

Informe SEOM de Evaluación de avelumab (Bavencio®) en el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino.

1. RESUMEN

El carcinoma urotelial de células transicionales se localiza más frecuentemente en la vejiga urinaria (90%), seguido de la pelvis renal (8%), uréter y uretra (2%). Es el 4º tumor más frecuente en varones, y el 9º más frecuente en mujeres en el mundo occidental. En el año 2020 fueron diagnosticados 573.278 casos nuevos, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 17.7 por 100.000 varones y 3.5 por 100.000 mujeres. En Europa se diagnosticaron 203.983 casos en el año 2020, con una tasa de mortalidad anual del 7.1/100.000. Entre los países europeos, España tiene una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga. Se estima que durante el año 2020 en España se han diagnosticado 22.350 tumores uroteliales (5º tumor en incidencia en nuestro país) y habrán fallecido 5585 pacientes, constituyendo la 6ª causa de muerte por enfermedad.

El carcinoma urotelial de vejiga metastásico sin tratamiento se asocia con una supervivencia mediana entre 3 y 6 meses. La introducción del cisplatino y su aplicación al cáncer de vejiga a finales de 1980, supuso una mejora de la supervivencia de los pacientes. Aunque la quimioterapia (QT) basada en cisplatino produce altos porcentajes de respuesta global (RG), en torno al 60%, la mayor parte de los pacientes presentan progresión de la enfermedad tras finalizar esta primera línea de tratamiento, con una mediana de intervalo libre de tratamiento desde el fin de la quimioterapia de primera línea de unos 3 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con los diferentes esquemas de combinación no ha logrado superar los 9 meses y la mediana de supervivencia global (SG) los 15 meses, siendo la probabilidad de supervivencia de estos pacientes a 5 años de aproximadamente un 15%.

En pacientes no aptos para cisplatino por diferentes criterios, como una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min, hipoacusia moderada-severa, disfunción cardíaca, neuropatía periférica o mal estado funcional, entre otros, el esquema más recomendado ha sido la combinación de carboplatino y gemcitabina. Estos pacientes obtienen peores resultados de eficacia, con porcentajes de RG que no superan el 50%, una mediana de SLP de unos 6 meses, SG mediana que no supera los 9 meses y una probabilidad de supervivencia a dos años del 18%⁸. En el año 2017 dos inhibidores de *check-point* inmunológicos, pembrolizumab y atezolizumab, recibieron aprobación por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en base a dos estudios fase II, cuyo objetivo principal fue el porcentaje de RG, que fue del 24% y 23%, respectivamente. La mediana de SG fue de 11.3 meses (9.7 – 13.1 meses) con pembrolizumab y de 15.9 meses (10.4 – no estimable) con atezolizumab. El perfil de efectos secundarios con ambos fármacos fue manejable. Actualmente, atezolizumab y pembrolizumab están disponibles como una opción terapéutica de primera línea en pacientes no aptos para cisplatino.

Después de esta primera línea, tan sólo un 25-55% de los pacientes podrá recibir tratamiento de segunda línea. Actualmente el tratamiento estándar tras progresión a una primera línea basada en platino consiste en tratamiento con inhibidores de *check-point*, con tasas de RG en esta situación en torno al 20% y medianas de SG en torno a los 10 meses desde el inicio de la segunda línea de tratamiento, resultados que siguen siendo sub-óptimos debido a la rápida progresión de la enfermedad.

En este contexto, y con las experiencias en otros tipos tumorales, se han explorado diversas terapias de mantenimiento tras la primera línea de tratamiento con diferentes terapias diana o QT, sin que se obtuvieran resultados significativos en prolongar la SG de los pacientes.

Por tanto, el tratamiento estándar del carcinoma urotelial metastásico en primera línea de tratamiento hasta la fecha consiste en un máximo de 6 ciclos de QT basada en platino, aunque estudios retrospectivos sugieren que 4 ciclos de tratamiento pueden ser adecuados en pacientes seleccionados, para reducir la toxicidad acumulada del tratamiento sin detrimento en la supervivencia de los pacientes. Una vez finalizado el tratamiento, si se objetiva respuesta o estabilización tumoral, el paciente pasa a un programa de vigilancia activa hasta que se confirma progresión de la enfermedad, momento en que se inicia un tratamiento de segunda línea con inmunoterapia.

Recientemente, en enero de 2021, se ha aprobado por la EMA el tratamiento de avelumab de mantenimiento para aquellos pacientes que no experimentan progresión de la enfermedad tumoral tras un tratamiento de primera línea de QT basada en platino.

Esta aprobación se basó en los resultados del primer análisis intermedio del ensayo JAVELIN Bladder 100 (B9991001). Se trata de un estudio fase III aleatorizado y abierto en el que 700 pacientes con carcinoma urotelial locamente avanzado irresecable o metastásico que habían recibido una primera línea de QT basada en platino (4-6 ciclos de regímenes con cisplatino o carboplatino más gemcitabina) y no habían progresado tras ella se randomizaron con una ratio 1:1 a recibir tratamiento de mantenimiento con avelumab 10 mg/kg iv cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o intolerancia, o el mejor tratamiento de soporte. El objetivo principal del estudio fue la SG medida desde la randomización tanto en toda la cohorte de pacientes (población global) como entre pacientes con tumores PD-L1 positivos (población PD-L1 positiva). Con una mediana de seguimiento de 19 meses, el tratamiento con avelumab de mantenimiento demostró un beneficio estadísticamente significativo, en términos de SG tanto en la población global (HR 0.69; p=0.001) como en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos (HR 0.5; p<0.001).

La guía americana del *National Comprehensive Cancer Network* (NCN) v6.2020 incluye el tratamiento de mantenimiento con avelumab en aquellos pacientes que muestran respuesta o estabilización de la enfermedad tras 4-6 ciclos de QT basada en cisplatino (categoría 1), independientemente del estado PD-L1 tumoral. En aquellos pacientes que no son elegibles para cisplatino, el régimen recomendado es QT con carboplatino y gemcitabina (categoría 2A) seguido de avelumab de mantenimiento en aquellos pacientes que no progresan a la misma (categoría 1), de nuevo independientemente del estado PD-L1.

La actualización de la guía de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) se publicó *on-line* en julio de 2020 y recomienda tratamiento de QT de primera línea para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico, recomendando combinaciones de gemcitabina con cisplatino o carboplatino (en aquellos pacientes que no puedan recibir cisplatino). En aquellos pacientes que no hayan progresado tras 4-6 ciclos de QT de primera línea se recomienda tratamiento con avelumab de mantenimiento (nivel de evidencia IA), independientemente del estado PD-L1.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en marzo de 2020 aun no contemplan el uso de avelumab de mantenimiento tras QT basada en platino para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado.

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se publicó en enero de 2019 y tampoco contempla el uso de avelumab de mantenimiento tras QT basada en platino para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado. Actualmente esta guía está en proceso de actualización.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de avelumab de mantenimiento tras una primera línea de tratamiento basada en platino para carcinoma urotelial avanzado se categoriza dentro del grupo 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar superior a 12 meses pero inferior o igual a 24 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.69 en la población global de pacientes, con lo que actualmente correspondería un MCBS 4.

En este informe revisaremos de forma sistemática la información relativa a avelumab y su indicación para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento de QT basada en platino.

2. TÍTULO.

Avelumab (Bavencio®) para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino.

3. FECHA DE EVALUACIÓN.

Febrero de 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico: avelumab

4.1.2. Nombre comercial: Bavencio®

4.1.3. Estructura química: avelumab es un anticuerpo monoclonal humano, IgG1 dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 (*programmed death-ligand 1*).

4.1.4. Indicación clínica evaluada: Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico.

4.1.5. Laboratorio: Alianza Merck y Pfizer

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

- Avelumab: otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC31

4.1.7. Vía de administración: avelumab se administra por vía intravenosa

4.1.8. Tipo de dispensación (Hospitalaria/oficias de farmacia): hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios

- Avelumab: cada ml de concentrado contiene 20 mg de avelumab.
Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

Avelumab está dirigido contra el ligando proteico inmunomodulador de la superficie celular PD-L1 (expresado en las células presentadoras de antígenos, células tumorales y otras células del microambiente tumoral), bloqueando la interacción entre éste y el receptor PD-1, que es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria. Esta unión elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de estos linfocitos T.

A diferencia de otros anticuerpos dirigidos a PD-L1, avelumab conserva el potencial de provocar funciones de células efectoras y podría inducir citotoxicidad de células tumorales mediada por células dependiente de anticuerpos.

La QT, además de citotóxica, puede tener efectos inmunogénicos. Las combinaciones de QT basada en platino pueden inducir muerte celular inmunogénica, dado que las células muertas liberan señales de “peligro” que estimulan la respuesta inmune. Además, el tratamiento de QT induce otros efectos inmunogénicos como deplección de células inmunosupresoras (linfocitos T reguladores, células supresoras derivadas de los mielocitos, etc), generación de neoantígenos tumorales, incremento de la infiltración tumoral por linfocitos CD8+, aumento de la expresión de interferon- γ y activación de células *natural killer*. Además, la quimioterapia también se ha visto que sobre-regula la expresión de PD-L1 (Figura 1).

Así, a través de su actividad citotóxica, la QT basada en platino puede controlar o reducir la carga tumoral, incrementando así la oportunidad de la actividad antitumoral de la inmunoterapia, la cual parece ser más efectiva en pacientes con una menor carga tumoral.

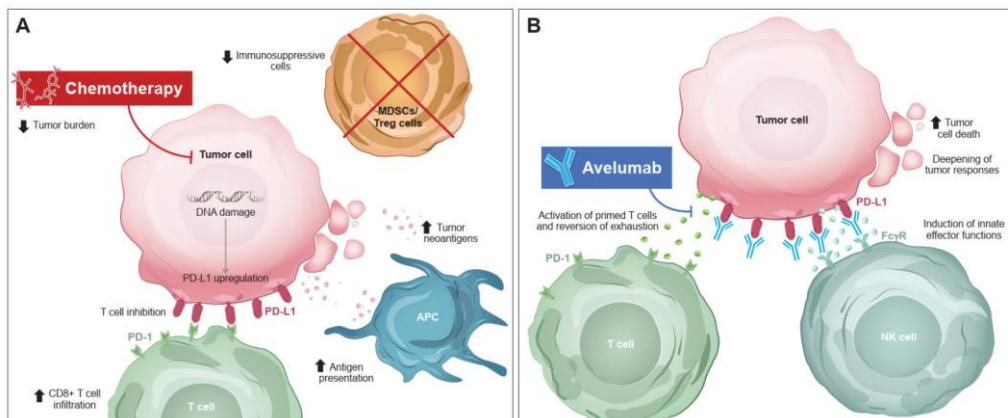


Figura 1. Racional para el tratamiento de primera línea con quimioterapia y avelumab de mantenimiento. Grivas P, 2021 (adaptado).

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por las Agencias Regulatoras y fecha de aprobación

Carcinoma de células de Merkel (CCM).

Avelumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

Esta indicación fue aprobada por la FDA el 23 de mayo de 2017 y por la EMA el 18 de septiembre de 2017.

Carcinoma de células renales.

Avelumab en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

La combinación fue aprobada por la FDA el 14 de mayo de 2019 y por la EMA el 31 de octubre de 2019.

Carcinoma urotelial

Avelumab está indicado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir QT con platino. Esta indicación fue aprobada por la FDA el 30 de junio de 2020 y por la EMA el 21 de enero de 2021.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación).

El tratamiento con avelumab debe ser prescrito y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

La dosis recomendada de avelumab es 800 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas.

Los pacientes deben recibir premedicación con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 infusiones de avelumab. Si la cuarta infusión se completa sin reacciones asociadas a una perfusión, se administrará premedicación en las dosis subsiguientes según criterio médico.

No se recomienda incrementar ni reducir la dosis.

4.2.4. Farmacocinética

Avelumab tiene una biodisponibilidad del 100% dado que es administrado de forma intravenosa. La dosis se ajusta por kilogramo de peso. Para detalles más precisos sobre la farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a las fichas técnicas de ambos productos, disponibles de forma libre en la página de la EMA.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD.

5.1. Escala ESMO de valoración de beneficio clínico.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1, la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de avelumab de mantenimiento tras una primera línea de tratamiento basada en platino para carcinoma urotelial avanzado se categoriza dentro del grupo 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar superior a 12 meses pero inferior o igual a 24 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.69 en la población global de pacientes, con lo que actualmente correspondería un MCBS 4.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles.

5.2.1. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento con avelumab como tratamiento de mantenimiento tras una primera línea basada en platino en

pacientes con carcinoma urotelial avanzado se ha realizado en un ensayo clínico.

Estudio B9991001 (JAVELIN BLADDER 100).

Estudio internacional multicéntrico, fase III y abierto. Se incluyeron pacientes con carcinoma urotelial locamente avanzado irresecable o metastásico que habían recibido una primera línea basada en platino (4-6 ciclos de QT con cisplatino o carboplatino más gemcitabina) y no habían progresado tras un intervalo de 4 a 10 semanas tras la última dosis de QT. Los pacientes debían tener enfermedad medible antes del inicio de la primera línea de QT, presentar un buen estado funcional (escala ECOG 0-1), y una adecuada función hematológica, renal y hepática. Fueron excluidos aquellos pacientes que hubieran recibido QT sistémica previa en contexto neoadyuvante o adyuvante en los últimos 12 meses, o que tuviera una contraindicación o exposición previa a un inhibidor de *check-point*.

Se incluyeron 700 pacientes y se randomizaron 1:1 a recibir tratamiento de mantenimiento con avelumab 10 mg/kg iv cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o intolerancia (grupo avelumab, 350 pacientes), o el mejor tratamiento de soporte (grupo control, 350 pacientes). Se estratificó a los pacientes según la mejor respuesta al tratamiento de QT de primera línea (respuesta completa o parcial frente a estabilización de la enfermedad) y localización metastásica al inicio del tratamiento de primera línea (visceral frente no visceral). No se permitieron reducciones de dosis de avelumab, sí permitiendo su discontinuación ante persistencia por toxicidad persistente.

El objetivo principal del estudio fue la SG (medida desde la randomización) tanto en toda la cohorte de pacientes (población global) como entre pacientes con tumores PD-L1 positivos (población PD-L1 positiva). La SG se diseñó para evaluarse con un nivel alfa de 0.015 y una potencia del 93% para detectar una HR de 0.70, para la población global, y con un nivel alfa de 0.01 y una potencia el 80% para detectar una HR de 0.65 en la población PD-L1 positiva.

Los objetivos secundarios del estudio fueron SLP, porcentaje de RG, tiempo a la primera respuesta, duración de la respuesta, control de enfermedad (definido como respuesta completa, respuesta parcial, o estabilización de la enfermedad ≥ 6 semanas) y seguridad.

Se planificó un primer análisis intermedio tras un 74% de eventos (muertes) en la población global y un 66.7% en la población PD-L1 positiva. A la hora de este primer análisis intermedio, el 24.3% de los pacientes del grupo avelumab y el 7.4% del grupo control continuaban recibiendo el tratamiento del estudio. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambas ramas de tratamiento, tanto en la población global como en la población PD-L1 positiva. Un 51.1% de los pacientes presentaron tumores PD-L1 positivos. La mediana de seguimiento para SG fue de más de 19 meses en cada grupo de tratamiento.

A la hora del análisis del estudio, un 61.7% de pacientes del brazo control recibieron tratamiento antitumoral posterior (un 43.7% de ellos con inhibidores de *check-point*), frente al 42.3% en el brazo de avelumab de mantenimiento (un 6.3% con inhibidores de *check-point*).

En la población global, la SG fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con avelumab de mantenimiento. La SG a 12 meses fue del 71.3%

en el grupo de avelumab frente al 58.4% en el grupo control. La mediana de SG fue de 21.4 meses en los pacientes tratados con avelumab frente a 14.3 meses en el grupo control (HR 0.69; IC95% 0.56 - 0.86;p=0.001) (figura 2).

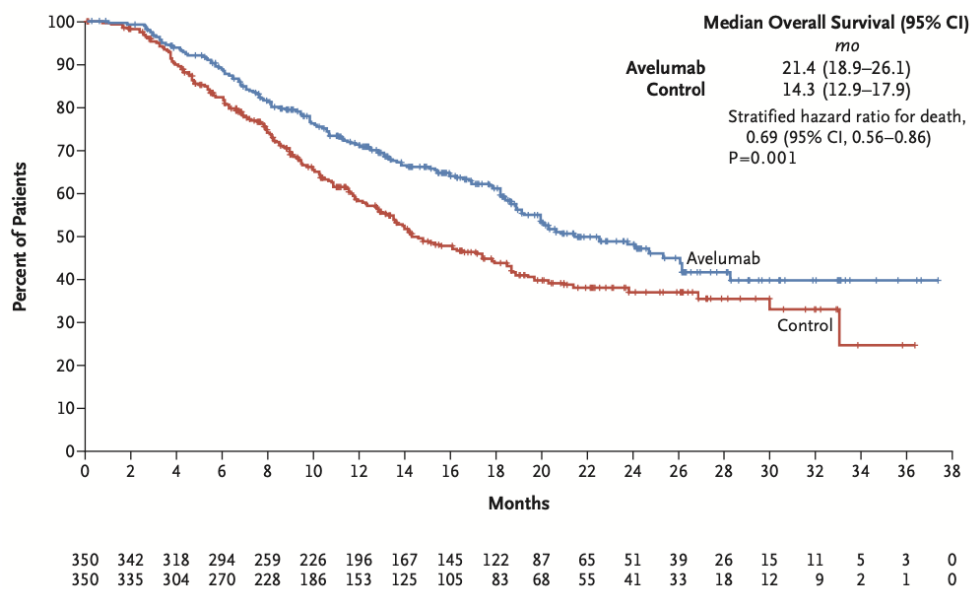


Figura 2. SG en la población global.

Avelumab también prolongó de manera significativa la SG en los pacientes PD-L1 positivos; la SG a 12 meses fue del 79.1% con avelumab frente al 60.4% en el grupo control. La mediana de SG no se alcanza en el grupo avelumab frente a 17.1 meses en el grupo control. (HR 0.56;IC95%, 0.40 - 0.79; p<0.001) (figura 3).

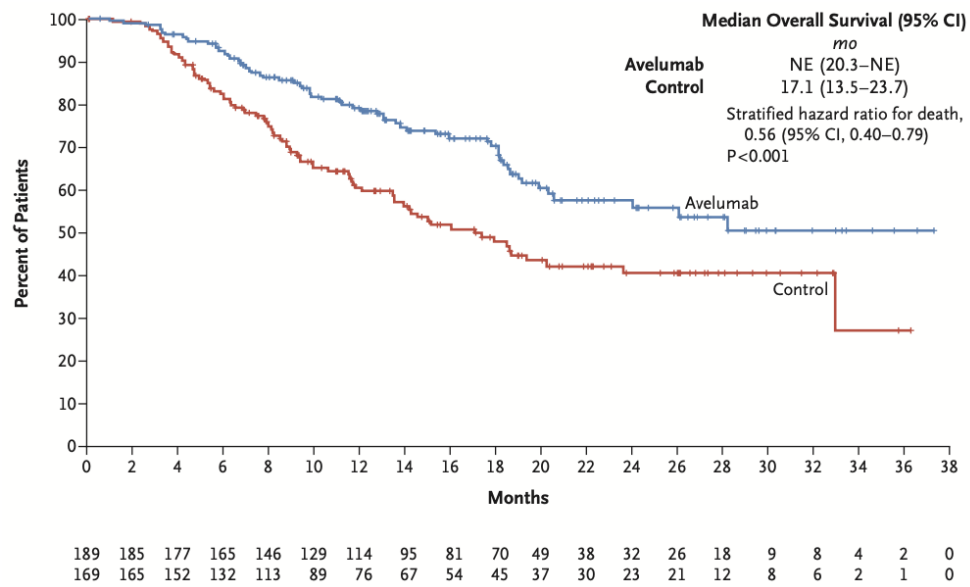


Figura 3. SG en la población PD-L1 positiva

La mediana de SLP fue de 3.7 meses con avelumab frente a 2.0 meses en el grupo control tanto en la población global (HR0.62; IC95% 0.52 - 0.75) , y 5.7 meses frente a 2.1 meses en la población PD-L1 positiva (HR 0.56; IC95% 0.43 - 0.73). El porcentaje de RG confirmado (medido desde la randomización) en la población global fue del 9.7% en el grupo de avelumab frente al 1.4% en el grupo control. En la población PD-L1 positiva, el porcentaje de RG fue del 13.8% frente al 1.2% en el grupo control. En la población global, el porcentaje de control de la enfermedad fue del 41.1% y del 27.4% en el grupo de avelumab y en el grupo control, respectivamente. En la población PD-L1 positiva fue del 43.9% y del 27.8% en el grupo de avelumab y en el grupo control respectivamente. La mediana de tiempo a la primera respuesta fue en torno a 2 meses en todas las poblaciones y ramas de tratamiento.

En cuanto a la exposición al fármaco, la mediana de duración del tratamiento con avelumab fue de 24.9 semanas en el grupo avelumab y de 13.1 semanas en el grupo control. La incidencia de efectos adversos de cualquier grado ocurrió en el 98% de los pacientes en el brazo de tratamiento con avelumab frente al 77.7% en el grupo control, siendo la incidencia de efectos adversos grado 3 o mayor del 47.4% en el brazo de avelumab frente al 25.2% en el brazo control. No toxicidades nuevas o inesperadas fueron reportadas con avelumab de mantenimiento. Un 11.9% de los pacientes discontinuaron tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de avelumab. El perfil de efectos adversos de ambos tratamientos viene detallado en la figura 4.

Event	Avelumab Group (N=344)		Control Group (N=345)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	337 (98.0)	163 (47.4)	268 (77.7)	87 (25.2)
Fatigue	61 (17.7)	6 (1.7)	24 (7.0)	2 (0.6)
Pruritus	59 (17.2)	1 (0.3)	6 (1.7)	0
Urinary tract infection	59 (17.2)	15 (4.4)	36 (10.4)	9 (2.6)
Diarrhea	57 (16.6)	2 (0.6)	17 (4.9)	1 (0.3)
Arthralgia	56 (16.3)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
Asthenia	56 (16.3)	0	19 (5.5)	4 (1.2)
Constipation	56 (16.3)	2 (0.6)	31 (9.0)	0
Back pain	55 (16.0)	4 (1.2)	34 (9.9)	8 (2.3)
Nausea	54 (15.7)	1 (0.3)	22 (6.4)	2 (0.6)
Pyrexia	51 (14.8)	1 (0.3)	12 (3.5)	0
Decreased appetite	47 (13.7)	1 (0.3)	23 (6.7)	2 (0.6)
Cough	44 (12.8)	1 (0.3)	16 (4.6)	0
Vomiting	43 (12.5)	4 (1.2)	12 (3.5)	2 (0.6)
Hypothyroidism	40 (11.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Rash	40 (11.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0
Anemia	39 (11.3)	13 (3.8)	23 (6.7)	10 (2.9)
Hematuria	36 (10.5)	6 (1.7)	37 (10.7)	5 (1.4)
Infusion-related reaction	35 (10.2)	3 (0.9)	0	0

Figura 4. Efectos adversos relacionados con el tratamiento en la población de seguridad

5.2.2. Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el estudio B9991001 se planificó un análisis de calidad de vida que forma parte de los objetivos secundarios del estudio. Así, los resultados informados

por los pacientes (PROs) fueron evaluados utilizando los cuestionarios validados del *National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder Symptom Index* (NCCN-FACT FBISI-18) y el *EuroQol five dimensions 5 level questionnaire* (EQ-5D-5L). Se evaluaron los PROs en la población global y en la población PD-L1 positiva. A lo largo del tratamiento, los cambios en las puntuaciones totales del FBISI-18 y EQ-5D-5L desde el inicio fueron similares entre el grupo de avelumab y el mejor tratamiento de soporte en ambas poblaciones. Además, en el análisis de modelos mixtos, no se encontraron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en las medias estimadas de las puntuaciones del instrumento o sus correspondientes subescalas a lo largo de todos los ciclos en la población general (figuras 5 y 6).

Por tanto los pacientes tratados con avelumab no presentaron un detrimento en la calidad de vida con respecto a los pacientes en la rama del mejor tratamiento de soporte.

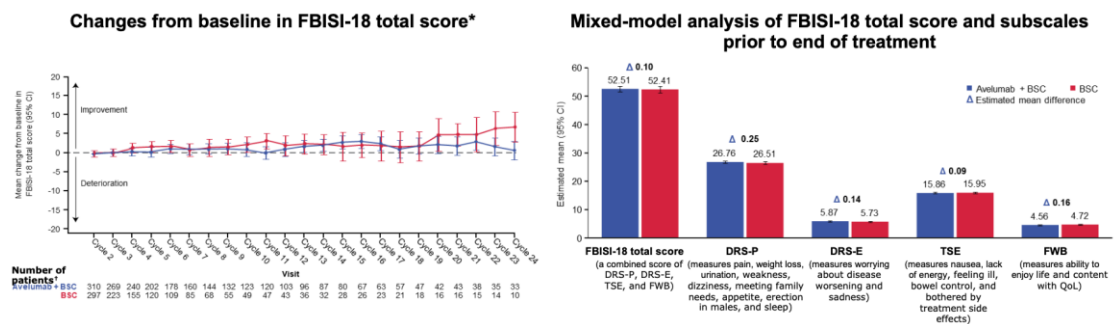


Figura 5. Resultados informados por los pacientes (PROs) en la población global (FBISI-18).

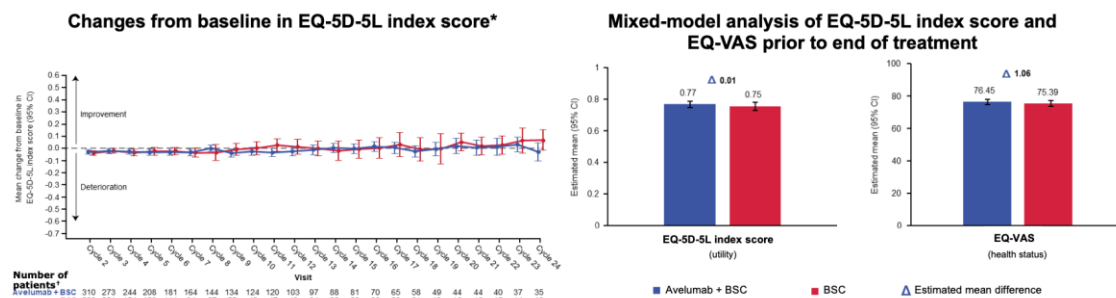


Figura 6. Resultados informados por los pacientes (PROs) en la población global (EQ-5D-5L).

5.2.3. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

No se ha publicado hasta la fecha ninguna revisión sistemática ni metanálisis sobre el tratamiento de mantenimiento tras una primera línea de quimioterapia basada en platino en pacientes con carcinoma urotelial avanzado.

5.3. Biomarcadores.

Actualmente no existe ningún biomarcador validado predictor de respuesta al tratamiento sistémico en el carcinoma urotelial avanzado.

Uno de los dos objetivos principales del estudio fue la SG en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos. Entre los pacientes cuyos tumores pudieron ser evaluados para PD-L1, fueron positivos el 57.6% en el grupo de avelumab y el 56.3% en el grupo control.

Tal y como se menciona en el apartado anterior, avelumab prolongó de manera significativa la SG en los pacientes PD-L1 positivos; la SG a 12 meses fue del 79.1% con avelumab frente al 60.4% en el grupo control (HR 0.56; IC95% 0.40 - 0.79; $p < 0.001$). La mediana de SLP fue de 3.7 meses con avelumab frente a 2.0 meses en el grupo control tanto en la población global (HR 0.62; IC95% 0.52 - 0.75), y 5.7 meses frente a 2.1 meses en la población PD-L1 positiva (HR 0.56; IC95% 0.43 - 0.73). En los pacientes PD-L1 negativos, la mediana de SG fue de 18.8 meses (IC95% 13.3 – 22.5) en el brazo de avelumab frente al 13.7 meses (IC95% 10.8 – 17.8) en el brazo control (HR 0.85; IC95% 0.62 – 1.18), siendo este último un objetivo meramente exploratorio. El análisis de la SG en la población general incluyó un modelo de regresión de Cox multivariable, incluyendo entre las variables estudiadas el estado de PD-L1 tumoral. Una vez ajustado por el estado de PD-L1, avelumab de mantenimiento sigue demostrando beneficio significativo en SG con respecto al mejor tratamiento de soporte, lo que soporta el beneficio de avelumab de mantenimiento independientemente del estadio de PD-L1

Uno de los objetivos exploratorios del ensayo B9991001 fue analizar biomarcadores predictores de respuesta en el tejido tumoral (primario o metastásico) y potencialmente relacionados con la actividad antitumoral y el beneficio en SG de avelumab. Se analizó expresión de PD-L1, carga mutacional tumoral (TMB), polimorfismos genéticos y perfiles de expresión génica, bien por inmunohistoquímica (IHC), bien por secuenciación génica (NGS). Ninguno de los biomarcadores evaluados, ni solos ni en combinación, predicen de manera óptima beneficio en SG. Sí se han identificado otros biomarcadores potenciales predictores de respuesta y supervivencia con avelumab de mantenimiento que podrían ser explorados en futuras investigaciones:

- Firmas de expresión génica asociadas con varios tipos de células inmunes, incluyendo células del sistema inmune innato y el adaptativo, que podrían predecir respuesta y supervivencia.
- EL número de alelos que codifican variantes de alta afinidad por Fc γ RIIA and Fc γ RIIIA, que podrían indicar mecanismos antitumorales mediados por FcR.
- Firmas génicas de vías de crecimiento tumorales como angiogenesis, hedgehog, Notch, and TGF β , que podría reducir la respuesta inmunes antitumoral.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad.

El tratamiento con avelumab está indicado como terapia de mantenimiento en aquellos pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no progresan tras una primera línea de QT basada en platino.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.1. Aprobaciones FDA y EMA.

Avelumab de mantenimiento tras una primera línea de QT basada en platino en aquellos pacientes que presentan respuesta tumoral o estabilización a la misma recibió la aprobación estándar por la FDA el 30 de junio de 2020, basándose en los resultados de SG del primer análisis intermedio del estudio B9991001.

La aprobación europea tuvo lugar el 21 de enero de 2021 basándose en los mismos datos de SG del primer análisis intermedio.

5.5.2. Guías de práctica clínica internacionales.

Las guías NNCN en su última versión (v6.2020) incluyen el tratamiento de mantenimiento con avelumab como régimen recomendado en aquellos pacientes que muestran respuesta o estabilización de la enfermedad tras 4-6 ciclos de QT basada en platino, independientemente del estado PD-L1 tumoral (figura 7).

First-line systemic therapy for locally advanced or metastatic disease (Stage IV)	
Cisplatin eligible	Preferred regimens • Gemcitabine and cisplatin⁴ (category 1) followed by avelumab maintenance therapy^{a,11} • DDMVAC with growth factor support (category 1)^{2,8} followed by avelumab maintenance therapy^{a,11}
Cisplatin ineligible	Preferred regimens • Gemcitabine and carboplatin¹² followed by avelumab maintenance therapy^{a,11} • Atezolizumab¹³ (only for patients whose tumors express PD-L1^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) • Pembrolizumab¹⁴ (only for patients whose tumors express PD-L1^c or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) Other recommended regimens • Gemcitabine¹⁵ • Gemcitabine and paclitaxel¹⁶ Useful under certain circumstances • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine¹⁷ (for patients with good kidney function and good PS)

Figura 7. Recomendación de la guía NCCN para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial avanzado.

La actualización de la guía ESMO recomienda tratamiento con avelumab de mantenimiento en aquellos pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no hayan progresado tras 4-6 ciclos de QT de primera línea según esquema gemcitabina con cisplatino o carboplatino, independientemente del estado PD-L1 (figura 8).

Table 1. Recommendations for treatment-naïve advanced or metastatic UC

Patients characteristics ^b	Treatment recommendation
Cisplatin eligible	Cisplatin-based ChT [I, A] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] ^a
Cisplatin ineligible and PD-L1 unknown or negative	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] ^a
Cisplatin ineligible and PD-L1-positive	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] ^a or Atezolizumab or pembrolizumab [III, B]

Figura 8. Recomendación de la guía ESMO para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial avanzado.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) publicadas en marzo de 2020 aun no contemplan el uso de avelumab de mantenimiento tras QT basada en platino para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado.

5.5.3. Guías SEOM más recientes.

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se publicó en enero de 2019 y no contempla el uso de avelumab de mantenimiento tras QT basada en platino para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial avanzado. Actualmente está en proceso de actualización.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

5.6.1. Coste-oportunidad general

El tratamiento inicial del carcinoma urotelial de vejiga metastásico se basa en combinaciones de QT basadas en platino. El tratamiento con cisplatino y gemcitabina se asocia con una mediana de SG de unos 14 meses, siendo la probabilidad de supervivencia de estos pacientes a 5 años de aproximadamente un 15%. En pacientes no aptos para cisplatino el esquema

más recomendado es la combinación de carboplatino y gemcitabina, con peores resultados de eficacia, una SG que no supera los 10 meses y una probabilidad de supervivencia a dos años del 18%⁸.

Después de esta primera línea, tan sólo un 25-55% de los pacientes podrá recibir tratamiento de segunda línea. Actualmente el tratamiento estándar tras progresión a una primera línea basada en platino consiste en tratamiento con inhibidores de *check-point*, con tasas de respuesta en esta situación en torno al 20% y SG en torno a los 10 meses desde el inicio de la segunda línea de tratamiento, resultados que siguen siendo sub-óptimos debido a la rápida progresión de la enfermedad.

La nueva indicación de avelumab de mantenimiento para aquellos pacientes que no progresan a tratamiento QT previo permitiría tratar a un grupo de pacientes con carcinoma urotelial avanzado en primera línea, obteniendo beneficio en términos de SG tanto en los pacientes con tumores PD-L1 como en la población global, con una reducción significativa del riesgo de muerte en toda la población del 31% desde el inicio del mantenimiento. Supone un incremento significativo de 21.4 meses en la mediana de supervivencia tras el fin del tratamiento QT de primera línea.

No administrar avelumab a estos pacientes aumentaría de forma significativa el riesgo de morbilidad y progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes que no progresa a una primera línea basada en platino, si lo comparamos con el mejor tratamiento de soporte en estos pacientes. Además, disminuiría considerablemente el porcentaje de pacientes que podrán recibir tratamiento inmunoterápico, tratamiento que ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia tras tratamiento de QT.

5.6.2. Balance entre beneficio y toxicidad

El tratamiento con avelumab como mantenimiento tras una primera línea de QT basada en platino en aquellos pacientes que no progresan a la misma reduce significativamente en un 31% el riesgo de muerte. El perfil de tolerancia es aceptable, con una incidencia de efectos adversos grado 3 o mayor del 47.4% que fueron bien manejados con tratamiento de soporte, no apareciendo toxicidades nuevas o inesperadas con avelumab de mantenimiento. Un 11.9% de los pacientes discontinuaron tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de avelumab. Se reportaron 2 (0.6%) muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento con avelumab.

En cuanto a los datos reportados por los pacientes incluidos en el ensayo, los pacientes tratados con avelumab de mantenimiento no presentaron un detrimento en la calidad de vida con respecto a los pacientes en la rama del mejor tratamiento de soporte, medida mediante las escalas validadas FBISI-18 y EQ-5D-5L.

Por tanto, el balance riesgo-beneficio en estos pacientes es favorable al tratamiento con avelumab de mantenimiento tras una primera línea de QT basada en platino.

5.6.3. Definición de subgrupos

En el ensayo clínico B9991001, avelumab de mantenimiento demostró un beneficio significativo de SG en los pacientes que no progresan tras una primera línea de QT basada en platino. Cuando se analiza la supervivencia de

la población global del estudio por subgrupos pre-especificados, se observa que avelumab prolonga la SG de manera significativa tanto en los pacientes que reciben previamente combinaciones de cisplatino (HR 0.69; IC95% 0.51 - 0.94) como de carboplatino (HR 0.66; IC95% 0.47 - 0.91). En cuanto al número de ciclos previos de quimioterapia, se confirma que avelumab mantiene el beneficio en SG independientemente del número de ciclos de quimioterapia previa recibida.

También avelumab aumenta la SG independientemente de la respuesta al tratamiento QT previo (Respuesta completa o parcial, HR 0.69; IC95% 0.53 - 0.89); enfermedad estable, HR 0.70; IC95% 0.46 - 1.05). En cuanto a la expresión de PD-L1, tanto los pacientes PD-L1 positivos (HR 0.55; IC95% 0.42 - 0.72) como los PD-L1 negativos (HR 0.64; IC95% 0.48 - 0.85) se benefician de manera significativa en cuanto a SLP.

El ensayo B9991001 incluyó hasta un 13% de pacientes con diferentes variantes histológicas de carcinoma urotelial, pero no se han reportado aun los resultados de estos pacientes.

En cuanto a otros subgrupos tales como pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min), y entre los diferentes grupos de riesgo de Bajorin, no se observa detrimento del beneficio de avelumab de mantenimiento en cuanto a SG en ninguno de estos subgrupos de pacientes.

5.7. Valoración desde una perspectiva social

5.7.1. Innovación

La eficacia de la combinación de avelumab de mantenimiento tras una primera línea de QT basada en platino en aquellos pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no progresan a la misma supone un avance importante en el tratamiento de la enfermedad, dado que por primera vez un fármaco demuestra un incremento significativo en SG en estos pacientes sin detrimento en su calidad de vida. El enfoque de la terapia de mantenimiento permite explorar el potencial de actividad antitumoral aditiva o sinérgica entre agentes con diferentes mecanismos de acción, dirigidos a subpoblaciones celulares con resistencia intrínseca o adquirida a la terapia de primera línea pero antes de que se produzca la progresión de la enfermedad. Así, administrar un tratamiento con un inhibidor de *check-point* como mantenimiento después de QT (que disminuye la carga tumoral inicial y ayuda al sistema inmunológico a recuperar el control) puede intensificar la eliminación inmunitaria o capacitar al sistema inmunológico para prolongar la fase de equilibrio y retrasar la progresión de la enfermedad.

5.7.2. Impacto en cuidadores y carga económica para el paciente y familia con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

No se ha evaluado el coste-eficacia de avelumab de mantenimiento en el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial avanzado.

En cuanto a la calidad de vida del paciente, el tratamiento con avelumab de mantenimiento no provoca un detrimento en la calidad de los pacientes con respecto a los pacientes en la rama del mejor tratamiento de soporte, a pesar

de haber recibido tratamiento previo con hasta 6 ciclos de QT basada en platino.

El tratamiento con avelumab como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento basada en platino en aquellos pacientes que no progresan a la misma reduce significativamente en un 31% el riesgo de muerte y reduce en un 38% el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte. Esto supone un impacto significativo tanto en los pacientes como en sus cuidadores en un tumor agresivo, cuyo tratamiento QT inicial no proporciona una respuesta duradera, y con gran potencial de morbilidad y de afectación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer urotelial avanzado o metastásico en progresión.

5.7.3. Impacto para el sistema sanitario, el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El tratamiento con avelumab como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento basada en platino en aquellos pacientes que no progresan a la misma reduce significativamente en un 31% el riesgo de muerte. El porcentaje de efectos adversos de grado 3-4 es superior con avelumab frente al mejor tratamiento de soporte (47.4% vs. 25.2%); sin embargo, estos efectos adversos fueron bien manejados con tratamiento de soporte, no apareciendo toxicidades nuevas o inesperadas a las ya conocidas con los inhibidores de *check-point*. El análisis de calidad de vida realizado con los PROs demuestran asimismo que avelumab de mantenimiento no produce un detrimento en la calidad de vida con respecto al mejor tratamiento de soporte.

En el año 2019 se comunicaron los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico con 327 pacientes con carcinoma urotelial avanzado tratados en 15 centros académicos de EE.UU. con inhibidores de *check-point* tanto en primera línea como en segunda línea de tratamiento. El objetivo principal fue valorar el porcentaje de RG en función del estado funcional de los pacientes al inicio del tratamiento según la escala ECOG. Dentro de los objetivos secundarios se incluyeron el lugar de fallecimiento de los pacientes y el coste estimado por paciente (basado en el precio promedio al por mayor) de aquellos que iniciaban el tratamiento dentro de los 30 o 90 días de la muerte. Así, el inicio de los inhibidores de *check-point* en los 30 días previos a la muerte se asoció a un mayor riesgo de fallecimiento en el hospital, con un coste estimado asociado a esta morbi-mortalidad de 1.340,07 dólares por paciente.

Dado que los pacientes presentan un mayor deterioro del estado funcional una vez presentan progresión de la enfermedad tras la primera línea de tratamiento QT, el tratamiento con avelumab de mantenimiento en aquellos pacientes que no progresan a esta primera línea de tratamiento QT reduciría el gasto hospitalario por morbi-mortalidad del tratamiento con inhibidores de *check-point* en los pacientes con carcinoma urotelial metastásico.

5.7.4. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio de esos pacientes.

5.7.4. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio de esos pacientes.

En España, según los datos publicados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), para el año 2021 se estiman un total de 20.613 casos nuevos de carcinoma urotelial. La mayor parte de ellos se diagnostica como carcinoma no músculo-invasivo (de los que un 20% recurrirán como carcinoma

musculo-invasivo), aunque hasta un 25-30% debutará como carcinoma músculo-invasivo; de ellos, hasta un 50% progresará a enfermedad localmente avanzada o metastásica a pesar de tratamiento radical. Aproximadamente un 15% de pacientes se diagnosticará como enfermedad localmente avanzada o metastásico de novo. Aproximadamente un 20% de pacientes no serán candidatos a un tratamiento de primera línea basado en platino; por tanto, la población de pacientes candidatos a recibir un tratamiento de primera línea con QT de primera línea sería de unos 5760 pacientes. Si restamos los pacientes que progresan tras esta primera línea de tratamiento QT basado en platino (aproximadamente un 13% con cisplatino y gemcitabina y un 22% con carboplatino y gemcitabina), aproximadamente 3800 pacientes serían candidatos a recibir tratamiento con avelumab de mantenimiento. A este número habría que restar los pacientes que se excluyeron del estudio CA9991001: mal estado funcional (ECOG $\geq$ 2), metástasis activas del SNC (aproximadamente entre un 0-7% de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado), enfermedad autoinmune o cualquier condición médica que requiriera un tratamiento inmunosupresor.

5.8. Aspectos en los que es más necesaria más información

Sería muy interesante realizar un estudio de vida real que incluyera a pacientes tratados en la práctica clínica habitual y fuera complementario al estudio pivotal de registro, que incluiría poblaciones no incluidas en el estudio fase III (por ejemplo, metástasis cerebrales, KPS < 70% o pacientes con enfermedades autoinmunes y/o tratamiento inmunosupresor) y podría validar tanto factores pronósticos como predictores de respuesta al tratamiento con avelumab de mantenimiento en pacientes con carcinoma urotelial metastásico.

Además, es necesaria la búsqueda de biomarcadores de respuesta validados de forma prospectiva que nos ayude a seleccionar aquellos pacientes que realmente se van a beneficiar del tratamiento con avelumab de mantenimiento, más allá de la no progresión al tratamiento previo con QT.

6. CONCLUSIONES

Avelumab de mantenimiento prolonga la SG con respecto al mejor tratamiento de soporte en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no progresan tras una primera línea de tratamiento QT basado en platino.

En el estudio B9991001, avelumab ha demostrado ser superior al mejor tratamiento de soporte al alcanzar un beneficio en SG en las dos poblaciones principales del estudio: población global y población con tumores PD-L1 positivos.

- En relación a la población global, la mediana de SG de avelumab de mantenimiento fue de 21.4 meses frente a 14.3 meses con el mejor tratamiento de soporte (HR 0.69; IC95% 0.56 a 0.86; p=0.001). Este beneficio en SG se observó en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, aclaramiento de creatinina ($\geq$ o <60 ml/min), el esquema de tratamiento y número de ciclos previos de QT, el tipo de respuesta obtenida con la QT y la expresión basal de PD-L1.
- En relación a la población PD-L1 positiva, la mediana de SG de avelumab de mantenimiento no se alcanzó frente a 17.1 meses con el mejor tratamiento de soporte (HR 0.56; IC95%, 0.40 a 0.79; p<0.001). De nuevo, este beneficio es independiente de todos los subgrupos descritos en la población global.

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio:

- En la población global, la mediana de SLP con avelumab fue de 3.7 meses frente a 2.0 meses con el mejor tratamiento de soporte (HR 0.62; IC95% 0.52 a 0.75); en la población PD-L1 positiva, la mediana de SLP fue de 5.7 meses con avelumab frente a 2.1 meses con el mejor tratamiento de soporte (HR 0.56; IC95% 0.43 a 0.73).
- El porcentaje de RG confirmado (medido desde la randomización) en la población global fue del 9.7% con avelumab frente al 1.4% con el mejor tratamiento de soporte. En la población PD-L1 positiva, el porcentaje de RG fue del 13.8% con avelumab frente al 1.2% con el mejor tratamiento de soporte. La mediana de tiempo a la primera respuesta fue en torno a 2 meses en todas las poblaciones y ramas de tratamiento.

El perfil de toxicidad de avelumab es ya conocido y el esperado con este tipo de tratamientos. Si bien la frecuencia de efectos adversos fue mayor con avelumab que con el mejor tratamiento de soporte, éstos fueron clínicamente manejables y no afectaron a la calidad de vida de los pacientes.

Por tanto, el tratamiento con avelumab está indicado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento QT basada en platino en aquellos pacientes que no progresan tras ella, y ha recibido la aprobación por las agencias reguladoras FDA y EMA.

Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda seguimiento sistemático de los pacientes para evaluar eficacia y toxicidad:

- La toxicidad del tratamiento se debe evaluar en cada ciclo de tratamiento, realizando al paciente una entrevista y exploración física sistematizada para la detección de síntomas y signos, así como un perfil analítico completo para detectar alteraciones que orienten a toxicidades relacionadas con el tratamiento.
- La evaluación de la respuesta tumoral debe realizarse mediante tomografía computarizada (TC) que incluya todas las localizaciones metastásicas basales. Se recomienda hacer las evaluaciones cada 12 semanas o antes si hay sospecha clínica de progresión.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Avelumab (Bavencio)[®] está recomendado como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con carcinoma urotelial avanzado que presentan respuesta tumoral o estabilización tras una primera línea de quimioterapia basada en platino, dado que ha demostrado beneficio significativo y clínicamente relevante en SG en estos pacientes, obteniendo un incremento mediano de SG de hasta 7 meses más que si solamente se hiciera vigilancia activa con el mejor tratamiento de soporte; todo ello sin detrimento en la calidad de vida de los pacientes y con un tratamiento que no aporta mayor toxicidad de la esperada con la inmunoterapia.

8. BIBLIOGRAFÍA

- GLOBOCAN 2020: Estimated cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. <http://globocan.iarc.fr> (1 February 2021, date last accessed).
- Las cifras del cáncer en España 2021. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>.
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate,

- vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-08.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-2438.
 - De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-199.
 - Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-inelegible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-1492.
 - Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-inelegible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76.
 - Galsky MD, Chowdhury S, Bellmunt J, et al. Treatment patterns and outcomes in "real world" patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):abstr4525
 - Flannery K, Boyd M, Black-Ahinn J, et al. Outcomes in patients with metastatic bladder cancer in the USA: A retrospective electronic medical record study. *Future Oncol* 2019;15:1323-34.
 - Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026.
 - Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. [Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma \(IMvigor211\): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.](#) *Lancet* 2018;391:748-757.
 - Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-322.
 - Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64.
 - Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3119-3125.
 - Grivas PD, Daignault MS, Tagawa ST, et al. Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120(5):692-701.
 - Powles T, Huddart RA, Elliot T, et al. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):48-55.
 - Bellmunt Molins J, García-Donas J, Valderrama BP, et al. Final overall survival analysis of the SOGUG Phase 2 MAJA study: maintenance vinflunine versus best supportive care after first-line chemotherapy in advanced urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(6):452-60.
 - Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1797-1806.
 - Sonpavde G, Mariani L, Lo Vullo S, et al. Impact of the number of cycles of platinum based first line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;200:1207-1214.

- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218-30.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer, version 6.2020_July 16, 2020.
- ESMO Guidelines Committee. eUpdate 16 July 2020: First-line maintenance treatment recommendations for bladder cancer. Refers to the Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Bellmunt Orsola JA, Leow JJ, Wiegel T et al. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii40–iii48.
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28:2340-66.
- - Ficha técnica Bavencio. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf (last updated 11/2/21)
- Galsky P, Agarwal N, Pal S, et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2021 [in press].
- Powles T, Kopyltsov T, Su P-J, et al. Patient-reported outcomes from JAVELIN Bladder 100: avelumab first-line maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4):Abstr2653.
- Powles T, Loriot Y, Bellmunt J, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): association between clinical outcomes and exploratory biomarkers. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4):Abstr6990.
- Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4):Abstr704.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–70.
- Khaky AR, Diamantopoulos LN, Li A, et al. Outcomes of patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) and poor performance status (PS) receiving anti-PD(L1) agents. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 7S;abstr4525).

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

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