



TERAPIA ANTI PD1/PD-L1 EN CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA

Revisión rápida

Terapia anti PD1-PD-L1 en carcinoma urotelial de vejiga : revisión rápida / Maria Celeste Díaz ... [et al.]. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-67-0

1. Cáncer. I. Díaz, Maria Celeste
CDD 614.596

ISBN 978-987-3945-67-0



Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

CONTENIDO

1. Introducción. Definición del problema.	5
2. Alcance y objetivo:.....	6
3. Metodología	6
4. Tecnologías	8
5. Resumen de hallazgos: datos de eficacia y seguridad	9
PEMBROLIZUMAB	9
NIVOLUMAB	11
ATEZOLIZUMAB	11
6. Valores y preferencias.....	13
7. Uso de recursos.....	13
8. Aceptabilidad	13
9. Conclusiones.....	14
Anexo. Resumen de búsqueda.....	15
PRISMA	15
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	16
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	17

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

De acuerdo a datos publicados por GLOBOCAN IARC¹, el carcinoma urotelial de vejiga ocupa el noveno lugar en incidencia, con 3.631 nuevos casos y 1.599 muertes al año.

La mayoría de los casos (85%), se presentan como enfermedad localizada, pasible de tratamientos locales (RTU, tratamiento con BCG o quimioterapia intravesical, o cirugía, y en algunos casos radio y quimioterapia). La supervivencia de estos pacientes a 5 años supera el 70%.

Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad localizada de inicio, pueden presentar recaídas de la enfermedad, de las cuales cerca de un 30% son locales y la mayoría es a distancia.

En el caso de la presentación de la enfermedad localmente avanzada o regional (compromiso de ganglios regionales), que comprende un 7% de los casos o metastásica (compromiso de órganos a distancia) comprende el 5% de los casos², la supervivencia es considerablemente menor (supervivencia a 5 años de 35% en el caso de enfermedad regional y un 5% en la enfermedad metastásica)³.

El carcinoma urotelial metastásico es tratado usualmente con quimioterapia (doblete) basado en platino, considerado el estándar de cuidado. La mediana de supervivencia es de 9-15 meses con una sobrevida global a 5 años de un 15% y la sobrevida libre de progresión un 10% a 5 años⁴. La mayoría de los pacientes progresan a estas combinaciones de quimioterapia, teniendo disponibles agentes en monoterapia como taxanos y vinflunina con menor eficacia (mediana de SV 5-7 meses).

Dentro de los pacientes candidatos a recibir quimioterapia, más de un 50% serán inelegibles a un esquema basado en platino.

. Definición de paciente inelegible a platino⁵:

De acuerdo a la definición de EORTC, se considera a pacientes con un Clearance de creatinina < 60 mL/min y/o PS 2. Por otro lado, una publicación de resultados de un consenso de expertos en el ámbito europeo considera tener al menos uno de los siguientes criterios: PS > 1; Cl Cr < 60 mL/min; Pérdida de audición mayor a grado 2, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca clase III de New York Heart Association (NYHA).

De todos ellos el factor más relevante es la funcionalidad renal. Un ensayo clínico fase 3 estableció el punto de corte en un Cl Cr > 50 mL/min⁶.

¹ <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>

² <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>

³ <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

⁴ von der Maase H y cols. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.

⁵ <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7>

⁶ Bamias, A., y cols. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol, 2013. 24: 1011

2. ALCANCE Y OBJETIVO

Efectuar una revisión rápida de la evidencia disponible sobre el uso de fármacos inhibidores de punto de control inmunológico (anti PD1 y anti PDL1) en el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta 05/2019 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed y búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en Google (ASCO, ESMO, NCCN), CADTH.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: hasta 05/2019;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión
- otra situación clínica por fuera a la analizada otra patología

Puntos finales: SVG, SLP (sobrevida libre de progresión); seguridad.

Resumen de búsqueda: ver anexo

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. Certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- **Calidad alta:** es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- **Calidad moderada:** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
- **Calidad baja:** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Calidad muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta

En los casos necesarios, se realizó metaanálisis de datos con RevMan 5^{®7}, utilizando además el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro^{®8}.

⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014

⁸ GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.

4. TECNOLOGÍAS

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

Tiene aprobación por ANMAT (disposición DI-2018-1785-APN-ANMAT#MSYDS) con indicaciones de acuerdo a prospecto vigente:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan progresado durante o después de quimioterapia basada en platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.
- 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 , o en pacientes no aptos a para recibir quimioterapia basada en ningún tipo de platino (cis o carboplatino), independientemente del estado PD-L1 (indicación aprobada bajo condiciones especiales).

Nivolumab (Opdivo) es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG₄ kappa.

Tiene aprobación por ANMAT (disposición DI-2018-2150-APN-ANMAT#MSYDS) con indicaciones de acuerdo a prospecto vigente:

- En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que tienen progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino,
- En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Atezolizumab (Tecentriq) es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G₁ (IgG₁) Fc modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PDL₁), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

Tiene aprobación por ANMAT (disposición DI-2018-3055-APN-ANMAT#MSYDS) con indicaciones de acuerdo a prospecto vigente:

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico:

- No son elegibles para la quimioterapia basada en platino
- Han experimentado progresión de enfermedad durante o después de una quimioterapia basada en platino
- Han experimentado progresión de enfermedad dentro de los 12 meses de haber recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con platino.

5. RESUMEN DE HALLAZGOS: DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

PEMBROLIZUMAB

1. Pacientes sin tratamiento previo inelegibles a terapia con cisplatino: se identificó el ensayo Keynote 052⁹ fase 2 abierto de una sola rama, sin comparador activo. (Ver Anexo Características de los estudios incluidos).

El tratamiento fue Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas EV, hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses de tratamiento.

Se reclutaron 370 pacientes inelegibles a terapia con cisplatino. La mayoría de los pacientes reclutados eran mayores de 75 años, con enfermedad visceral predominante y ECOG 2.

El desenlace primario fue TRO, y secundarios SVG, SLP y seguridad.

Con una mediana de seguimiento de 5 meses, la TRO fue de 24% (IC 20-29). Se estableció el punto de corte de marcación de PD-L1 en 10%. No fueron reportados datos de supervivencia. Un 10% de los pacientes tuvo EAs serios (el más frecuente, fatiga 2%).

Se encuentra en activo el ECA fase III Keynote 361, con resultados pendientes.

2. Pacientes progresados a terapia con platino: ver tabla Resumen de hallazgos 1

Los datos provienen del ensayo Keynote 045¹⁰, ECA fase 3 aleatorizado abierto que comparo Pembrolizumab vs QT (comparador activo taxanos o vinflunina). (Ver Anexo Características de los estudios incluidos).

Se reclutaron 542 pacientes, la mayoría de ellos con ECOG 0-1, enfermedad visceral metastásica, Positividad PD-L1: 164 pacientes (30.3%), 74 rama experimental y 90 rama control.

Los desenlaces primarios fueron SVG, SLP y secundarios TRO y seguridad.

Al momento del segundo análisis interino (10/2016), el comité de monitoreo recomendó el cierre temprano del ensayo por haberse alcanzado el límite de superioridad para pembrolizumab en SVG.

Dentro de los resultados, se evidenció un beneficio en SVG a favor de Pembrolizumab mediana 10.3 meses con Pembrolizumab (95% IC, 8.0 a 11.8) vs 7.4 meses (95% IC, 6.1 a 8.3) en grupo control HR 0.73; 95% IC 0.59 a 0.91; P=0.002). En la población marcadora de PD-L1 10% o más 8 meses (95% IC, 5.0 a 12.3) vs 5.2 m (95% IC 4.0 a 7.4) a favor de Pembrolizumab, HR 0.57; 95%IC 0.37 a 0.88; P=0.005.

La SVG a 12 meses fue 43.9% (95% IC 37.8 a 49.9) vs 30.7% (95% IC 25.0 a 36.7) a favor de Pembrolizumab. No hubo diferencias significativas en SLP HR 0.98; 95% IC 0.81 a 1.19; P=0.42 en población general o con PD-L1 positivo 10% o más HR 0.89; 95% IC 0.61 a 1.28; P =0.24.

⁹ Balar y col. 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* 2017; 18: 1483–92

¹⁰ Bellmut y col. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 March 16; 376(11): 1015–1026. doi:10.1056/NEJMoa1613683

La TRO favorece la rama experimental 21.1%; 95%IC 16.4 a 26.5 vs QT 11.4%; 95% IC, 7.9 a 15.8 (P = 0.001). Con respecto a la seguridad, se evidenciaron menores EA en la rama experimental (60.9% vs. 90.2%); EA G3-5 (15.0% vs. 49.4%) menores en la rama tratada con pembrolizumab.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 1

Pregunta: Pembrolizumab comparado con QT (taxanos, vinflunina) en pacientes con cancer de vejiga progresados a terapia con platino

Bibliografía: Keynote 0-45

Certeza en la evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Calidad evidencia de	Importancia
Ne de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pembrolizumab	QT (taxanos, vinflunina)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida global (seguimiento: mediana 14.1 meses)

1	ECA	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	152/270 (56.3%)	189/272 (69.5%) ^b	HR 0.73 (0.59 a 0.91)	115 menos por 1.000 (de 191 menos a 34 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	-----	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	------------------------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 14.1 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	224/270 (83.0%)	255/272 (93.8%)	HR 0.98 (0.81 a 1.19)	4 menos por 1.000 (de 43 menos a 26 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Tasa de respuesta

1	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	57/270 (21.1%)	31/272 (11.4%)	RR 1.85 (1.20 a 2.77)	97 más por 1.000 (de 23 más a 202 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	------------

EA con discontinuación de tratamiento

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15/266 (5.6%)	28/255 (11.0%)	RR 0.51 (0.28 a 0.94)	54 menos por 1.000 (de 79 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Ensayo abierto, no ciego
- SVG a 12 meses 43.9% (95% IC 37.8 a 49.9) vs 30.7% (95% IC 25.0 a 36.7) a favor de Pembrolizumab
- IC amplio
- Comité radiológico evaluador independiente

NIVOLUMAB

1. En pacientes que recibieron tratamiento previo (progresión al menos a 1 régimen basado en platino para enfermedad metastásica o Qt perioperatoria basada en platino con recurrencia < 12 meses), se identificó el ensayo Checkmate 275¹¹ fase 2 abierto de una sola rama. Reclutó 270 pacientes a recibir nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas. (Ver Anexo Características de los estudios incluidos).

El desenlace primario fue TRO, y secundarios SLP y SVG, seguridad y calidad de vida.

La TRO fue alcanzada en 52 (19.6%, 95% IC 15–24.9) de 265 pacientes. En pacientes con PD-L1 5% o más fue en 23/81 pacientes (28.4%, 95% IC 18.9–39.5), PD-L1 1% o más en 29/122 pacientes (23.8%, 95% IC 16.5–32.3), y en pacientes con menos de 1% en 23/143 (16.1%, 95% IC 10.5–23.1).

SVG mediana 8.74 meses (95% IC 6.05 - no alcanzada), PD-L1 >1% 11.3 meses (8.74 - no alcanzada), PD-L1 <1% 5.95 meses (4.30–8.08).

EA Grado 3–4 en 48/270 pacientes (18%), los más comunes diarrea. 3 muertes asociadas al tratamiento (neumonitis, falla respiratoria aguda y falla cardiaca).

ATEZOLIZUMAB

1. Pacientes sin tratamiento previo inelegibles a platino: ver Tabla resumen de hallazgos 2
Los datos provienen del ensayo IMvigor 210¹², ensayo fase 2 de una sola rama, abierto con dos cohortes. La cohorte de pacientes no tratados, no elegibles a cisplatino reclutó 119 pacientes.
El desenlace primario fue TRO, acorde a subgrupos preespecificados por marcación de PD-L1. El reporte de TRO fue 23% y con PDL1 >5% 28%, mediana de duración de respuesta no alcanzada.
Mediana SLP 2.7 fue meses, en PDL1 >5% 4.1 meses, y la mediana SVG 15.9 meses, en PDL1 >5% 12.3 meses.
Los EA se reportaron en un 66%, grado 3-4 16%, EA inmunomediados 12%, 1 muerte por sepsis.
2. Pacientes con tratamiento previo progresados a terapia con platino: ensayo IMvigor 211¹³, ensayo fase 3 aleatorizado abierto.
El estudio incluyó 931 pacientes con tratamiento previo basado en platino (no más de 2 líneas previas) o que habían presentado recurrencia dentro de los 12 meses luego de terapia neoadyuvante o adyuvante. Comparó el uso de atezolizumab contra quimioterapia (taxanos o vinflunina). Las ramas estuvieron bien balanceadas.
El desenlace primario fue SVG, estratificado por marcación de PDL1 (<1%, 1-5% o >5%). El primer análisis estadístico fue en la población marcadora >5%, que luego habilitaría otros análisis exploratorios en caso de ser positivo.
Como resultado en esta cohorte, no hubo diferencias en SVG, SLP o TRO. Para el análisis de seguridad, favorece la rama con atezolizumab (análisis en la población ITT).

¹¹ Sharma y col. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre,

single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312–322.

¹² Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67–76

¹³ Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748–757.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 2

Pregunta: Atezolizumab comparado con QT (taxanos, vinflunina) en pacientes con cancer de vejiga progresados a terapia con platino

Bibliografía: Imvigor 211

Certeza en la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Calidad de evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atezolizumab	QT (taxanos, vinflunina)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida global (PDL1 >5%) (seguimiento: mediana 17.3 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	72/116 (62.1%)	88/118 (74.6%)	HR 0.87 (0.63 a 1.21)	50 menos por 1.000 (de 168 menos a 64 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

Sobrevida libre de progresión (PDL1 >5%)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	93/116 (80.2%)	105/118 (89.0%)	HR 1.01 (0.75 a 1.34)	2 más por 1.000 (de 81 menos a 58 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

TRO

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	26/113 (23.0%)	26/116 (22.4%)	RR 1.02 (0.63 a 1.65)	4 más por 1.000 (de 83 menos a 146 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	------------

EA G3-4 (Población ITT)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91/459 (19.8%)	189/443 (42.7%)	RR 0.46 (0.37 a 0.57)	230 menos por 1.000 (de 269 menos a 183 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	-----------------	---------------------------------	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Ensayo aleatorizado abierto

b. IC amplio, cruza el 1

6. VALORES Y PREFERENCIAS

Pembrolizumab: Se identificó un reporte de calidad de vida del ensayo Keynote 045¹⁴, evaluando en 519 pacientes el cuestionario EORTC QLQ C30. El desenlace fue tiempo al deterioro (TD) y la media del cambio desde la línea de base a la semana 15. Pembrolizumab prolonga el TD comparado con QT mediana 3.5 meses vs 2.3 meses HR 0.72 P=0.004. La media de cambio desde la línea de base a la semana 15 en el estado de salud/puntaje de calidad de vida fue 0.69 con pembrolizumab y -8.36 con quimioterapia (la diferencia fue 9.05 puntos con P<0.001, a favor de pembrolizumab).

Nivolumab: los datos que surgen del ensayo Checkmate 275¹⁵ (publicado como resumen en el congreso ASCO, con datos incompletos) sugieren que el tratamiento con Nivolumab mejora la media de puntaje de la escala EORTC QLQ C30 con significancia estadística, así como también una mejora (diferencia mínima importante de 7 en la escala EQ-5D VAS entre las semanas 17 y 41. Esta información se obtuvo en el 62% de los participantes como cuestionario basal.

7. USO DE RECURSOS

No se encontraron estudios de costo-efectividad (CE) publicados.

Se encontró un informe de NICE¹⁶ sobre la indicación de Pembrolizumab en pacientes inelegibles a terapia con platino, cuya recomendación es dentro de Cancer Drugs Fund (programa de acceso, por no considerarla costoefectiva con un ICER en el rango de £43,702 a £65,642 por QALY ganado, pudiendo ser mayor) como una opción solo si el tumor expresa PD-L1 con un CPS de 10 o más (con una interrupción a los 2 años de tratamiento o en caso de progresión).

La misma recomendación es para Atezolizumab¹⁷, en pacientes no tratados inelegibles a platino si el tumor expresa PD-L1 en un 5% o más. En el caso de tratamiento con Atezolizumab en pacientes progresados a terapia previa, un informe del consorcio de medicinas escoces (SMC)¹⁸ considera esta terapia no recomendada.

En el caso de Nivolumab, NICE no lo considera una tecnología recomendada¹⁹ por tener un ICER entre £58,791 y £78,869 por QALY ganado teniendo en cuenta sus comparadores (Paclitaxel y docetaxel).

8. ACEPTABILIDAD

NCCN 2018²⁰: en primera línea recomienda Pembrolizumab y Atezolizumab en pacientes no elegibles a platinos con categoría 2A, y en líneas subsiguientes progresados a platino, Pembrolizumab como categoría 1 y Atezolizumab y Nivolumab como alternativa de preferencia categoría 2A.

¹⁴ Vaughn y col. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2018 Jun 1;36(16):1579-1587. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9562. Epub 2018 Mar 28.

¹⁵ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4526

¹⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82606837115077>

¹⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta492/resources/atezolizumab-for-untreated-pdl1positive-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82605083595973>

¹⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3850/atezolizumab-tecentriq-final-oct-2018.pdf>

¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta530/resources/nivolumab-for-treating-locally-advanced-unresectable-or-metastatic-urothelial-cancer-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606894222021>

ESMO: última guía publicada en el año 2014 no incluye estas tecnologías.

La Soc. Americana de Oncología no tiene guías publicadas de esta temática.

9. CONCLUSIONES

En la presente revisión, se analizó la evidencia disponible en el uso de Pembrolizumab, Nivolumab y Atezolizumab en carcinoma urotelial metastásico.

- Con respecto a la población no expuesta a terapias previas, consideradas inelegibles a terapia con cisplatino, se identificaron dos ensayos clínicos: Keynote 057 (evaluando Pembrolizumab) e IMvigor 210 (evaluando Atezolizumab). Ambos ensayos clínicos fueron de fase 2, abiertos y de una sola rama.

El desenlace primario evaluado en ambos fue tasa de respuesta, en donde se objetiva beneficio con estas terapias: 24% para Pembrolizumab (estableciendo beneficio con punto de corte de marcación de PDL1 en >10%) y 23% con Atezolizumab.

El perfil de seguridad es acorde a lo reportado previamente, como tratamientos bien tolerados.

Al no reportar datos de supervivencia, se puede concluir que en este contexto estas terapias aportarían un beneficio únicamente en la tasa de respuesta y el impacto en supervivencia es incierto. El beneficio en la calidad de vida no está esclarecido. Globalmente, la calidad de la evidencia se considera de moderada a baja dado por el riesgo de sesgo en el diseño de estos estudios.

- En pacientes que han recibido tratamiento previo con platino para enfermedad metastásica o progresión dentro de los 12 meses de recibir tratamiento neoadyuvante o adyuvante, se cuenta con datos de eficacia para el uso tanto de Pembrolizumab, Atezolizumab como Nivolumab.

En el caso de Pembrolizumab y Atezolizumab, se dispone de ECA fase 3 comparados con QT (agentes activos de segunda línea, considerados comparadores válidos), respectivamente Keynote 045 e IMvigor 211. Para el caso de Nivolumab, el nivel de evidencia es menor (ensayo fase 2 abierto, Checkmate 275).

Se ha evidenciado un beneficio en SVG en el tratamiento con Pembrolizumab comparado con QT, con una diferencia absoluta de 2.9 meses y disminución del riesgo de muerte de 27%. No hubo diferencias significativas en SLP. La tasa de respuesta también favorece la rama experimental (21% vs 11%). La certeza en la evidencia es moderada. En el caso de Atezolizumab, dicho ensayo clínico no demostró impacto en la supervivencia.

Por su parte, Nivolumab demostró una tasa de respuesta similar a los otros agentes y una mediana de supervivencia de 8.7 meses. La calidad de la evidencia es menor al tratarse de un ensayo no controlado abierto.

El perfil de seguridad es acorde a lo reportado previamente, como tratamientos bien tolerados.

²⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf

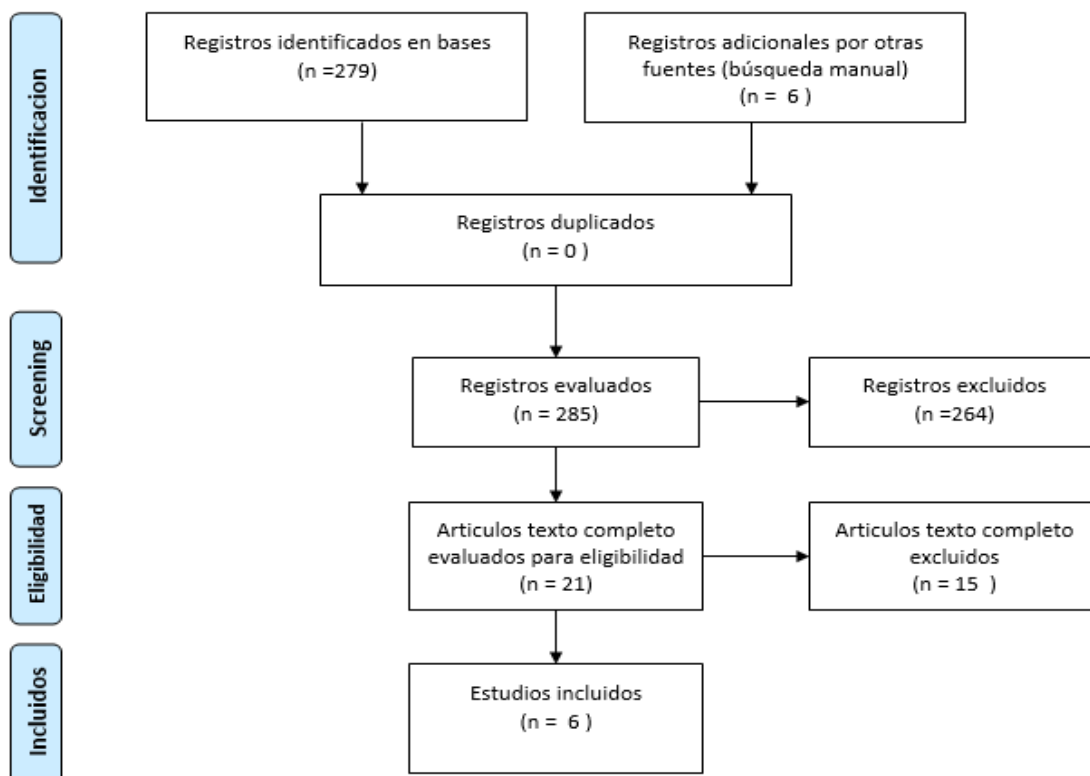
ANEXO. RESUMEN DE BÚSQUEDA

Terminos MeSh: ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields])

("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields]) AND advanced[All Fields] AND ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urinary bladder neoplasms"[All Fields] OR ("bladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "bladder cancer"[All Fields])

("atezolizumab"[Supplementary Concept] OR "atezolizumab"[All Fields]) AND ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields])

PRISMA



EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Checkmate 275	-	-	-	+	?	-	+
IMvigor 210	-	-	-	+	+	+	+
IMvigor 211	+	-	-	?	+	+	+
Keynote 045	+	+	-	-	+	+	+
Keynote 052	-	-	-	+	?	-	+

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

KEYNOTE 052

Métodos	Ensayo fase 2 multicéntrico, una sola rama. Mediana de seguimiento: 5 meses Subgrupos preespecificados para el análisis: edad, ECOG, presencia mts hepáticas.
Participantes	N: 370 Criterios inclusión: diagnóstico histológico de carcinoma urotelial avanzado o irresecable de vejiga, pelvis renal, uréter o uretra, transicional, mixto o no transicional, inelegibles a terapia con cisplatino, sin tratamiento previo para enfermedad avanzada (Qt perioperatoria basada en platino permitida, completada > 12 meses). ECOG 0-2. Enfermedad medible. Adecuada función orgánica. Expectativa de vida > 3 meses. Exclusión: Mts cerebrales activas o meningitis carcinomatosa o ambas. Enfermedad autoinmune. Enfermedad pulmonar intersticial. Infección por HIV, HCV, HBV. Tratamiento previo con drogas anti PD1/PDL1 o anti CTLA4.
Intervenciones	Rama experimental: Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas. Hasta progresión, toxicidad inaceptable, pérdida de seguimiento, retiro del consentimiento, hasta 24 meses de tratamiento activo.
Desenlaces	Primario: TRO en pacientes que expresan PD-L1 (respuesta parcial o completa) por revisión central independiente. Enmienda posterior para incluir pacientes independientemente del status PD-L1. Secundario: Establecer punto de corte para la expresión de PD-L1. Duración de respuesta. SVG. SLP. Seguridad.
Notas	233 (63%) pacientes discontinuaron tratamiento y 137 (37%) siguieron recibiendo pembrolizumab. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 3 meses. Resultados: 370 pacientes recibieron al menos una dosis de pembrolizumab Respuesta evaluada centralmente en 89/370 pacientes (24% IC 20-29). Punto de corte de PD-L1 10% se asoció con mayor frecuencia de respuesta a pembrolizumab 42/110 pacientes (38%) Toxicidad g3-4 más común fatiga 2% EA serios en 10% pacientes. Muerte asociada a EA en 1 paciente Sin reporte de parámetros de calidad de vida.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	High risk	Ensayo no aleatorizado de una sola rama, sin comparador activo
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	High risk	Ensayo abierto
Ciego de participantes y personal	High risk	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Low risk	Revisión central independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Unclear risk	No se reportaron datos de SVG y SLP
Reporte selectivo	High risk	No se reportaron datos de SVG y SLP
Otros	Low risk	

KEYNOTE 045

Métodos	ECA fase 3 abierto de superioridad. Aleatorización 1:1 Mediana de seguimiento 14.1 meses Subgrupos preespecificados: ECOG 0-1 vs 2, tiempo desde ultima aplicación de QT > 0 < 3 meses, expresión PD-L1 positivo vs negativo punto de corte 1%
Participantes	N:542 Criterios inclusión: diagnostico histológico de carcinoma urotelial avanzado o irresecable de vejiga, pelvis renal, uréter o uretra, transicional, mixto o no transicional, progresión a tratamiento previo para enfermedad avanzada basada en platino o Qt perioperatoria basada en platino con recurrencia < 12 meses). No más de 2 terapias previas. ECOG 0-2. Enfermedad medible. Adecuada función orgánica. Expectativa de vida > 3 meses. Exclusión: Mts cerebrales activas o meningitis carcinomatosa o ambas. Enfermedad autoinmune. Enfermedad pulmonar intersticial. Infección por HIV, HCV, HBV. Tratamiento previo con drogas anti PD1/PDL1 o anti CTLA4. Positividad PD-L1: 164 pacientes (30.3%), 74 rama experimental y 90 rama control.
Intervenciones	Intervención: pembrolizumab 200 mg EV día 1 cada 3 semanas (N:266) Comparador: N: 84 paclitaxel 175mg/m2 EV o N: 84 docetaxel 75mg/m2 EV o N:87 vinflunine 320mg/m2 EV día 1 cada 3 semanas. (N: 255)
Desenlaces	Primario: SVG. SLP. Secundario: TRO. SLP por RECIST 1.1. Seguridad.
Notas	Al momento del segundo análisis interino (10/2016), el comité de monitoreo recomendó el cierre temprano del ensayo por haberse alcanzado el límite de superioridad para pembrolizumab en SVG. Resultados: SVG: mediana 10.3 meses con Pembrolizumab (95% IC, 8.0 a 11.8) vs 7.4 meses (95% IC, 6.1 a 8.3) en grupo control. HR 0.73; 95% IC 0.59 a 0.91; P=0.002). PD-L1 10% o más 8 meses (95% IC, 5.0 a 12.3) vs 5.2 m (95% IC 4.0 a 7.4) a favor de Pembrolizumab, HR 0.57; 95%IC 0.37 a 0.88; P=0.005. SVG a 12 meses 43.9% (95% IC 37.8 a 49.9) vs 30.7% (95% IC 25.0 a 36.7) a favor de Pembrolizumab SLP: 0.98; 95% IC 0.81 a 1.19; P=0.42 en población general o con PD-L1 positivo 10% o más HR 0.89; 95% IC 0.61 a 1.28; P =0.24. TRO: rama experimental 21.1%; 95%IC 16.4 a 26.5 vs QT 11.4%; 95% IC, 7.9 a 15.8 (P = 0.001). Seguridad: menores EA en la rama experimental (60.9% vs. 90.2%); EA G3-5 (15.0% vs. 49.4%) a favor de pembrolizumab.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Low risk	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Low risk	
Ciego de participantes y personal	High risk	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	High risk	Ensayo abierto. La falta de ciego probablemente no influya en el desenlace SVG. El único desenlace evaluado por comité revisor independiente fue TRO.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Low risk	
Reporte selectivo	Low risk	
Otros	Low risk	

CHECKMATE 275

Métodos	EC fase 2 abierto de una sola rama, multicéntrico Mediana de seguimiento 7 meses
Participantes	N: 270 Criterios inclusión: diagnóstico histológico de carcinoma urotelial avanzado o irresecable, progresión a tratamiento previo para enfermedad avanzada basada en platino al menos un régimen para enfermedad metastásica o Qt perioperatoria basada en platino con recurrencia < 12 meses). Si los pacientes recibieron más de 2 terapias previas, ausencia de mts hepáticas. ECOG 0-1. Enfermedad medible. Adecuada función orgánica. Criterios de exclusión: Mts cerebrales activas o meningitis carcinomatosa o ambas. Enfermedad autoinmune (diabetes, vitiligo, hipotiroidismo, psoriasis). Enfermedad pulmonar intersticial. Infección por HIV, HCV, HBV. Tratamiento previo con drogas anti PD1/PDL1 o anti CTLA4.
Intervenciones	Intervención: nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas
Desenlaces	Primario: TRO por comité evaluador independiente, acorde a expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ y $\geq 1\%$). Secundario: SLP, SVG, seguridad, calidad de vida.
Notas	TRO alcanzada en 52 (19.6%, 95% IC 15–24.9) de 265 pacientes. En pacientes con PD-L1 5% o más fue en 23/81 pacientes (28.4%, 95% IC 18.9–39.5), PD-L1 1% o más en 29/122 pacientes (23.8%, 95% IC 16.5–32.3), y en pacientes con menos de 1% en 23/143 (16.1%, 95% IC 10.5–23.1). SVG mediana 8.74 meses (95% IC 6.05 - no alcanzada), PD-L1 >1% 11.3 meses (8.74 - no alcanzada), PD-L1 <1% 5.95 meses (4.30–8.08). EA Grado 3–4 en 48/270 pacientes (18%), los más comunes diarrea. 3 muertes asociadas al tratamiento (neumonitis s, falla respiratoria aguda y falla cardiaca).

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	High risk	Ensayo de una sola rama.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	High risk	Ensayo de una sola rama.
Ciego de participantes y personal	High risk	Ensayo abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Low risk	Por comité evaluador independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Unclear risk	Sobre desenlace SLP y calidad de vida.
Reporte selectivo	High risk	No reporta desenlace SLP.
Otros	Low risk	

IMVIGOR 210

Métodos	Ensayo fase 2 una sola rama, multicéntrico Mediana de seguimiento 17.2 meses
Participantes	Cohorte A: N: 119. Pacientes inelegibles a terapia con cisplatino, sin tratamiento previo. ECOG 0-2 Cohorte B: N: 310. Progresión o recurrencia luego de terapia con platino o recurrencia dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o neoadyuvante. ECOG 0-1
Intervenciones	Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas
Desenlaces	Primario: TRO por comité evaluador independiente, en subgrupos preespecificados de acuerdo a PD-L1. Secundario: duración de respuesta, SLP, SVG, seguridad.
Notas	Resultados Cohorte A: TRO 23% (RECIST 1.1) TRO PDL1 >5% 28%, mediana de duración de respuesta no alcanzada Mediana SLP 2.7 meses, en PDL1 >5% 4.1 meses, mediana SVG 15.9 meses, en PDL1 >5% 12.3 meses Seguridad: EA 66%, grado 3-4 16%, EA inmunomediados 12%, 1 muerte por sepsis Cohorte B: TRO 15% (RECIST 1.1) y TRO 19% (immunomodified RECIST). TRO PDL1 >5% 26% (RECIST 1.1). Mediana de duración de respuesta no alcanzada. Mediana SLP 2.1 meses, en PDL1 >5% 2.1 meses. Mediana SVG 7.9 meses, PDL1 >5% 11.4 meses. Seguridad: EA 69%, grado 3-4 16%, inmunomediados 7%, sin muertes relacionadas.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	High risk	Ensayo no aleatorizado una sola rama
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	High risk	Ensayo no aleatorizado una sola rama
Ciego de participantes y personal	High risk	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Low risk	Comité evaluador independiente para desenlace primario
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Low risk	
Reporte selectivo	Low risk	
Otros	Low risk	

IMVIGOR 211

Métodos	<p>ECA fase 3 abierto multicéntrico. Aleatorización 1:1 Mediana de seguimiento 17.3 meses Subgrupos preespecificados: PDL1 <1% [IC0] o 1% a <5% [IC1] vs ≥5% [IC2/3], tipo de QT (vinflunina vs taxanos), mts hepáticas si vs no, factores pronósticos o vs 1,2 o 3 (tiempo desde ultima qt < 3 meses, ECOG >1, hemoglobina <10 g/dL)</p>
Participantes	<p>N: 931 Criterios inclusión: diagnostico histológico de carcinoma urotelial avanzado o irresecable de vejiga, progresión a tratamiento previo (1 o más) para enfermedad avanzada basada en platino o Qt perioperatoria basada en platino con recurrencia < 12 meses). No más de 2 terapias previas. ECOG 0-1. Enfermedad medible. Adecuada función orgánica. Exclusión: Enfermedad autoinmune. Enfermedad pulmonar intersticial. Infección por HIV, HCV, HBV. Tratamiento previo con drogas anti PD1/PDL1 o anti CTLA4.</p>
Intervenciones	<p>Experimental: (n=467) Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas Control: (n=464) Quimioterapia 242 (55%) recibió vinflunine, 148 (33%) paclitaxel y (12%) docetaxel</p>
Desenlaces	<p>Primario:SVG Secundario: TRO, SLP, duración de respuesta, seguridad, calidad de vida. Primer análisis en población con PDL1 >5% (n: 234) y luego análisis exploratorios.</p>
Notas	<p>Resultados en la población con PDL1 >5% (n: 234) SVG: mediana 11.1 m (95% IC 8.6–15.5; n=116] vs 10,6 meses (8.4–12.2; n=118); HR 0.87, 95% IC0.63–1.21; p=0.41. (Eventos 72/116 con atezolizumab y 88/118 con QT) Tasa de SV a un año 46.4% (37.3–55.6) rama experimental vs 41.2% (32.2–50.3) rama control. TRO: 26/113 (23%) con atezolizumab vs 26/116 (22%) con QT Duración de respuesta mediana 15.9 meses vs 8.3 meses a favor de atezolizumab, HR 0.57 (95% IC 0.26–1.26). SLP HR 1.01, 95% IC 0.75–1.34. Mediana 2.4 meses (2.1–4.2) vs 4.2 meses (3.7–5.0). Eventos 93 (80%) con atezolizumab y 105 (89%) con QT Seguridad en ITT: EA g3-4 atezolizumab 91 [20%] de 459 vs 189 [43%] de 443 pacientes</p>

EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Low risk	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	High risk	No hubo ocultamiento en la asignación
Ciego de participantes y personal	High risk	Ensayo abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Unclear risk	Si bien es un ensayo abierto, menciona que la expresión de PDL1 fue enmascarada para investigador, paciente y el sponsor.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Low risk	
Reporte selectivo	Low risk	
Otros	Low risk	

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



INC
Instituto Nacional
del Cáncer

Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación