la unión a los receptores PD-1 y B7.1 generando una reactivación de la respuesta inmune antitumoral. Atezolizumab no bloquea la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por esta vía.

Pembrolizumab

Pembrolizumab, sin embargo, es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une al receptor PD-1 y bloque su interacción con el ligando PD-L1 potenciando, de la misma forma que Atezolizumab, la respuesta inmune de las células T contra tejidos que expresen PD-L1, fundamentalmente tejidos tumorales.

5.3 Posología y forma de administración^{18,19}

Atezolizumab

La dosis recomendada de atezolizumab para el carcinoma urotelial es de 1200 mg administrados por vía intravenosa en perfusión prolongada durante 30 minutos, siendo 60 minutos para la primera administración, y una vez cada tres semanas. Se debe diluir antes de la administración ya que se presenta en forma de concentrado para perfusión.

No se recomienda aumentar ni disminuir la dosis, aunque sí se puede retrasar e incluso suspender la administración según el estado y tolerabilidad del paciente. Si se olvidara una dosis, debe administrarse lo antes posible y no esperar hasta la siguiente dosis planificada, siempre manteniendo un intervalo de tres semanas entre dosis y dosis.

La duración del tratamiento debe extenderse hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad en el paciente y ya no tolere el tratamiento.

Pembrolizumab

Para el carcinoma urotelial, la dosis indicada de pembrolizumab es de 200 mg reconstituidos previamente y administrados por perfusión intravenosa prolongada durante 30 minutos durante un intervalo de tres semanas.

Al igual que con atezolizumab, no se recomienda aumentar ni disminuir la dosis, pero sí se puede retrasar o suspender la administración según el estado del paciente; y si se olvidara una dosis, debe administrarse lo antes posible y no esperar hasta la siguiente dosis planificada, siempre manteniendo un intervalo de tres semanas entre las dos dosis.

Los pacientes deben recibir pembrolizumab mientras haya manifestación de respuesta al tratamiento, y hasta que haya pérdida de beneficio terapéutico o que el paciente deje de tolerar el tratamiento por manifestación de toxicidad.

5.4 Propiedades farmacocinéticas^{18,19}

Atezolizumab

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas:

- La absorción es del 100% al administrarse por vía intravenosa.
- En cuanto a su distribución: Un análisis farmacocinético de la población concluyó que el volumen de distribución del compartimento central es de 3,28 L y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 L en el paciente habitual, sin ningún otro tipo de

patología. Como se esperaba de un anticuerpo, atezolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

- En lo que se refiere al metabolismo, los anticuerpos se eliminan principalmente por el propio catabolismo del organismo, por lo que no contribuye a su eliminación.
- En la eliminación: Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento total de atezolizumab es de 0,2 L/día y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

Pembrolizumab

En lo que se refiere a las propiedades farmacocinéticas del pembrolizumab:

- La absorción de pembrolizumab es del 100%, ya que se administra por vía intravenosa y, por tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.
- Distribución: el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño, de unos 6,0 L. No se une a las proteínas plasmáticas al ser un anticuerpo.
- En cuanto al metabolismo, no contribuye a su eliminación. Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas del organismo.
- El aclaramiento de pembrolizumab es de, aproximadamente, 0,252 L/día. Esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El tiempo de semivida es de 22 días en el estado estacionario.

5.5 Datos de eficacia como tratamiento de primera línea^{16,17}

No existe un estándar de tratamiento establecido para pacientes con carcinoma urotelial metastásico que no son candidatos a recibir cisplatino. Según un estudio de fase III, se comparó la eficacia de dos esquemas de quimioterapia, por un lado, la combinación gemcitabina /carboplatino (GC), y en el siguiente brazo combinando metotrexato/carboplatino/vinblastina (MVAC). El ensayo concluyó con una tasa de respuesta (TRO) y una supervivencia general (SG) mayor en el brazo de carboplatino y gemcitabina, con una TRO de 36% y una SG de 9,3 meses.

Atezolizumab

Atezolizumab en monoterapia ha sido ensayado para ser tratamiento de primera línea como sustitución a los regímenes basados en carboplatino con gemcitabina en un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico. Este ensayo procede de la cohorte 1 del estudio *IMvigor 210*. Se incluyó a pacientes que no eran candidatos a recibir quimioterapia basada en platino o que presentaban progresión de la enfermedad 12 meses después de haber recibido quimioterapia basada en platino. Los criterios de exclusión fueron pacientes con metástasis cerebrales activas, pacientes con enfermedades autoinmunes, aquellos en tratamiento con corticoides o inmunosupresores y los que hubieran recibido previamente un agonista de CD137.

En total, se incluyeron un total de 119 pacientes. Los resultados fueron los que se recogieron en la siguiente tabla:

Variable de eficacia	Expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ en CI	Expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en CI	Todos los participantes del estudio
TRO (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Nº de respondedores (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Nº de respuestas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Nº de respuestas parciales (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientes con evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Tasa SG a los 12 meses (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; CI= células inmunes infiltrantes de tumor; CRI= comité de revisión independiente; NE=no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

Tabla 5: Resultados de eficacia del ensayo IMvigor 210 (16)

Los datos muestran una tasa de respuesta objetiva del 22,7%, una tasa de respuesta menor que la del ensayo en la que se comparaba GC con MVAC, por lo que podría sugerir una menor actividad antitumoral comparada con GC, pero no con el régimen MVAC. Sin embargo, el porcentaje de respuesta parece mayor con atezolizumab (siendo un 9,2%). Además, la supervivencia general es de 15,9 meses frente a los 9,3 del ensayo con GC.

El inconveniente de este ensayo es la ausencia de un brazo control directo, por lo que es difícil la interpretación y la comparación de los resultados obtenidos frente a otros ensayos.

Pembrolizumab

Pembrolizumab en monoterapia también ha sido ensayado para ser tratamiento de primera línea como sustitución a los regímenes con basados en carboplatino con gemcitabina. Los datos proceden del estudio *KEYNOTE-052*, que fue un ensayo de fase II multicéntrico, abierto para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastásico en pacientes que no eran candidatos a recibir cisplatino. El ensayo excluyó a aquellos pacientes con una enfermedad autoinmune o que estuvieran en tratamiento inmunosupresor.

Se contó con un número de 370 pacientes que recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas por perfusión intravenosa hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Los resultados se recogieron en la *tabla 6*:

Variable	N=370	
Tasa de respuesta objetiva*		
% de TRO (IC95%)	29,2% (24,6, 34,1)	
Tasa de control de la enfermedad**	47%	
Respuesta completa	7%	Fecha corte: 09-Mar-2017
Respuesta parcial	22%	
Enfermedad estable	18%	Expresión de PD-L1
Duración de la respuesta		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 19,6+)	Pembrolizumab
% con duración \geq 6 meses	82%***	
Tiempo hasta la respuesta		CPS < 10%
Mediana en meses (rango)	2,1 (1,3, 9,0)	CPS \geq 10%
SLP*		CPS < 1%
Mediana en meses (IC95%)	2,3 (2,1, 3,4)	CPS \geq 1%
Tasa de SLP a los 6 meses	33,8%	
Tasa de SLP a los 12 meses	21,8%	
SG*		
Mediana en meses (IC95%)	11,0 (10,0, 13,6)	
Tasa de SG a los 6 meses	67,4%	
Tasa de SG a los 12 meses	46,8	

Tabla 7: TRO por expresión de PD-L1 (17)

Fecha corte: 09-Mar-2017

*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 respuestas de 6 meses o más

Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-052 (17)

En este ensayo se realizó también, como se muestra en la *tabla 7*, un análisis a los pacientes para determinar su expresión de PD-L1 y correlacionar así la tasa de respuesta objetiva de pembrolizumab con los niveles de expresión de este ligando.

Los datos mostraron una tasa de respuesta objetiva del 29% y una mediana de supervivencia general de 11 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión de 2,1 meses, siendo la tasa de SG del 47% al cabo del año. Por lo que, al igual que con atezolizumab, este tratamiento podría sugerir una mayor eficacia que el tratamiento combinando metotrexato/carboplatino/vinblastina (MVAC), pero no frente a gemcitabina y carboplatino (GC). Aunque los datos muestran que la supervivencia general sigue siendo mayor con pembrolizumab (11 meses) que con GC (9,3 meses).

Se comprobó que la TRO fue mucho mayor en pacientes que tenían una expresión de PD-L1 \geq 10%, del 47%, frente a los que expresaban PD-L1 menor al 10%, con un 21%.

El inconveniente de este ensayo es también la ausencia de un brazo control directo, por lo que es difícil la interpretación y la comparación de los resultados obtenidos frente a otros ensayos.

5.6 Datos de eficacia como tratamiento de segunda línea^{16,17}

Atezolizumab

Los datos de eficacia atezolizumab como segunda línea de tratamiento proceden principalmente de los ensayos *IMvigor 211* y de la cohorte 2 del estudio *IMvigor 210*.

Los criterios de inclusión de la **cohorte 2 del ensayo IMvigor 210** fueron pacientes con carcinoma urotelial en estado avanzado o metastásico que habían recibido al menos un régimen de quimioterapia basado en platino. Los criterios de exclusión fueron los mismo que para la cohorte 1 del mismo estudio.

En este caso en el ensayo se incluyeron un total de 310 pacientes y cuyos resultados mostraron una tasa de respuesta objetiva del 15,8% y una mediana de SG de 7,9 meses, observándose que la mediana de SG era mayor en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ siendo esta en estos casos de hasta 11,9 meses.

El inconveniente de este ensayo, al igual que en la cohorte 1, fue la ausencia de un brazo control directo, por lo que es difícil la interpretación y la comparación de los resultados obtenidos frente a otros ensayos.

El **ensayo de fase III IMvigor 211** fue un ensayo abierto, multicéntrico, internacional y aleatorizado, que en este caso sí que se comparó atezolizumab con un brazo control con quimioterapia (vinflunina, docetaxel o paclitaxel a criterio del investigador) dirigido a pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico tras un régimen basado en platino. Los pacientes debían tener un estado funcional de 0 ó 1 en la escala de ECOG y tener al menos una esperanza de vida de 12 meses. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con metástasis cerebrales, pacientes que estuvieran en tratamiento con corticosteroides, pacientes que hubieran recibido una vacuna viva atenuada en los días antes de entrar en el estudio, o pacientes que estuvieran en tratamiento con medicamentos inmunoestimuladores o inmunosupresores.

Se reclutaron un total de 931 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con quimioterapia o atezolizumab. Al igual que en el resto de ensayos, se administró una dosis de atezolizumab de 1200 mg en perfusión intravenosa cada 3 semanas.

Los resultados fueron los siguientes:

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
<i>Variable primaria de eficacia</i>		
SG		
Número de muertes (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificada [‡] (IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valor-p**	0,0378	
SG a los 12 meses (%)*	39,2%	32,4%
<i>Variables secundaria y exploratoria</i>		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificada (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de respuestas completas (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Número de respuestas parciales (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Número de enfermedades estables (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana en meses ***	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

Tabla 8: Resultados de eficacia del ensayo IMvigor 211 (16)

Según los datos de los resultados, apenas hubo diferencias en la tasa de respuesta objetiva, aunque las respuestas fueron más duraderas con atezolizumab (21,7 meses) que con quimioterapia (7,4 meses). En cuanto a la mediana de la supervivencia general tampoco se observaron grandes diferencias en ambos brazos del estudio, siendo de 8,6 meses en el de atezolizumab y de 8,0 meses en el brazo de quimioterapia. Sin embargo, cuando se analizó la SG de atezolizumab frente a los pacientes de quimioterapia que estaban siendo tratados en concreto con taxanos, la diferencia de SG fue significativamente mayor.

En la curva se *Kaplan-Meier* de SG se muestra el total de la población incluida en el estudio. En ella se puede observar que los pacientes tratados con atezolizumab experimentan una mayor mortalidad en los 3-4 primeros meses que aquellos que han sido tratados con quimioterapia, por lo que no se descarta el uso de quimioterapia sobre todo durante los primeros meses, aunque debido a la limitación del estudio no es posible establecer a qué pacientes el tratamiento de atezolizumab no estaría indicado.

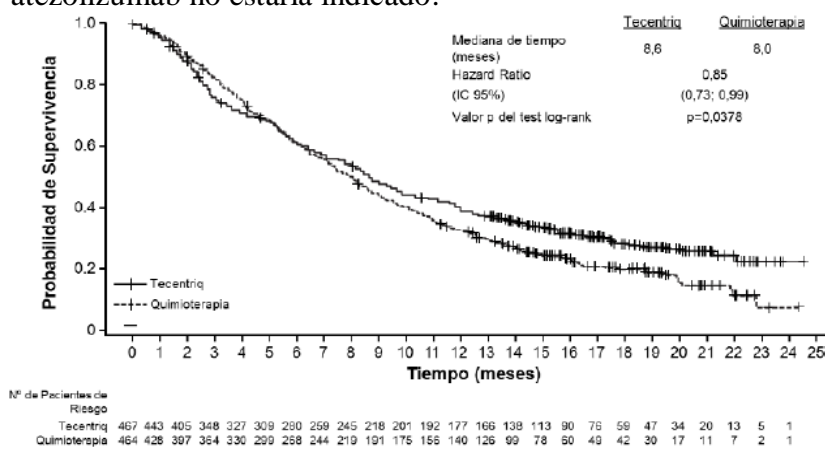


Ilustración 3: Curva de Kaplan-Meier de SG (IMvigor 2011) (16)

Por lo que, como conclusión a este estudio, atezolizumab puede ofrecer un mayor beneficio en SG comparado con taxanos pero no frente a vinflunina. No se consiguió cumplir el objetivo principal del ensayo. Ya que los resultados fueron muy similares sin apenas diferencias en cuanto a la eficacia de atezolizumab, sobre todo porque atezolizumab debía demostrar superioridad a la quimioterapia en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ para poder continuar con el análisis de los demás grupos.

Además de estos estudios, en abril de 2018, se publicó un ensayo de fase I *PCD4989g*¹⁵ cuyo objetivo principal era evaluar también la seguridad de atezolizumab. Las características del estudio eran las mismas que las de los ensayos anteriores y que, aunque con un número reducido de individuos participantes (n=95), sus resultados mostraron una tasa de respuesta del 26%. La mediana de duración de la respuesta fue de 22,1 meses. La mediana de SG fue de 10,1 meses.

Table 3. Objective Response Rates to Atezolizumab Treatment and Duration of Response by Programmed Death Ligand 1 Immunohistochemical Status

Parameter	IC0/1 (n = 44)	IC2/3 (n = 50)	All Patients (N = 95) ^a
Objective response rate (95% CI) ^b	11 (4 to 25)	40 (26 to 55)	26 (18 to 36)
Best overall response, No. (%)			
Complete response	1 (2)	8 (16)	9 (10)
Partial response	4 (9)	12 (24)	16 (17)
Stable disease	9 (21)	9 (18)	18 (19)
Progressive disease	24 (55)	17 (34)	42 (44)
No assessment ^c	6 (14)	4 (8)	10 (11)
Duration of response, mo (range)	27.6 (6.2 to >34.3)	18.0 (2.8 to >41.0)	22.1 (2.8 to >41.0)

Tabla 9: Tasa de respuesta objetiva según la expresión de PD-L1 < 5% (IC0/1) o PD-L1 ≥ 5% (15)

Se observó que la tasa de respuesta fue de hasta el 40% de los pacientes que tenían una expresión del PD-L1 ≥ 5%, y del 11% en los pacientes con una expresión de PD-L1 menor del 5%. Del mismo modo, la SG media en pacientes con PD-L1 ≥ 5% fue de 14,6 meses y los que presentaban PD-L1 menor del 5% la SG fue de 7,6 meses.

Pembrolizumab

Los datos de eficacia de pembrolizumab como opción de segunda línea de tratamiento proceden del estudio de fase III *KEYNOTE-045*, un ensayo abierto, multicéntrico, controlado y aleatorizado (1:1), en el que en un brazo era pembrolizumab frente a otro con paclitaxel, vinflunina o docetaxel a elección del investigador, para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastático en pacientes que hubieran recibido previamente una primera línea de quimioterapia basada en platino. Los criterios de exclusión de este ensayo fueron también los pacientes que presentaban enfermedad autoinmune o que estuvieran con tratamiento inmunosupresor, además de aquellos que ya hubieran recibido más de dos líneas previas de quimioterapia. 542 pacientes participaron en este ensayo incluyendo a los dos brazos con los distintos tratamientos. Los resultados se recogieron en la *tabla 10*:

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=270	Quimioterapia n=272
SG		
Número (%) de pacientes con evento	155 (57%)	179 (66%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,73 (0,59, 0,91)	
Valor de p [†]	0,002	
Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (8,0, 11,8)	7,4 (6,1, 8,3)
SLP[‡]		
Número (%) de pacientes con evento	218 (81%)	219 (81%)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,98 (0,81, 1,19)	
Valor de p [†]	0,416	
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,3, 3,5)
Tasa de respuesta objetiva[§]		
% de TRO (IC del 95%)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Valor de p [‡]	0,001	
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	14%	8%
Enfermedad estable	17%	34%
Duración de la respuesta^{‡,¶}		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,6+, 15,6+)	4,3 (1,4+, 15,4+)
Número (%) de pacientes con duración ≥ 6 meses	41 (78%)	7 (40%)
Número (%) de pacientes con duración ≥ 12 meses	14 (68%)	3 (35%)

* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.
Tabla 3: Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-045 (17)

Fecha corte: 18Ene2017	SG por expresión de PD-L1*		Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC95%)	p-valor
Expresión de PD-L1	Pembrolizumab (n=270)	Control (n=272)		
CPS < 10%	10,8 (8,0-13,9)	7,7 (6,8-9,7)	0,76 (0,58-0,98)	
CPS ≥ 10%	8,0 (5,0-12,3)	5,2 (4,0-7,4)	0,57 (0,38-0,86)	0,00335
CPS < 1%	9,6 (6,9-11,6)	7,5 (6,6-9,7)	0,89 (0,66-1,20)	
CPS ≥ 1%	11,3 (7,7-16,0)	6,9 (4,7-8,8)	0,59 (0,42-0,83)	0,00092
	SLP por expresión de PD-L1*			
CPS < 10%	2,1 (2,0-2,3)	3,3 (2,2-4,2)	1,00 (0,79-1,26)	
CPS ≥ 10%	2,1 (1,9-2,1)	3,2 (2,2-3,5)	0,94 (0,65-1,35)	0,33449
CPS < 1%	2,1 (2,0-2,3)	3,3 (2,2-4,7)	1,07 (0,82-1,39)	
CPS ≥ 1%	2,1 (2,0-2,4)	3,2 (2,2-3,4)	0,92 (0,68-1,24)	0,26416

Tabla 11: SG y SLP según la expresión de PD-L1 (17)

Al igual que en ensayo *KEYNOTE-052*, en este ensayo también se realizó, como se muestra en la *tabla 11*, un análisis a los pacientes para determinar su expresión de PD-L1 y correlacionar así la tasa de respuesta objetiva de pembrolizumab con los niveles de expresión de este ligando.

Los resultados mostraron una superioridad de pembrolizumab frente a quimioterapia. Con una SG de 10,3 meses en el brazo de pembrolizumab frente a una SG de 7,4 meses en el brazo de quimioterapia. En cuanto a la TRO, también fue superior en el brazo de pembrolizumab (21% frente al 11%).

Los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ siguieron teniendo un mayor beneficio y eficacia frente a los que expresan menos de un 10% de PD-L1 (8 meses de SG frente a 5,2, respectivamente).

La curva de *Kaplan-Meier* mostró gráficamente, a parte de una mayor SG, un registro de un mayor número de muertes de pacientes en el brazo de pembrolizumab frente al brazo de quimioterapia durante los 3-4 primeros meses. En un análisis realizado para intentar explicar este hecho, se relacionó estas muertes tempranas al hecho de que muchos de estos pacientes ya presentaban metástasis hepáticas además de llevar un tiempo menor a tres meses desde la terapia previa. Si bien, pasado este tiempo se ve como ambos brazos se van separando por la mayor supervivencia general a favor del brazo de pembrolizumab.

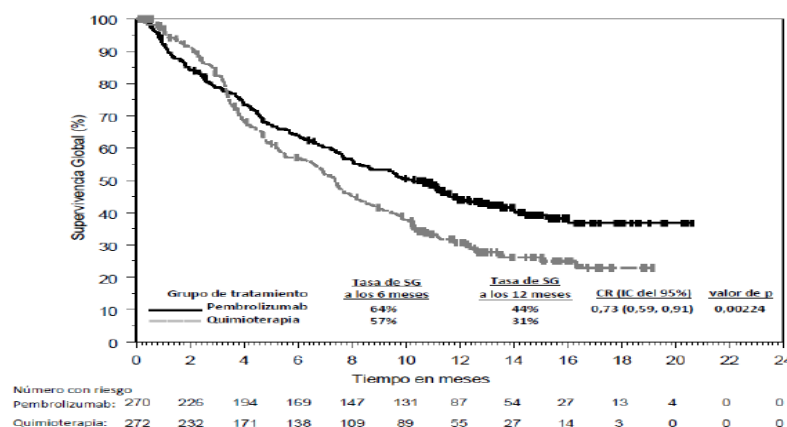


Ilustración 4: Curva de Kaplan-Meier de SG (KEYNOTE-045) (17)

Pembrolizumab, por tanto, ha demostrado ser más eficaz de forma significativa que la quimioterapia, con una diferencia de casi tres meses de supervivencia general.

No se dispone de datos en pacientes que llevan más de dos líneas de tratamiento o que presenta metástasis cerebrales.

5.7 Datos de seguridad (reacciones adversas)^{16,17}

Atezolizumab

Los datos de seguridad y reacciones adversas de atezolizumab se recogieron a partir de los distintos estudios y ensayos que se han ido llevando a cabo de este fármaco, incluyendo un total de 2160 pacientes, de los cuales 1636 eran de los ensayos realizados para cáncer de pulmón no microcítico, procedentes de los estudios *OAK*, *BIRCH*, *POPLAR Y FIR*, y 524 con carcinoma urotelial, procedentes de los estudios *IMvigor 210* y *PCD4989g*.

El tiempo de tratamiento con atezolizumab fue de más de 3 meses en el 49% de los pacientes, un 33% de los pacientes estuvieron más de 6 meses y un 20% durante más de un año.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes tratados con atezolizumab para carcinoma urotelial fueron fatiga en mayor grado, con un 48% de los casos. Le siguieron una disminución del apetito (27%), náuseas (26%), estreñimiento (23%), infecciones del tracto urinario (22%), diarrea (21%) y pirexia (20%). Entre las reacciones adversas más graves de grado 3-4 destacaron anemia (en el 8%), fatiga (5,2%), hiponatremia (3,6%), disnea (2,5%) y neumonía (1,1%). Se observó una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario, edema periférico, dolor abdominal y hematuria en los pacientes con carcinoma urotelial comparado con los de cáncer de pulmón no microcítico. En estos pacientes, los efectos adversos graves más frecuentes ($> 2\%$) fueron infección del tracto urinario (5,7%), hematuria (2,7%), sepsis (2,7%), disnea (2,5%), fallo renal agudo (2,5%) y deshidratación (2,1%).

Otros efectos adversos relacionados con el tratamiento a destacar fueron erupciones cutáneas (11%), erupción maculopapular (2%), elevación de aspartato aminotransferasa (5%) y alanino aminotransferasa (5%), hipotiroidismo (3%) y neumonitis (2,5%), este último principalmente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Se llegó a registrar una muerte debido a una insuficiencia respiratoria 52 días después de la última dosis recibida que se llegó a considerar relacionada con el tratamiento con atezolizumab.

Hubo un 5,7% de pacientes con carcinoma urotelial que tuvieron que abandonar temporalmente el tratamiento debido a una reacción adversa, un porcentaje algo menor que en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (7,2%).

Con la llegada de los tratamientos basados en la inmunoterapia, una de las reacciones adversas que se esperan y pueden suponer mayor inconveniente son las reacciones adversas de tipo inmunológico. La inhibición de PD-1/PD-L1 puede dar lugar a la aparición de efectos autoinmunes en el organismo y deben estar estos efectos muy vigilados, y en ocasiones puede ser necesario la administración de inmunosupresores.

Por ello, atezolizumab se asoció con reacciones adversas de tipo inmunológico, siendo las más frecuentes hipotiroidismo (4,7%) y neumonitis (3,1%, uno de ellos mortal). La mayoría de las reacciones observadas fueron reversibles y se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la administración de corticoides.

En relación a la expresión de anticuerpos anti-tratamiento (ATA, por sus siglas en inglés), el 39% de los pacientes desarrollaron ATA. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3-4 en los pacientes ATA-positivos (47% vs. 40,1%) y de reacciones adversas graves (40,5% vs. 34%). No se han llegado a observar diferencias significativas de seguridad en cuanto a la expresión de PD-L1.

Pembrolizumab

Los datos de seguridad y reacciones adversas de pembrolizumab se basan en un total de 3830 pacientes tratado con dicho anticuerpo en los ensayos clínicos para melanoma avanzado, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma urotelial y linfoma de Hodgking.

Las reacciones adversas registradas más frecuentes ($>10\%$) fueron fatiga (21%), prurito y erupciones cutáneas (estas últimas en la zona de la piel donde se había hecho la perfusión), diarrea y náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves de grado 1 o 2.

Las reacciones adversas más graves (\geq de grado 3) fueron las de tipo inmunológico, como neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y reacciones cutáneas y en ningún caso fueron en más del 5%.

El perfil de seguridad de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastático se basa en los estudios ya vistos *KEYNOTE-052* y *KEYNOTE-045*, con un total de 636 pacientes, aunque en general el patrón de reacciones adversas recogidos en estos estudios es comparable al conjunto de datos de seguridad de todos los ensayos. La duración del tratamiento fue de una media de 3,4 meses.

En todos los casos hubo un mayor porcentaje de reacciones adversas en los brazos control de los ensayos que en brazo experimental de pembrolizumab, siendo de mayor relevancia los de tipo inmunológico. Los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron en un 22,4% en los brazos de quimioterapia y en un 10,2% en los brazos de pembrolizumab.

Se registraron en estos ensayos un total de 19 muertes por un efecto adverso que se consideraron relacionadas a pembrolizumab. La mayoría de estas fueron por reacciones adversas de tipo inmunológico como neumonitis.

Debido a su mecanismo de acción induciendo la respuesta inmunitaria al inhibir los PD-L1, pembrolizumab se asocia con más frecuencia a reacciones del tipo inmunitario que por lo general se resuelven después de tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores, al igual que ocurre con atezolizumab. Estas reacciones adversas se consideran de especial interés siendo las más frecuentes hipotiroidismo, neumonitis, hipertiroidismo y colitis.

Otro problema de seguridad que presenta pembrolizumab, al igual que se observó con atezolizumab, es el retraso del inicio del efecto, ya que se observó un mayor número de muertes en los brazos de inmunoterapia en los primeros meses de tratamiento, frente a la quimioterapia cuyos efectos antitumorales son más tempranos.

6. CONCLUSIONES

Pembrolizumab es el fármaco que tiene el mayor grado de comprobación científica y los mejores datos de supervivencia respecto a las demás opciones de inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de los ensayos de atezolizumab *IMvigor 210* y *IMvigor 211* no parecen muy diferentes a los observados en los ensayos de pembrolizumab, aunque los estudios con atezolizumab no se han ensayado con tanta muestra de población como pembrolizumab, por lo que la comparación de ambos fármacos con dichos estudios no es del todo concluyente.

Las reacciones adversas más frecuentes tanto de pembrolizumab como atezolizumab fueron fatiga, prurito, disminución del apetito y náuseas, así como las infecciones del tracto urinario. En el caso de reacciones adversas de tipo inmunológico, el hipotiroidismo es la más frecuente en pembrolizumab y atezolizumab, y los dérmicos y gastrointestinales para el anticuerpo nivolumab.

El perfil de seguridad de pembrolizumab parece algo mejor que para atezolizumab (y nivolumab), al menos en lo que respecta al total de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, así como para los efectos adversos relacionados con reacciones del sistema inmunitario. Sin embargo, hubo mayor número de pacientes que interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de pembrolizumab.

De forma general, atezolizumab y pembrolizumab presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable y significativamente mejor que el de la quimioterapia.

No obstante, hay que saber que la inmunoterapia presenta otras reacciones adversas distintas a las de la quimioterapia que, igualmente, deben ser tenidas en cuenta por el nivel de importancia que pueden llegar a tener, como las ya citadas de tipo inmunológico. Estos efectos adversos pueden ser controlados sin ningún tipo de problema mayor con tratamiento de corticoides e inmunosupresores como infliximab.

En base a los resultados de estos estudios llevados a cabo y a los resultados preliminares de los ensayos *IMvigor130* y *KEYNOTE-361* con atezolizumab y pembrolizumab, que aún están en curso en carcinoma urotelial, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA ha restringido su uso en primera línea de tratamiento a únicamente a pacientes cuyos tumores tengan una alta expresión de PD-L1. La indicación en segunda línea no se modifica. Ya que los datos de estos estudios muestran una menor supervivencia en algunos pacientes cuyos tumores tienen baja expresión de PD-L1 en comparación con la quimioterapia. Los datos muestran que a mayor es la expresión de PD-L1 en tumores, mayor es la respuesta y eficacia del tratamiento.

En definitiva, al valorar si la inmunoterapia es una alternativa eficaz contra el carcinoma urotelial avanzado o metastásico debemos considerar determinados factores, como el retraso del inicio del efecto antitumoral con respecto a la quimioterapia y a la posible aparición de reacciones autoinmunes como principal efecto adverso a tener en cuenta, por lo que se debe considerar que no en todos los pacientes estaría indicado el uso de la inmunoterapia. Además, hay un claro aumento de la eficacia del tratamiento cuanto mayor es la expresión de PD-L1, que puede variar en distintos tumores y en distintos pacientes, llegando aún a ser en algunos casos más eficaz la quimioterapia que la inmunoterapia. Por ello, el tratamiento con inmunoterapia ha demostrado ser seguro y eficaz, pero debe ser una opción en la que el médico deba valorar y seleccionar adecuadamente, de manera individualizada, si los pacientes son aptos para dicho tratamiento.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España [Internet]. SEOM; 2018. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. Rodríguez Moreno J. Prevención y técnicas de diagnóstico precoz del cáncer de vejiga [Internet]. SEOM; 2017. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=2>
3. Rodríguez Moreno J. Signos, síntomas y otras generalidades del cáncer de vejiga [Internet]. SEOM; 2017. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=3>
4. Rodríguez Moreno J. Estudios diagnósticos del cáncer de vejiga [Internet]. SEOM; 2017. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=4>
5. Rodríguez Moreno J. Estadios del cáncer de vejiga [Internet]. SEOM; 2017. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=5>
6. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de vejiga para estadios I y II (versión para profesionales de la salud). Última revisión en marzo de 2019 por Timothy Gilligan, MD [Internet]. National Cancer Institute. 2019. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/pro/tratamiento-vejiga-pdq#_65

7. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer de vejiga para estadio IV (versión para profesionales de la salud). Última revisión en marzo de 2019 por Timothy Gilligan, MD [Internet]. National Cancer Institute. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/pro/tratamiento-vejiga-pdq#link/350>
 - a. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al.: Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 15 (3): 1022-9, 1997. [\[PUBMED Abstract\]](#)
 - b. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23 (21): 4602-8, 2005. [\[PUBMED Abstract\]](#)
8. Tratamiento del cáncer de vejiga [Internet]. National Cancer Institute. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vejiga/pro/tratamiento-vejiga-pdq#link/507>
 - a. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18 (3): 312-322, 2017. [\[PUBMED Abstract\]](#)
9. REINCA, editor. Inmunoterapia frente al cáncer: utilización del sistema inmunitario para combatir el cáncer. Pamplona: EUNSA; 2017.
10. Raman R., Vaena D. Immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a comprehensive review. *BioMed Res Int*. Doi: 10.1155/2015/367354, 2015
11. Gong J, Chehrazhi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for immunotherapy of cancer* 2018;6(1):8.
12. Sociedad Española de Oncología Médica. Tecentriq™(Atezolizumab) para carcinoma urotelial metastásico en personas afectadas que recibieron previamente quimioterapia con platinos o que son inelegibles para cisplatino [Internet]. Seom.org. 2018. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_atezolizumab_vejiga.pdf
13. Sociedad Española de Oncología Médica. Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ y que progrese durante o después de quimioterapia basada en platino [Internet]. 2nd ed. SEOM; 2019. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_Evaluacion_SEOM_Pembrolizumab_Cabeza_y_Cuello.pdf
14. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells [Internet]. *Blood*. American Society of Hematology; 2008. [\[PUBMED Abstract\]](#)
15. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, Braitheh F, Loriot Y, Morales-Barrera R, et al. Atezolizumab (MPDL3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):537-44.
16. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de carcinoma urotelial. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
17. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de carcinoma urotelial. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
18. AEMPS. Ficha técnica atezolizumab (Tecentriq®). <http://www.ema.europa.eu/>. European Medicines Agency; 2018.
19. AEMPS. Ficha técnica pembrolizumab (Keytruda®). <http://www.ema.europa.eu/>. European Medicines Agency; 2018.