

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en el tratamiento de mantenimiento en primera línea de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico

IPT, 44/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de junio de 2022¹

El carcinoma urotelial (CU) incluye tumores que se originan en las células uroteliales que revisten la vejiga, la pelvis renal, el uréter y la uretra. El 90% de los CU son carcinomas de vejiga, mientras el 8% se corresponde con tumores originados en la pelvis renal y el restante 2% en uréteres y uretra (1, 2).

En términos globales el 70% de los CU se presentan como tumores localizados no musculo invasivos (sin afectar la capa muscular < T2) mientras un 25% debutan como enfermedad musculo invasiva (CUMI; > T2). Aproximadamente el 50% de los CUMI a pesar de un adecuado tratamiento local recaerán en forma de enfermedad avanzada. Adicionalmente se estima que en un 5% de los pacientes se presentan como enfermedad avanzada desde el diagnóstico. La supervivencia de los pacientes con CU metastásico es variable y está condicionada por distintos factores clínicos que incluyen el estado general (ECOG PS <2) y la presencia de metastasis viscerales (3).

El cáncer de vejiga representa alrededor del 3% de todos los cánceres que se diagnostican en el mundo (4), siendo la incidencia tres veces mayor en hombres que en mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años (2). Europa tiene una de las tasas de incidencia de cáncer de vejiga más altas del mundo (5-7). En España constituye la quinta causa de cáncer. En el año 2020 se diagnosticaron en nuestro país 22.350 casos (18.071 en hombres y 4.279 en mujeres) y 4.321 pacientes fallecieron como consecuencia del mismo (8). Las tasas de supervivencia relativa a los 5 años varían entre el 97% en estadios iniciales (estadio I) y el 10% en la enfermedad metastásica (estadio IV) (9).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de CU y se le atribuyen el 50% de los casos (10). Se considera que los fumadores tienen un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar este tumor que los no fumadores (11). Otros factores de riesgo, aunque menos frecuentes en nuestro medio, incluyen, la exposición ocupacional a determinados carcinógenos (aminas aromáticas o hidrocarburos aromáticos policíclicos, utilizados en la industria de la goma y el aluminio, entre otras) (12) o la infección por *Schistosoma haematobium* ligada a las variantes escamosas, más prevalente en regiones tropicales y subtropicales, principalmente de África (9).

El tratamiento del CU va a depender principalmente del estadio de la enfermedad y del grado de invasión muscular. En estadios iniciales, la resección transuretral del tumor seguido de tratamiento intravesical con mitomicina C o BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) si no existe invasión, o la cistectomía radical asociada a quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) en los casos de invasión

muscular, constituyen el tratamiento de elección (1). En la enfermedad avanzada no resecable o metastásica, el estándar de tratamiento consiste en esquemas de quimioterapia con cisplatino (13), siendo de elección gemcitabina+cisplatino (1), con los que se obtienen SG de 13,2 meses (14). Alrededor de un 50% de los pacientes no son candidatos a regímenes de quimioterapia con cisplatino debido a un pobre estado funcional, deterioro de la función renal o comorbilidades (1). Se ha sugerido que los pacientes no aptos para recibir cisplatino serían aquellos con ECOG ≥ 2 , o índice de Karnofsky del 60-70%, aclaramiento de creatinina <60 ml/min, pérdida de audición y/o neuropatía periférica grado ≥ 2 , o insuficiencia cardíaca de clase III de la NYHA (15). Las opciones de tratamiento para estos pacientes consisten en esquemas de quimioterapia basados en carboplatino (análogo de cisplatino, pero menos nefrotóxico), con los que se obtienen SG de 9,3 meses (16), el esquema gemcitabina+carboplatino se considera el de elección (1) y en algunos casos en los que los pacientes no pueden recibir carboplatino, puede plantearse la administración de agentes en monoterapia como taxanos o gemcitabina (1). La inmunoterapia con atezolizumab o pembrolizumab en monoterapia está autorizada, para el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico en pacientes que no son candidatos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 >5% en el caso de atezolizumab (17) o que expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 en el caso de pembrolizumab (18).

Tras la progresión al tratamiento de primera línea, las opciones terapéuticas son limitadas. Algunos de los fármacos con indicación autorizada son vinflunina, pembrolizumab, atezolizumab o nivolumab, de los cuales solo vinflunina y atezolizumab están actualmente financiados. Los taxanos en monoterapia o en combinación también se utilizan, pero no tienen indicación autorizada.

En los pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados, al ser frecuente que se vean afectados emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) (19).

AVELUMAB (BAVENCIO®)

Avelumab en monoterapia ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea para pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico que no han progresado a la quimioterapia previa basada en platino (20).

Avelumab en monoterapia también está autorizado para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico y en combinación con axitinib en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado (20), este último no financiado.

La dosis recomendada de avelumab en monoterapia es de 800 mg, administrada por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas. No se recomienda incrementar ni reducir la dosis. Puede ser necesario retrasar o suspender las dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. El tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (20).

Los pacientes tienen que recibir premedicación con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. Si la cuarta perfusión se completa sin reacciones asociadas a la perfusión, en las dosis subsiguientes la premedicación se administrará a criterio médico (20).

Farmacología

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 (inmunoglobulina G1) dirigido contra el ligando de muerte

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 8 de abril de 2021.

programada 1 (PD-L1). Avelumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre este y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T. Avelumab también ha mostrado inducir la lisis directa mediada por linfocitos “natural killer” (NK) de las células tumorales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (20).

Eficacia (20-23)

Los datos de eficacia de avelumab en CU proceden del ensayo clínico B9991001 pivotal de fase 3 (JAVELIN Bladder 100), multicéntrico, aleatorizado, abierto, de brazos paralelos. Este estudio compara la eficacia del tratamiento de mantenimiento con avelumab (10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas) junto al mejor tratamiento de soporte (BSC, por sus siglas en inglés, *best supportive care*) frente al mejor tratamiento de soporte (BSC), en pacientes con CU irreseccable, localmente avanzado o metastásico según criterios RECIST v1.1 al inicio del primer ciclo de quimioterapia, cuya enfermedad no ha progresado alcanzando respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) después de recibir de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea. El tratamiento del estudio fue iniciado transcurridas entre 4 y 10 semanas de la última dosis del régimen de quimioterapia basado en platino. Se administró premedicación en las cuatro primeras infusiones de avelumab y después a criterio del investigador. Para avelumab, no se permitieron modificaciones de dosis, pero si retrasos u omisiones de dosis debido a la persistencia de toxicidad. A elección del investigador, se permitió continuar el tratamiento con avelumab tras la progresión (hasta cuatro semanas en ausencia de deterioro clínico), así como retratar con avelumab, siempre que no se hubiera administrado tratamiento antitumoral desde la última dosis de avelumab y no hubiera suspendido el tratamiento por efectos adversos. El BSC se prescribió según las prácticas de tratamiento de cada centro y las necesidades individuales de los pacientes, y podía incluir tratamiento con antibióticos, antieméticos, soporte nutricional, corrección de trastornos metabólicos, control óptimo de los síntomas y manejo del dolor (incluida la radioterapia paliativa). No incluyó ningún tratamiento antitumoral.

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron: sujetos adultos con diagnóstico histológico de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, no reseccable, estadio IV según el sistema de clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC 7ª edición) antes del inicio de la quimioterapia, sin progresión de la enfermedad tras la administración de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de primera línea con gemcitabina+cisplatino (GCis) y/o gemcitabina+carboplatino (GCarbo), con enfermedad medible por criterios RECIST v1.1 previo al inicio del tratamiento con quimioterapia, expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, y con función de la médula ósea, renal y hepática adecuadas. Entre los principales criterios de exclusión, cabe citar: pacientes con progresión de la enfermedad según criterios RECIST v1.1 durante o después de la quimioterapia de primera línea, que habían recibido tratamiento sistémico adyuvante o neoadyuvante dentro de los 12 meses previos a la aleatorización o inmunoterapia previa con IL-2, IFN- α o un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o CTLA-4 (incluido ipilimumab) o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de células T o con acción sobre vías de control inmunitario; pacientes con enfermedad autoinmune activa que estuvieran recibiendo tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos a la aleatorización (se contemplaron una serie de excepciones). También se excluyeron del estudio sujetos con infección activa en tratamiento, aquellos con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, o con toxicidad persistente relacionada con la terapia

previa, o con neoplasia maligna en los 5 años anteriores a la aleatorización, a excepción del cáncer de piel de células basales o de células escamosas, carcinoma in situ de mama o de cuello uterino y cáncer de próstata de bajo grado (Gleason ≤ 6), así como aquellos con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a anticuerpos monoclonales, o cualquier historial de anafilaxia o asma no controlada (es decir, 3 o más características del control de los síntomas del asma según la Iniciativa Global para el Asma 2015). Los sujetos con cirugía mayor ≤ 4 semanas o radioterapia ≤ 2 semanas (con excepción de la radioterapia paliativa) previas a la aleatorización también se excluyeron del estudio. Tampoco se incluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, vacunaciones dentro de las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento del estudio (excepto vacunas inactivadas) y aquellos con enfermedad aguda o crónica grave.

La variable principal de eficacia del estudio JAVELIN Bladder 100 fue la supervivencia global (SG) en dos poblaciones coprimarias: 1) en todos los pacientes aleatorizados y 2) en pacientes con tumores PD-L1 positivos. Los resultados de la mediana de SG se evaluaron a partir de la aleatorización, por lo que no se incluyeron en los resultados las semanas de tratamiento con quimioterapia basada en platino ni las semanas hasta la confirmación de respuesta. Las principales variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés, *Blinded Independent Central Review*) según criterios RECIST v1.1. en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con tumores PD-L1 positivos, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la mejor respuesta global (BOR, por sus siglas en inglés, *Best Overall Response*) el tiempo hasta la respuesta (TTR, por sus siglas en inglés, *Time to Tumour Response*) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por BICR y por el investigador (INV) según criterios RECIST v1.1. y los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, *patient-reported outcomes*).

Para todos los pacientes, las evaluaciones radiológicas del tumor se realizaron al inicio del estudio, después cada 8 semanas durante un máximo de un año y cada 12 semanas a partir de entonces hasta la progresión de la enfermedad confirmada por BICR según criterios RECIST v1.1. También se podían realizar evaluaciones radiológicas adicionales siempre que se sospechase la progresión de la enfermedad (por ejemplo, deterioro sintomático).

Se consideró que el estudio cumplía su objetivo principal (SG) si el brazo experimental (avelumab+BSC) era estadística y significativamente superior al brazo control (BSC) para una de las poblaciones coprimarias, en el primer análisis intermedio o en el análisis final.

La aleatorización (1:1) se estratificó según la mejor respuesta a la quimioterapia de primera línea (RC/RP frente a EE) y por el lugar de las metástasis (visceral frente a no visceral) al inicio del tratamiento con la quimioterapia de primera línea. La determinación del estado de PD-L1 se realizó retrospectivamente, utilizando el anticuerpo SP263 de Ventana. Los pacientes se clasificaron como PD-L1 positivo si se cumplía al menos uno de los siguientes 3 criterios: $\geq 25\%$ de las células tumorales PD-L1; o $\geq 25\%$ de las células inmunitarias PD-L1 si más del 1% del área tumoral contenía células inmunitarias (ICP $> 1\%$) o el 100% de las células inmunitarias PD-L1 y no más del 1% del área tumoral (ICP = 1%) contenía células inmunitarias. El estado de PD-L1 se consideró negativo si no se cumplía ninguno de los criterios anteriores.

Se aleatorizaron 700 pacientes, 350 al grupo de avelumab y 350 al grupo control. Las características demográficas de la población total aleatorizada fueron: mediana de edad de 69 años (rango: 32 a 90), un 66,3% eran ≥ 65 años, el 77,3% eran hombres, el 67,1% eran blancos, un 59,6% europeos, el 60,6% tenían ECOG 0 y el 38,9% ECOG 1. Respecto a las características de la enfermedad, el 85,4% de los pacientes tenían histología de CU puro, un 6% CU con diferenciación

escamosa, un 2,1% CU con diferenciación glandular, en estadio IV. En relación con la quimioterapia de inducción previa en primera línea, el 56% de los pacientes habían recibido GCis, el 38% GCarbo y el 6% GCis y GCarbo (es decir, estos pacientes recibieron uno o más ciclos de cada combinación). El 72,1% de los pacientes habían tenido una RC o RP al régimen de platino previo y el 27,9% presentaba EE. El 54,6% de los pacientes presentaban metástasis viscerales. En general, las características basales y demográficas de los pacientes entre ambos brazos del estudio estuvieron bien balanceadas, excepto el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor, un 54% del brazo avelumab+BSC vs. 48,3% del brazo BSC fue PD-L1 positivo (51,1% del total), el 39,7% del brazo avelumab+BSC vs. 37,7% del brazo BSC fue PD-L1 negativo (38,7% del total) y en el 6,3% del grupo de avelumab vs. un 14% del control se desconocía el estado de la expresión de PD-L1 (10,1% del total).

En el análisis intermedio preespecificado a fecha de corte 21 de octubre de 2019, se alcanzó el criterio de valoración principal de SG en ambas poblaciones coprimarias en todos los pacientes aleatorizados (N=700), tras una mediana de seguimiento de 19,6 meses y de 19,2 meses en el brazo avelumab+BSC y en el brazo BSC, respectivamente, la mediana de la SG fue de 21,4 meses (IC 95%: 18,9-26,1) con avelumab+BSC y de 14,3 meses (IC 95%: 12,9-17,8) con BSC, diferencia estadísticamente significativa, HR 0,69; IC 95%: 0,556-0,863; p=0,0005.

En la población de pacientes con tumores PD-L1 positivo (N=358), tras una mediana de seguimiento de 18,3 meses y de 20,0 meses en el brazo de avelumab+BSC y en el brazo de BSC, respectivamente, no se alcanzó la mediana de SG en el brazo avelumab+BSC (IC 95%: 20,3, no alcanzado) y fue de 17,1 meses (IC 95%: 13,5-23,7) en el brazo BSC, HR 0,56; IC 95%: 0,404-0,787; p=0,0003, diferencia también estadísticamente significativa.

En la población total aleatorizada, a fecha de corte de datos, la mayoría de los pacientes en cada brazo de tratamiento habían suspendido el tratamiento (75,7% en el brazo de avelumab+BSC y 92,6% en el brazo BSC). Un 6% de los pacientes del grupo de avelumab+BSC y el 44% de los pacientes del grupo de BSC recibieron otro inhibidor del punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 tras suspender el tratamiento con avelumab.

Los principales resultados de eficacia de SG y SLP en la población total aleatorizada y en los pacientes con expresión de PD-L1 positiva del estudio JAVELIN Bladder 100, se muestran en la tabla 1 y las curvas de Kaplan-Meier se muestran en las figuras 1, 2, 3 y 4. Para la SG se muestran los resultados de una actualización de datos posterior no preespecificada (90 días después del análisis intermedio planificado) con fecha de corte de 19-enero-2020, tras una mediana de duración del seguimiento en la población total de pacientes aleatorizada en los brazos avelumab+BSC y BSC de 21,9 meses y de 21 meses, respectivamente, y en pacientes con tumores PD-L1 positivos de 19,9 meses y de 21,9 meses, respectivamente.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio JAVELIN Bladder 100 (B9991001) (20)

Variables de eficacia	Avelumab más MTS (N=350)	MTS (N=350)	Avelumab más MTS (N=189)	MTS (N=169)	Avelumab más MTS (N=139)	MTS (N=131)
	Todos los pacientes aleatorizados		Tumores positivos para PD-L1		Tumores negativos para PD-L1 ^c	
Supervivencia global (SG)^a						
Acontecimientos (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana en meses (IC del 95%)	22,1 (19,0, 26,1)	14,6 (12,8, 17,8)	NE (20,6, NE)	17,5 (13,5, 31,6)	18,9 (13,3, 22,1)	13,4 (10,4, 17,3)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,70 (0,564, 0,862)		0,60 (0,439, 0,833)		0,83 (0,603, 1,131)	
Valor de p bilateral ^d	0,0008		0,0019		-	
Supervivencia libre de progresión (SLP)^{b, e, f}						
Acontecimientos (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana en meses (IC del 95%)	3,7 (3,5, 5,5)	2,0 (1,9, 2,7)	5,7 (3,7, 7,4)	2,1 (1,9, 3,5)	3,0 (2,0, 3,7)	1,9 (1,9, 2,1)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,62 (0,519, 0,751)		0,56 (0,431, 0,728)		0,63 (0,474, 0,847)	
Valor de p bilateral ^d	<0,0001		<0,0001		-	

IC: intervalo de confianza; K-M: Kaplan-Meier, NE: no estimable.
 Nota: 72 pacientes (22 pacientes del grupo de avelumab más MTS y 50 pacientes del grupo de MTS solo) tenían un tumor de estado desconocido respecto a PD-L1
^a Fecha de corte de la SG: 19 de enero de 2020
^b Fecha de corte de la SLP: 21 de octubre de 2019
^c Los análisis de la población negativa para PD-L1 fueron exploratorios y no se realizaron pruebas formales
^d Valor de p basado en rangos logarítmicos estratificados
^e Basado en la evaluación de la RCIE conforme a RECIST v1.1
^f Los motivos de censura para la SLP siguen la siguiente jerarquía en orden secuencial: ausencia de evaluación basal adecuada, inicio de nuevo tratamiento contra el cáncer, acontecimiento tras 2 o más evaluaciones ausentes, retirada del consentimiento, pérdida para el seguimiento, ausencia de evaluación tumoral adecuada con posterioridad al momento basal, en curso sin acontecimientos

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global (SG) en la población global (todos los pacientes) de estudio JAVELIN Bladder 100 (fecha corte de datos: 19-enero-2020) (20)

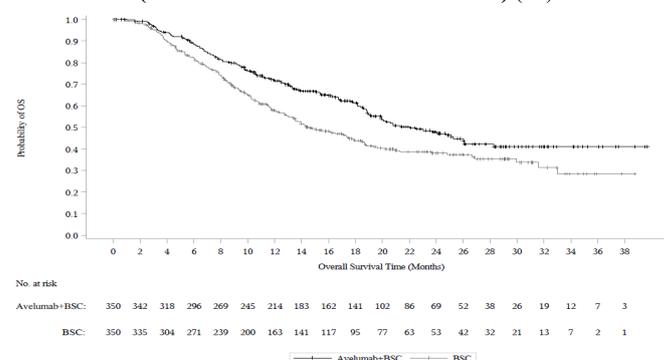




Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global (SG) por expresión de PD-L1 del estudio JAVELIN Bladder 100 (fecha corte de datos: 19-enero-2020) (20)

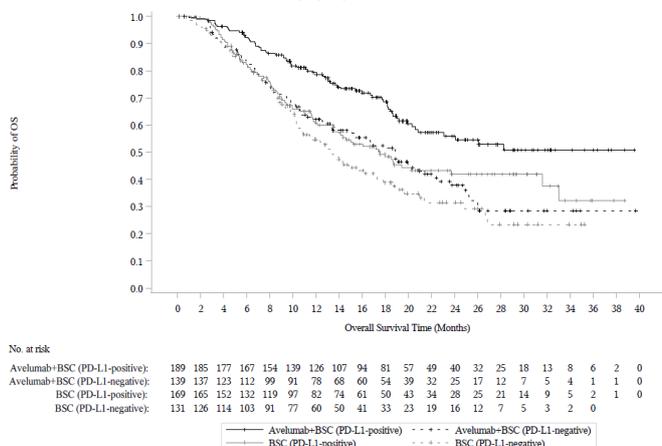


Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) en la población global (todos los pacientes del estudio JAVELIN Bladder 100 basadas en la evaluación del BICR según criterios RECIST v1.1 (fecha de corte 21 de octubre de 2019) (20)

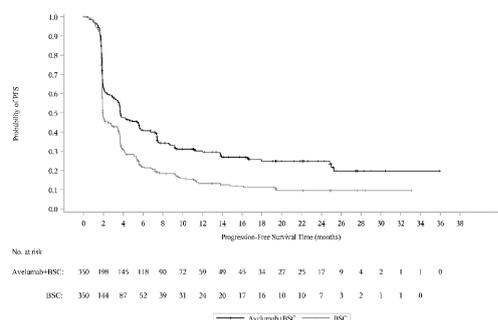
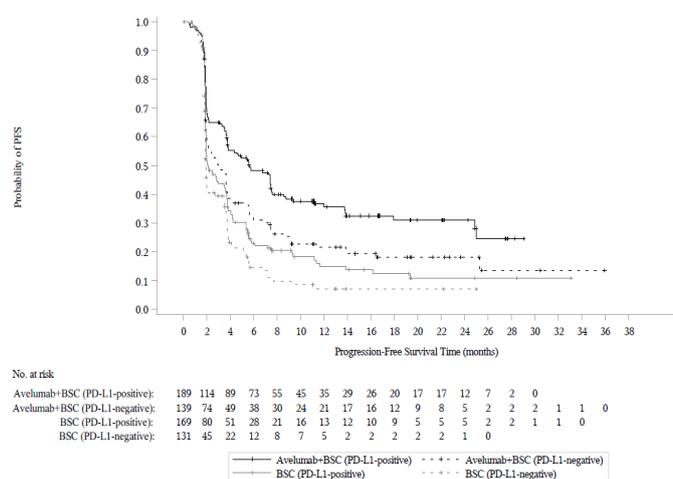


Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) por expresión de PD-L1 del estudio JAVELIN Bladder 100 basadas en la evaluación del BICR según criterios RECIST v1.1 (fecha de corte 21 de octubre de 2019) (20)



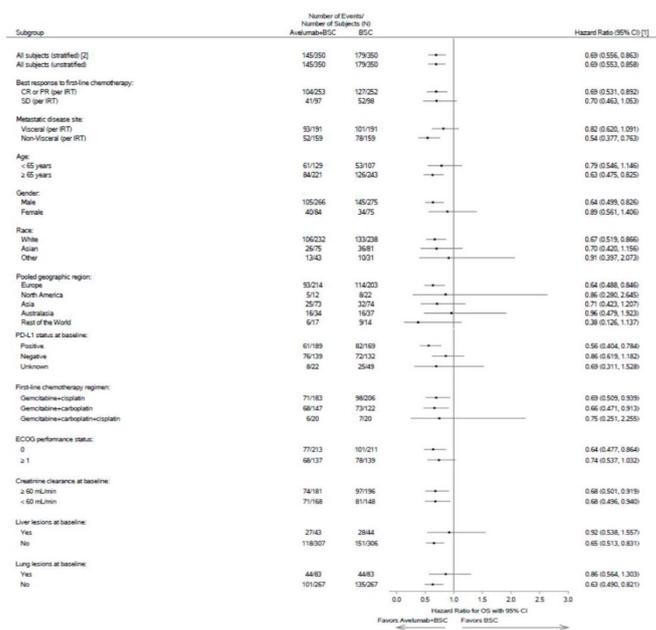
Los datos más actualizados de SG (no preespecificados, solicitado por las agencias reguladoras) con 90 días adicionales de seguimiento con fecha de corte de 19 de enero de 2020, fueron similares a los del primer análisis intermedio, la mediana de SG en todos los pacientes aleatorizados y tratados con avelumab+BSC fue de 22,1 meses (IC 95%: 19,0-26,1) y de 14,6 meses (IC 95%: 12,8-17,8) con BSC; HR 0,70; IC 95%: 0,564-0,862; p=0,0008. Para los pacientes con tumores PD-L1 positivos, la mediana actualizada de SG tampoco se había alcanzado (NE) (IC 95%: 20,6-NE) para los pacientes tratados con avelumab+BSC y fue de 17,5 meses (IC 95%: 13,5-31,6) con BSC; HR 0,60; IC 95%: 0,439-0,833; p=0,0019.

En la figura 5 se muestran los resultados del análisis de subgrupos de SG preespecificados en el estudio JAVELIN Bladder 100 en la población total del estudio (N=700) y en la figura 6 en la población PD-L1 positivo (N=358).

El beneficio obtenido con avelumab en la SG fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, con resultados más dudosos en los pacientes con tumores que no expresaban PD-L1, en los que el beneficio del tratamiento de mantenimiento con avelumab en el análisis de 21 de octubre de 2019 parecía menor que en los pacientes con tumores PD-L1 positivo, con dudosa interacción entre ambos subgrupos (p=0,070), que no se confirma en el análisis más maduro de 19 de enero de 2020 (p=0,16).

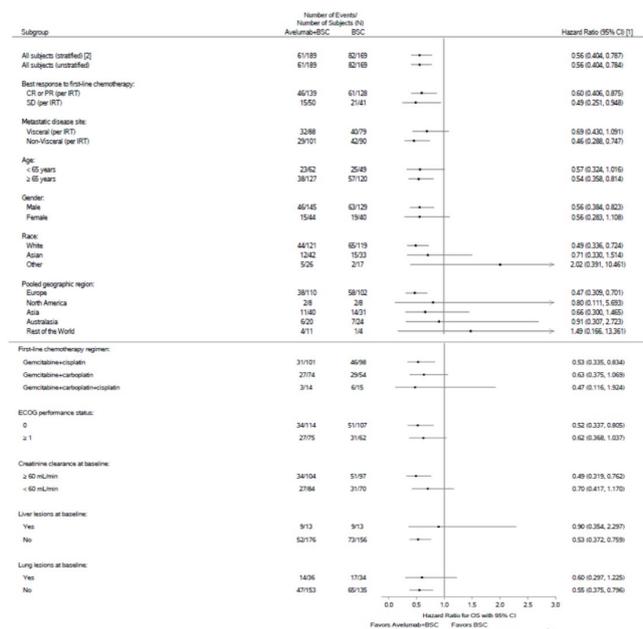
La SG en pacientes con PD-L1 negativo fue una variable exploratoria y la SG en pacientes con tumores PD-L1 desconocido no fue un criterio de valoración preespecificado. Para los pacientes con tumores PD-L1 negativo, la mediana de SG fue de 18,9 meses en el brazo de avelumab+BSC y de 13,4 meses con BSC, HR 0,83; IC 95%: 0,603-1,131. Para los pacientes con tumores PD-L1 desconocido, la mediana de SG fue de 20,1 meses en el brazo de avelumab+BSC y de 13,0 meses en el de BSC, HR 0,69; IC 95%: 0,306-1,550, si bien, el subgrupo de pacientes con tumores con expresión de PD-L1 desconocido era pequeño (N=72) y, por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones de los datos.

Figura 5. Forest-Plot del análisis de subgrupos de SG preespecificados en el estudio JAVELIN Bladder 100 (fecha corte 21-octubre-2019) en la población total del estudio (23).



N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.
 [1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazards model.
 [2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral), IRT stratification values used.
 Other than the primary analysis presented which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.
 Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).
 PFIZER CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 22NOV2019 (07:14). Output File: /B9991001/B9991001_CS/Results_us_0033. Date of Generation: 14JAN2020 (13:46). Cutoff date: 21OCT2019 Snapshot Date: 22NOV2019

Figura 6. Forest-Plot del análisis de subgrupos de SG preespecificados en el estudio JAVELIN Bladder 100 (fecha corte 21-octubre-2019) en la población PD-L1 positivo (23).



N1 is the number of subjects with PD-L1 positive tumors in the full analysis set in each treatment group.
 [1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.
 [2] Stratified by best response to first-line chemotherapy (CR or PR vs. SD), metastatic disease site (visceral vs. non-visceral), RT stratification values used.
 Other than the primary analysis presented which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.
 Subgroups with <10% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other or not presented). Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <15% of the patient population.
 PROSPER: CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 22NOV2019 (07:14). Output File: J09991001/09991001_C1SR/submit_003_003.pdf Date of Generation: 14JAN2020 (13:48). Clinfo date: 21OCT2019 Singapore Date: 21NOV2019

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de SG para confirmar la solidez de los análisis primarios, repitiéndolos con un análisis por protocolo y no estratificado. Las diferencias detectadas entre el análisis primario y el de sensibilidad no se consideraron de relevancia clínica.

La mediana de SLP en todos los pacientes aleatorizados fue de 3,7 meses en el brazo de avelumab+BSC y de 2,0 meses en el brazo BSC; HR 0,62 (IC95% 0,519-0,751). En los pacientes con tumores positivos para PD-L1, la mediana de SLP fue de 5,7 meses con avelumab+BSC y de 2,1 meses con BSC; HR 0,56 (IC95% 0,431-0,728). En la población de pacientes con PD-L1 negativo, la mediana de SLP fue de 3,0 meses con avelumab+BSC y 1,9 meses con BSC; HR 0,63 (IC95% 0,474-0,847), mientras que en la población de pacientes con expresión de PD-L1 desconocida, la mediana de la SLP fue de 3,6 meses para avelumab+BSC y de 2,1 meses para BSC; HR 0,97 (IC 95% 0,488-1,914). El beneficio de avelumab en la SLP fue consistente en todos los subgrupos preespecificados

En cuanto a los resultados de la mejor respuesta global (RC + RP +EE), en los pacientes con enfermedad medible por BICR al inicio del estudio y con tumores PD-L1 positivo, el 7,7% del brazo de avelumab+BSC vs. 1,3% del brazo BSC lograron RC, un 10,3% vs. 1,3% RP, y el 24,4% vs. 29,5% EE, respectivamente, mientras que el 48,7% vs. 56,4% tuvieron progresión de la enfermedad (PE), respectivamente. En los pacientes con enfermedad medible por BICR al inicio del estudio con tumores PD-L1 negativo tratados con avelumab+BSC vs. BSC, el 1,3% vs. 0% alcanzó RC, el 6,5% vs. 0% RP y el 31,2% vs. 22,6% EE, mientras que el 55,8% vs. 64,5% mostró PE.

La tasa de respuesta objetiva (TRO=RC+RP) fue más alta en pacientes con expresión de PD-L1 positivo (13,8%) que en la población total aleatorizada (9,7%) en el brazo avelumab+BSC y fue del 5,8% en pacientes con tumores PD-L1 negativo y no hubo respuesta en paciente con tumores PD-L1 desconocido (0%).

La mediana de tiempo hasta la respuesta en la población total aleatorizada fue de 2 meses en ambos brazos de tratamiento y en la población PD-L1 positivo fue de 2 meses con avelumab+BSC y de 2,8 meses con BSC. En cuanto a la DR debido al bajo número de respuestas, no se pudo realizar una evaluación de las mismas.

El 42,3% de todos los pacientes aleatorizados del brazo de avelumab+BSC vs. 61,7% del brazo BSC habían recibido al menos otro tratamiento antineoplásico posterior, y un 36,0% vs. 64,5% de los pacientes con expresión de PD-L1 positivo, respectivamente. No se disponía de información del número de regímenes de tratamiento posteriores en el 36,9% de los pacientes del brazo avelumab+BSC vs. 24% BSC, y se administró un tratamiento posterior en el 29,1% y 42,9% respectivamente, en la población total aleatorizada del estudio. Un 6,3% de los pacientes del brazo de avelumab+BSC y un 43,7% del brazo BSC recibieron un inhibidor de PD-1 o PD-L1, y de los pacientes con tumores PD-L1 positivo, un 5,3% recibió tratamiento posterior con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el brazo de avelumab+BSC y un 47,9% en el de BSC.

Respecto a los resultados informados por los pacientes (PRO), se evaluaron los síntomas, la funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud y tiempo hasta el deterioro (TTD) con los cuestionarios NCCN-FACT FBISI-18 y el EQ-5D-5L. Los resultados del TTD no mostraron diferencia significativa para el total de pacientes aleatorizados, con un HR de 1,26 (IC del 95%: 0,901-1,768). La mediana de TTD no se alcanzó en el brazo de avelumab+BSC (IC 95%: 13,9 meses, no alcanzado) y fue de 13,8 meses en el brazo de BSC (IC 95%: 12,9 meses, no alcanzado). En los pacientes con tumores PD-L1 positivo tampoco se alcanzó diferencia significativa; el HR del TTD fue de 1,51 (IC 95%: 0,946-2,401), la mediana de TTD no se alcanzó en el brazo de avelumab+BSC (IC 95%: 9,3 meses, no alcanzado) y fue de 28,5 meses en el brazo de BSC (IC 95%: 13,7 meses, no alcanzado). Los resultados del cuestionario FBISI-18 fueron similares en ambos brazos de tratamiento. El formulario EQ-5D-5L tuvo mayores tasas de respuesta en comparación con el formulario FBISI-18 (21, 24).

Se realizaron análisis exploratorios de potenciales biomarcadores de respuesta a avelumab, si bien los resultados no estuvieron disponibles en el momento del análisis intermedio. Posteriormente, se han comunicado resultados del análisis de biomarcadores (25). 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, predican de manera óptima beneficio en SG (25).

Seguridad (20-23)

Los datos de seguridad de avelumab en monoterapia (10 mg/kg) como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CU no reseca, localmente avanzado o metastásico que no han progresado después de recibir 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea, proceden principalmente de los datos del análisis intermedio del estudio de fase 3 JAVELIN Bladder 100 (344 del brazo avelumab+BSC y 345 del brazo BSC). La fecha de corte de la base de datos de seguridad fue el 21 de octubre de 2019, si bien, posteriormente se actualizaron los datos tras 3 meses de seguimiento adicional (fecha de corte de datos: 19 de enero de 2020).

No se observaron nuevos hallazgos de seguridad durante el seguimiento adicional. Tampoco se han encontrado diferencias importantes entre los pacientes con tumores PD-L1 positivo y la población global del estudio. También se recogieron los datos de seguridad de los estudios EMR100070-001 y EMR100070-003 (1738 pacientes) con avelumab, y si bien se trata de poblaciones diferentes.

La mediana de duración del tratamiento en el estudio JAVELIN Bladder 100 fue de 25,3 semanas (rango: 2,0-173,9) en el brazo de avelumab+BSC y de 13,1 semanas (rango: 0,1-168,4) en el brazo de BSC. Los pacientes con tumores PD-L1 positivo estuvieron expuestos a avelumab (35,1 semanas) más tiempo en comparación con los pacientes con tumores PD-L1 negativo (21,1 semanas).

El número medio de administraciones de avelumab fue 18,4 (DE 16,26), con una mediana de 11 (rango 1,0-80,0) infusiones, y 6 ciclos de avelumab. En el 45,9% de los pacientes tratados con avelumab se retrasó la dosis y en un 3,2% hubo reducciones de dosis, aunque en el protocolo del estudio no se permitían modificaciones en la dosis de avelumab.

Los EA de cualquier causa y grado ocurrieron en el 98% de los pacientes que recibieron avelumab y en el 77,7% de los pacientes del grupo control. Los EA relacionados con el tratamiento se notificaron mayoritariamente en pacientes tratados con avelumab (77,3% vs. 1,2%, respectivamente). Los EA grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 16,6% y 0% de los pacientes, respectivamente, siendo los más frecuentes la infección del tracto urinario y la anemia. Los EA graves se comunicaron en el 27,9% y 20,0% de los pacientes tratados con avelumab+BSC y BSC, respectivamente, de los cuales un 9% y 0%, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento. Se suspendió el tratamiento por EA en el 9,6% del grupo de avelumab y 0% en el control. La muerte por EA ocurrió en 4 pacientes (1,2%) del brazo avelumab+BSC y en 24 (7%) en el brazo BSC, si bien, la mayoría de las muertes fueron por progresión de la enfermedad y sólo una de ellas estuvo relacionada con avelumab (0,6%). Las muertes ocurrieron en menor proporción en pacientes con tumores PD-L1 positivo en comparación con los otros grupos (total pacientes aleatorizados, pacientes con PD-L1 negativo y pacientes con PD-L1 desconocido).

Los EA más frecuentes ($>15\%$ de los pacientes) con avelumab+BSC vs. BSC fueron fatiga (17,7% vs. 7%), prurito (17,2% vs. 1,7%), infecciones del tracto urinario (17,2% vs. 10,4%), diarrea (16,6% vs. 4,9%), artralgia (16,3% vs. 5,5%), astenia (16,3% vs. 5,5%), estreñimiento (16,3% vs. 9,0%), dolor de espalda (16% vs. 9,9%) y náuseas (15,7% vs. 6,4%). Los EA grado ≥ 3 más frecuentes con avelumab+BSC vs. BSC fueron las infecciones del tracto urinario (4,4% vs. 2,6%), incremento de lipasa (4,1% vs. 0,3%), anemia (3,8% vs. 2,9%), hematuria (1,7% vs. 1,4%) y fatiga (1,7% vs. 0,6%).

Los EA inmunorrelacionados (EAir) de cualquier grado, independientemente de la causa, se informaron en el 29,4% vs. 1,4% de los pacientes del brazo de avelumab+BSC y BSC, respectivamente, mientras que las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron en el 21,5% de los pacientes que recibieron avelumab. Los EAir de grado ≥ 3 se comunicaron en el 7% vs. 0,3% de los pacientes con avelumab+BSC y BSC, respectivamente, los EAir graves en el 4,7% y 0,3%, y los EAir que llevaron a la suspensión del tratamiento en el 5,5% y 0%, respectivamente.

Los EAir de cualquier grado, con una incidencia superior al 1% en los pacientes que recibieron avelumab+BSC en el estudio JAVELIN Bladder 100 fueron: endocrinopatías inmunorrelacionadas, principalmente trastornos tiroideos (12,2%), hipotiroidismo (10,8%), hipertiroidismo (4,7%) y tiroiditis (0,9%), erupción cutánea o exantema (10,8%), neumonitis (2,0%), nefritis y disfunción renal (1,7%), colitis (1,5%) y hepatitis (1,5%), otros EAir fueron insuficiencia suprarrenal (0,9%), diabetes (0,9%), miositis (0,6%), pancreatitis (0,6%), uveítis (0,3%) y síndrome de Guillain-Barré (0,3%), artritis reumatoide (0,3%) y oligoartritis (0,3%). Los EAir de grado ≥ 3 con una incidencia superior al 1% en pacientes tratados con avelumab+BSC fueron: erupción (1,5%) y hepatitis (1,5%). El principal EAir que llevó a suspender el tratamiento con una incidencia superior al 1% en pacientes tratados con avelumab+BSC fue la hepatitis inmunorrelacionada (1,2%). El tiempo medio hasta el inicio

de los EAir fue muy variable, así como su resolución. La resolución de los EAir fue desde el 16,7% para los trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunológico, al 100% para la insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunológico. El 90,5% de los pacientes con trastornos tiroideos inmunorrelacionados requirieron terapia de reemplazo hormonal tiroidea. La artritis reumatoide de grado 3 provocó la suspensión permanente de avelumab.

La proporción de pacientes que suspendieron alguna dosis de avelumab fue casi el doble en los pacientes del estudio JAVELIN Bladder 100 en comparación con el conjunto de seguridad combinado (40,7% vs. 20,9%), sin embargo, el análisis ajustado por exposición mostró un ligero aumento (6,1 pacientes-mes y 5,0, respectivamente). La proporción de pacientes que suspendió el tratamiento fue bastante similar, 11,9% para el estudio JAVELIN Bladder 100 y 14,0% para el conjunto de seguridad combinado, mientras que el análisis ajustado por exposición muestra una menor suspensión del tratamiento con avelumab en el estudio JAVELIN Bladder 100 en comparación con el conjunto de seguridad combinado (1,3 frente a 2,9).

De los 344 pacientes tratados con avelumab+BSC en el estudio JAVELIN Bladder 100, 325 fueron evaluables para la detección de anticuerpos antifármaco (ADA). La incidencia de ADA inducida por el tratamiento fue del 19,1% en los pacientes que recibieron avelumab, un 13,2% presentaron una respuesta ADA persistente y un 5,8% una respuesta transitoria. Los EA en los pacientes con ADA positivo fueron similares a los que no tenían ADA (98,4% vs. 97,9%), aunque los EA de grado ≥ 3 (51,6% frente a 46,5%), EA graves (35,5% frente a 26,2%), EA que llevaron a suspender el tratamiento (17,7% frente a 10,6%) y las reacciones en el lugar de la inyección (27,4% frente a 20,2%) fueron numéricamente más altos en los pacientes con ADA positivos que en los pacientes sin ADA, respectivamente; sin embargo, esta comparación está limitada por la baja incidencia de inmunogenicidad presentada.

En general, el perfil de seguridad de avelumab en el estudio JAVELIN Bladder 100 es similar, independientemente del estado de expresión de PD-L1, al perfil de seguridad previamente conocido de avelumab en monoterapia.

DISCUSIÓN

Durante más de dos décadas, el único tratamiento que había demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con CU avanzado (CUa, localmente avanzado o metastásico) fueron las combinaciones basadas en cisplatino, con medianas de SG en torno a los 14 meses y tasa de SG a los cinco años del 5-15% (14). El tratamiento de referencia en primera línea en pacientes con CUa, candidatos para el tratamiento con quimioterapia basada en platino (1), consistía en la administración de entre 4 y 6 ciclos de quimioterapia con una fase de observación con el mejor tratamiento de soporte (BSC) hasta la progresión de la enfermedad ("watch and wait"), independientemente del tipo de respuesta o control de la enfermedad alcanzada durante el tratamiento con quimioterapia.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes con CUa no son candidatos al tratamiento con cisplatino (26). En los pacientes no aptos para cisplatino la recomendación más común es la administración de carboplatino y gemcitabina. En el caso de que se considere al paciente no apto para ningún tipo de platino, la administración en monoterapia de agentes como taxanos o gemcitabina puede ser una opción de tratamiento para estos pacientes. Atezolizumab (17) y pembrolizumab (18), están aprobados en CU localmente avanzado o metastásico en pacientes que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1, pero actualmente pembrolizumab no está financiado en esta indicación.

La mayoría de los pacientes experimentan progresión de la enfermedad dentro de los 9 meses posteriores al inicio del tratamiento

con quimioterapia (14). Los fármacos financiados y por tanto más utilizados en la práctica clínica tras la progresión a la quimioterapia basada en platino son atezolizumab y vinflunina en monoterapia, también se utilizan los taxanos en monoterapia o en combinación, pero no tienen indicación aprobada. También están autorizados pembrolizumab y nivolumab, pero no están financiados actualmente en esta indicación.

La terapia de mantenimiento en el CU tiene como objetivo prolongar la respuesta óptima de la enfermedad durante el mayor tiempo posible (aumentar el tiempo hasta la progresión), favorecer el control de los síntomas relacionados con la enfermedad, retrasar en lo posible la necesidad de introducir nuevas líneas de quimioterapia, mantener o mejorar la calidad de vida, así como prolongar la expectativa de vida.

Avelumab se ha autorizado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de primera línea del carcinoma urotelial avanzado sin progresión tras quimioterapia basada en platino.

La eficacia y seguridad se ha evaluado en el estudio JAVELIN Bladder 100 (21), es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado (1:1), abierto, controlado, en el que se comparó avelumab junto al mejor tratamiento de soporte respecto al mejor tratamiento de soporte solo, en pacientes que habían presentado RC, RP o EE a 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino. La variable primaria del ensayo fue la SG en la población total y en la población con tumores PD-L1 positivo. Algunas de las variables secundarias fueron: la SLP evaluada por BICR en la población total y en los pacientes con tumores que expresan PD-L1, la TRO, el tiempo hasta la respuesta, la duración de la respuesta y los PRO.

Avelumab aumentó la SG en la población total (n=700) con una diferencia de medianas de 7,5 meses (22,1 meses vs. 14,6 meses), HR=0,70; IC95% 0,564-0,862, y en los pacientes con tumores PD-L1 positivo (n=358) en los que no se había alcanzado la mediana de SG en el grupo de avelumab y fue de 17,5 meses en el grupo control, HR=0,60; IC95% 0,439-0,833.

Avelumab aumentó la SLP, con una diferencia de medianas en la población total de 1,7 meses (3,7 meses vs. 2 meses), HR=0,62; IC95% 0,519-0,751, y en los pacientes con tumores PD-L1 positivo con una diferencia de medianas de 3,6 meses (5,7 meses vs. 2,1 meses), HR=0,56; IC95% 0,431-0,728. La TRO (RC+RP) fue mayor en los pacientes tratados con avelumab+BSC en comparación con los pacientes asignados a BSC en la población total (9,7% vs. 1,4%), y en los pacientes con tumores PD-L1 positivo (13,8% vs. 1,2%).

Los resultados comunicados por los pacientes en los cuestionarios FB11S-18 y EQ-5D-5L para avelumab, no parecen ir en detrimento de la calidad de vida (24), sin embargo, los resultados deben interpretarse con precaución debido al diseño abierto del estudio. En cuanto al análisis de subgrupos, el beneficio de avelumab en la SG fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, con resultados más dudosos en los pacientes con tumores PD-L1 negativo, en los que el beneficio en el primer análisis intermedio preespecificado que se consideró el análisis final (Octubre 2019) parecía ser menor, con dudosa interacción respecto a los pacientes con tumores PD-L1 positivo (p=0,070) y dicha interacción no se confirma (p=0,157) en un análisis más maduro (Enero 2020). En estos pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1 (n=270), la mediana de SG a fecha de corte de datos de 19 de enero de 2020 fue de 18,9 meses con avelumab+BSC y de 13,4 meses con BSC, HR 0,83; IC 95%: 0,603-1,131, y la diferencia en la mediana de SLP fue de 1,1 mes (3 meses vs. 1,9 meses), HR= 0,63; IC 95%: 0,474-0,847. El número de pacientes con expresión desconocida fue muy pequeño, por lo que es difícil interpretar los resultados obtenidos en este subgrupo. En relación con la validez interna del ensayo clínico, el diseño abierto no sería adecuado por el elevado riesgo de sesgo; sin embargo, la evaluación radiológica por un comité central independiente, como se realizó en este ensayo, puede reducir el riesgo de sesgo de este

tipo de diseño. La aleatorización estratificada según la respuesta previa a la quimioterapia basada en platino y según el lugar de la metástasis se considera adecuada, sin embargo, llama la atención que uno de los objetivos primarios del ensayo fue evaluar la SG en la población con tumores PD-L1 positivo, y la determinación de la expresión PD-L1 en el tumor se realizó de forma prospectiva-retrospectiva, sin ser un factor de estratificación para la aleatorización, al no disponer de una determinación validada para este marcador.

Otra de las limitaciones del ensayo es que hubo posibles desviaciones importantes del protocolo en el 38,9% de los pacientes, estas se distribuyeron de manera bastante uniforme entre los grupos de tratamiento. Un 12,0% de los pacientes del grupo de avelumab y un 20,0% del grupo control no cumplieron los criterios de inclusión/exclusión, lo cual genera alguna incertidumbre, aunque se llevó a cabo un análisis de sensibilidad, con el que se obtuvieron resultados similares. La gran mayoría de estos pacientes fueron excluidos por cumplir con el criterio de exclusión de progresión de la enfermedad (PE) a la quimioterapia previa. En general, las características basales de los pacientes del ensayo fueron similares entre los dos brazos, pero en el grupo de avelumab hubo mayor porcentaje de pacientes con tumores PD-L1 positivo que en el grupo control (54% vs. 48,3%), y hay que tener en cuenta que estos tumores tienen mejor pronóstico y mayor respuesta al tratamiento con avelumab. En el grupo de avelumab hubo menor porcentaje de pacientes con expresión desconocida de PD-L1 (6,3% vs. 14%). Y aunque se trata de un estudio abierto, para evitar posibles sesgos la evaluación de las respuestas fue llevada a cabo por un comité de revisión radiológica independiente.

La población evaluada en el ensayo clínico se considera representativa a la de la práctica clínica, ya que son pacientes que están en respuesta completa, parcial o enfermedad estable tras la quimioterapia con 4-6 ciclos de gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino, que es el tratamiento de elección en primera línea de carcinoma urotelial avanzado en pacientes candidatos a platino, por lo que la indicación autorizada de avelumab en mantenimiento no contempla que en primera línea puedan administrarse otros tratamientos distintos a estos esquemas. El seguimiento activo como comparador también se considera adecuado, puesto que actualmente es el estándar hasta que los pacientes presentan progresión de la enfermedad. Los pacientes con ECOG 2 no están representados en el ensayo, ya que fue un criterio de exclusión.

La dosis evaluada en el ensayo fue 10 mg/kg cada 2 semanas y el régimen posológico finalmente propuesto es 800 mg cada 2 semanas, que es el mismo al autorizado en el resto de las indicaciones autorizadas con avelumab. Las comparaciones de exposición entre la dosis de 10 mg/kg y una dosis fija de 800 mg basada en simulaciones de modelos de farmacocinética poblacional son la justificación para el cambio de la posología a una dosis fija para el tratamiento de pacientes con CU. El balance beneficio-riesgo para la posología de dosis fija de 800 mg cada 2 semanas se considera sin cambios en comparación con la posología de 10 mg/kg cada 2 semanas, ya que el rango de exposición de dosis plana es comparable al rango de exposición de dosis basada en el peso.

La SG fue la variable principal del estudio y se considera la variable más apropiada, ya que es importante evaluar el impacto que el tratamiento de mantenimiento tiene en la supervivencia de pacientes sin progresión, y puede dar una aproximación para decidir si es preferible utilizar un inhibidor de PD-L1 durante la respuesta al tratamiento de primera línea o reservar esta opción para utilizarla en líneas posteriores. Para evaluar la SG es importante tener en cuenta los tratamientos posteriores que recibieron los pacientes del estudio tras la progresión, un 47,7% del grupo de avelumab y un 65,1% del grupo control habían recibido tratamiento antineoplásico posterior. La proporción de pacientes que recibió tratamiento posterior con un inhibidor de PD-L1 o PD-1 fue considerablemente mayor en los

pacientes que recibieron BSC como tratamiento de mantenimiento (43,7%), que en los pacientes que recibieron avelumab+BSC (6,3%). En los pacientes con tumores PD-L1 positivo, un 47,9% y un 5,3% del grupo control y de avelumab respectivamente recibieron tratamiento con un inhibidor de PD-L1 o PD-1. Los pacientes con tumores PD-L1 > 25% del grupo BSC, sólo el 47,9% recibieron tratamiento con inhibidor del PD-L1 o PD-1, lo que genera alguna incertidumbre para la práctica clínica, pues actualmente sería la terapia de elección tras progresión con una terapia basada en platinos (1), aunque la única opción financiada actualmente, atezolizumab, no ha demostrado beneficio en SG en segunda línea. La mediana de tratamientos recibidos después de la progresión fue de 3,0 en todos los estratos de PD-L1, media de 5,4 (DE 7,09) en los pacientes con tumores PD-L1 positivo y de 6,4 (DE 10,41) en los pacientes con tumores PD-L1 negativo. El análisis subrogado de SLP2 del tiempo hasta el final del tratamiento de la siguiente línea para todos los pacientes y en cada estrato PD-L1 no mostró un efecto perjudicial.

En cuanto a la relevancia clínica de los resultados obtenidos, el aumento en la SG alcanzado con avelumab con un HR=0,60 (IC95% 0,439-0,833) en los pacientes con tumores PD-L1 positivo se considera relevante clínicamente y supone un beneficio considerable en la práctica clínica. En la población total aleatorizada, el aumento de la mediana de 7,5 meses; HR=0,70; IC95% 0,564-0,862, también se considera relevante, sin embargo, la diferencia en meses parece estar sobreestimada ya que la mediana coincide con el punto de máxima divergencia de la curva Kaplan-Meier, pudiendo resultar en un beneficio clínico más reducido, la diferencia de medias estimada por AUC es de unos 4 meses. Y como ya se ha comentado, la población más representada en el grupo de avelumab fue la de pacientes con tumores PD-L1 positivo (54,4%).

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que el esquema terapéutico añadiendo avelumab en mantenimiento constituye un tratamiento no curativo para el cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico. Considerando el beneficio ya expuesto en SG, así como una mediana de SG entre 1 y 2 años con la terapia estándar, y que no se espera una mejora en calidad de vida ni se evitan reacciones adversas (se añaden algunas), el nivel estimado para avelumab en esta indicación sería de 4. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. La estimación obtenida en este caso se considera ajustada a la evaluación del fármaco.

Por el contrario, la diferencia de medianas de 1,7 meses en la SLP entre avelumab y el grupo control de la población total, HR=0,62 (IC 95% 0,519-0,751), y de 3,6 meses en la población con tumores PD-L1 positivo, HR=0,56 (IC 95% 0,431-0,728) que parece muy modesta, pero está infraestimada, ya que a partir de ese punto las curvas de Kaplan-Meier alcanzan una mayor divergencia, observándose un aumento de la SLP superior al que refleja esta diferencia. Para la interpretación de este resultado es importante tener en cuenta el HR alcanzado.

En el análisis de subgrupos preespecificados, como ya se ha comentado, hay dudosa interacción del beneficio de avelumab en la SG en los pacientes con tumores PD-L1 negativo respecto a los tumores PD-L1 positivo ($p=0,070$) en el primer análisis y que no se confirmó en el segundo ($p=0,157$), más maduro, ni tampoco se observó para la SLP (HR 0,63 [IC 95% 0,47-0,85]) (23). Esta posible interacción es plausible por el mecanismo de acción de avelumab, inhibidor de PD-L1. No hay otros estudios con avelumab en un contexto clínico similar que ayuden a interpretar estos resultados. Respecto a otras inmunoterapias con efecto sobre el eje PD-1/PD-L1, los datos preliminares de dos ensayos clínicos de fase 3, KEYNOTE-361 (27) e IMvigor130 (28) muestran una supervivencia reducida con

pembrolizumab y atezolizumab cuando se usan como primera línea de tratamiento en pacientes con CU con niveles bajos de PD-L1, por ello, se ha restringido su uso en primera línea a pacientes no candidatos a quimioterapia con platinos y cuyos tumores tengan una alta expresión de PD-L1 (17, 18), aunque es importante destacar que son pacientes que no han recibido quimioterapia previa, esto los diferencia de los pacientes del estudio JAVELIN Bladder 100. Es difícil interpretar los resultados de avelumab y decidir la aplicabilidad de este análisis de subgrupos en la práctica clínica, ya que pese a la plausibilidad biológica se parte de una interacción dudosa. Por tanto, aunque el estudio no aporte el mismo grado de certeza sobre la eficacia para pacientes cuyos tumores no expresan PD-L1, tampoco es posible asumir con fiabilidad suficiente que estos pacientes se beneficien menos o no se beneficien. Esto es más relevante si se tiene en cuenta que el papel de PD-L1 como factor predictor de respuesta al tratamiento con inmunoterapia ha sido muy inconsistente a lo largo de los grandes estudios randomizados con inmunoterapia en las distintas líneas de tratamiento (27, 28).

En cuanto al perfil de seguridad de avelumab en la indicación propuesta, prácticamente todos los pacientes tratados con avelumab notificaron reacciones adversas, aunque en consonancia con el perfil de seguridad ya conocido. En el estudio JAVELIN Bladder 100 (21) se notificaron EA en el 98,0% de los pacientes con avelumab+BSC vs. 77,7% de los pacientes con BSC, EA de grado ≥ 3 en el 47,4% vs. 25,2%, EA graves en el 27,9% vs. 20%, EAir en el 29,4% vs. 1,4%, EAir de grado ≥ 3 en el 7,0% vs. 0,3%, EA que llevaron a suspender el tratamiento del estudio en el 11,9% vs. 0% y muertes relacionadas con la toxicidad del estudio en el 0,6% vs. 0%, respectivamente. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes con avelumab fueron infección del tracto urinario (4,4%), anemia (3,8%), hematuria (1,7%), fatiga (1,7%) y dolor de espalda (1,2%). La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad. Teniendo en cuenta que la indicación de avelumab es en mantenimiento, el aumento de la tasa de muertes relacionadas con la toxicidad del tratamiento del estudio podría ser motivo de preocupación, sin embargo, el número absoluto de muertes que el investigador evaluó como relacionadas con el tratamiento del estudio fue bajo y los casos notificados muestran varios factores de confusión que no apoyan una relación clara con el tratamiento del estudio. No se notificaron nuevos problemas de seguridad para avelumab.

Con avelumab hubo mayor incidencia de EA de grado 3, EAir y EA graves siendo, además, la proporción de pacientes que suspendieron temporalmente el tratamiento con avelumab (40,7%) casi el doble en el estudio JAVELIN Bladder 100 en comparación con el conjunto de seguridad combinado (20,9%), aunque la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento con avelumab fue similar, 11,9% y 14,0%, respectivamente. El análisis de la tasa de incidencia ajustada por exposición por 100 pacientes-mes redujo estas diferencias (21).

En relación con otros tratamientos en esta indicación, pembrolizumab ha sido evaluado, aunque no está autorizado, como tratamiento de mantenimiento frente a placebo en un estudio de fase 2 (HCRN GU14-182) en pacientes con CU metastásico después del tratamiento de primera línea (29), 108 pacientes fueron aleatorizados a pembrolizumab (N=55) o BSC (N=53). La SLP fue significativamente más prolongada con pembrolizumab frente a BSC, 5,4 meses frente a 3,0 meses (HR 0,65; $p=0,039$). La mediana de SG fue de 22 meses con pembrolizumab y 18,7 meses con BSC, no estadísticamente significativa. Este estudio no estaba dimensionado para diferencias en SG y además permitió el entrecruzamiento del brazo de BSC a pembrolizumab tras la progresión. No hubo interacción significativa entre PD-L1 CPS ≥ 10 y el brazo de tratamiento para la SLP o la SG añadiendo inconsistencia de este marcador. La TRO fue del 23% con pembrolizumab y del 10% con

placebo. Los EA de grado 3-4 ocurrieron en el 59% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y el 38% de los pacientes que recibieron placebo (29).

En caso de progresión de la enfermedad tras el tratamiento con platino, las opciones actualmente autorizadas en Europa son vinflunina (alcaloide de la vinca de tercera generación) y los inhibidores de PD-L1 (atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab). En práctica clínica se está utilizando atezolizumab, única inmunoterapia actualmente financiada en este contexto. Vinflunina ha quedado relegada a pacientes que progresan a atezolizumab o que tienen alguna contraindicación para recibirlo. En aquellos pacientes en los que la progresión tras el tratamiento con platino se produce más allá de los 12 meses, el retratamiento con un esquema que incluya platino podría ser otra opción, aunque la evidencia disponible es escasa (1).

Atezolizumab en monoterapia en el tratamiento del CU localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa con platino, se evaluó en un ensayo clínico fase 3 (IMvigor211), comparado con quimioterapia, atezolizumab no cumplió el objetivo principal del estudio que era, dentro de un diseño jerárquico, demostrar primero un beneficio en SG en pacientes PD-L1 positivos (30). En este estudio, la SG no fue significativamente superior para atezolizumab frente a quimioterapia (mediana 11,1 meses vs 10,6; HR 0,87, IC95% 0,63-1,21; $p=0.41$) en este subgrupo de pacientes, lo cual condicionaba cualquier análisis posterior tanto en ITT como en otras poblaciones. No se observaron diferencias en la SLP y la TRO, si bien las respuestas fueron más duraderas con atezolizumab (21,7 meses vs. 7,4 meses) (30). Recientemente se han comunicado reacciones cutáneas graves incluyendo casos del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con atezolizumab (31).

Pembrolizumab se evaluó en un ensayo clínico fase 3 (KEYNOTE-045), aleatorizado, multicéntrico controlado con quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en el que se incluyeron 542 pacientes (32). En este ensayo las variables primarias de eficacia fueron la SG y la SLP. Pembrolizumab demostró superioridad frente a quimioterapia en términos de SG, con una mediana de SG de 10,3 meses vs. 7,4 meses con quimioterapia; HR 0,73 (IC 95% 0,59-0,91). Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos incluyendo los pacientes con metástasis viscerales y los diferentes niveles de expresión de PD-L1 (CPS <1, CPS ₁, CPS <10, y CPS 10), mostrando que con este marcador no es posible estratificar.

Los resultados de eficacia de nivolumab en pacientes con CU irreseccable o metastásico tras fallo a un tratamiento previo basado en platino, proceden de un ensayo clínico fase 1 (CheckMate 275) y de un ensayo fase 1/2 de soporte (CheckMate 032). El ensayo CheckMate 275 (33) fue un ensayo no controlado en el que se incluyeron un total de 270 pacientes, nivolumab mostró una TRO (variable primaria) del 19,6%, con un 2,3% de RC. Las respuestas fueron mejores en aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$, en los que el porcentaje de respondedores fue del 23,8% (4,1% RC) y 28,4% (4,9% RC) respectivamente. La actividad antitumoral de nivolumab se correlaciona con unas medianas de SG de 8,7 meses en la población total y de 11,3 meses en los pacientes con mayor expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ y $\geq 5\%$). La mediana de SLP alcanzada en la población global fue de 2 meses y de 3,5 meses y 3,7 meses en los grupos con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$, respectivamente.

Existen otros potenciales biomarcadores predictivos en CU, como la carga mutacional (Tumor Mutational Burden, TMB), la inestabilidad de microsatélites, firmas de expresión génica, los subtipos intrínsecos o la medida de los linfocitos infiltrantes tumorales (Tumor Infiltration Lymphocytes, TIL) (26). Dada la modesta tasa de respuesta de los fármacos inmunomoduladores en CU metastásico es necesario identificar biomarcadores predictivos de beneficio a estos tratamientos,

por lo que se debería seguir investigando en el futuro para poder valorar su posible utilidad (34). Pese a que el uso de avelumab en mantenimiento en primera línea tendría influencia en la estrategia de tratamiento para líneas posteriores e impediría el uso de inmunoterapia más adelante, la clara mejora en SG pese a que una fracción importante de pacientes del grupo control recibió inmunoterapia posterior muestra beneficio en mantenimiento en primera línea.

CONCLUSIÓN

Avelumab en monoterapia ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento de primera línea para pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no han progresado a la quimioterapia previa basada en platino.

Avelumab ha demostrado aumentar la mediana de la SG (variable primaria) en 7,5 meses en la población total (22,1 meses vs. 14,6 meses), HR 0,70; IC 95%: 0,564-0,862; $p=0,0008$, y en los pacientes con tumores PD-L1 positivo (NA vs. 17,5 meses), HR 0,60; IC 95%: 0,439-0,833; $p=0,0019$ (variables co-primarias), en el ensayo clínico JAVELIN Bladder 100, de fase 3, aleatorizado, abierto. La diferencia de medianas de 7,5 meses en la población total parece sobreestimar el beneficio.

El beneficio en la SG fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Si bien la certeza del beneficio es mayor para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1, el análisis de subgrupos no induce a asumir un resultado inferior para pacientes con expresión negativa teniendo en cuenta que los pacientes se clasificaron como PD-L1 positivo si se cumplía al menos uno de los siguientes 3 criterios: $\geq 25\%$ de las células tumorales PD-L1; o $\geq 25\%$ de las células inmunitarias PD-L1 si más del 1% del área tumoral contenía células inmunitarias (ICP > 1%) o el 100% de las células inmunitarias PD-L1 y no más del 1% del área tumoral (ICP = 1%) contenía células inmunitarias. El estado de PD-L1 se consideró negativo si no se cumplía ninguno de los criterios anteriores.

Los resultados de la SLP en todos los pacientes aleatorizados también alcanzaron la significación estadística, aunque la diferencia de medianas de avelumab respecto al grupo control fue de sólo 1,7 meses (3,7 vs. 2,0 meses; HR 0,62; IC 95%: 0,519-0,751, $p<0,0001$) y de 3,6 meses en los pacientes con tumores PD-L1 positivo (5,7 meses vs. 2,1 meses; HR 0,56; IC 95%: 0,431-0,728, $p<0,0001$). La TRO alcanzada con avelumab fue más alta en pacientes con expresión de PD-L1 positivo (13,8%) que en la población total aleatorizada (9,7%).

Algunas de las limitaciones del ensayo clínico fueron el diseño abierto, la determinación retrospectiva del nivel de expresión PD-L1 y la falta de estratificación de la aleatorización según este, las desviaciones del protocolo (38,7% de los pacientes), así como el mayor porcentaje de pacientes con PD-L1 positivo en el grupo de avelumab respecto al control (54% vs. 48,3%) y menor porcentaje con expresión PD-L1 desconocida (6,3% vs. 14%). No existen datos para pacientes con PS (ECOG) de 2 o superior.

En relación con el perfil de seguridad de avelumab, se notificaron EA en el 98,0% de los pacientes con avelumab+BSC, EA de grado ≥ 3 en el 47,4%, EA graves en el 27,9%, EAir en el 29,4%, EAir de grado ≥ 3 en el 7,0% y los EA que llevaron a suspender el tratamiento del estudio en el 11,9% de los pacientes. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron raras (0,6%). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes con avelumab fueron infección del tracto urinario (4,4%), anemia (3,8%), hematuria (1,7%), fatiga (1,7%) y dolor de espalda (1,2%).

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia, la validez de los datos disponibles y el perfil de seguridad, se considera que avelumab en monoterapia como tratamiento de mantenimiento del CUa es una opción terapéutica que puede aportar un beneficio relevante independientemente de la expresión de PD-L1. Si bien es cierto que en pacientes con tumores PD-L1 $\geq 25\%$ este beneficio es más importante. En el global de pacientes, incluyendo a pacientes con

tumores que expresan PD-L1 <25% o no lo expresan, el beneficio que se puede conseguir con avelumab en mantenimiento en términos de SG parece estar sobreestimado con la diferencia de medianas y resulta algo más reducido. En consecuencia, el grado de beneficio clínico respecto al seguimiento activo y tratamiento estándar tras la progresión a primera línea en pacientes sin expresión positiva de PD-L1 presenta una mayor incertidumbre.

Los pacientes candidatos al tratamiento con avelumab tienen que cumplir: haber recibido tratamiento previo (4-6 ciclos) de quimioterapia basada en platino (gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino), con respuesta o estabilización de la enfermedad tras la quimioterapia, con buen estado general (PS 0-1), sin contraindicaciones para inmunoterapia, que no hayan recibido previamente un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, y con una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. El tratamiento con avelumab se debe iniciar entre 4 y 10 semanas tras la quimioterapia con platino; y se debe mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se dispone de datos del uso secuencial de los anti-PD-L1, y en todos los ensayos fueron excluidos los pacientes con terapias previas anti-PD-1/PD-L1. La decisión de iniciar tratamiento con avelumab en esta indicación debe ser individualizada, valorando la mejor secuencia terapéutica para cada paciente. Se debe tener en cuenta que probablemente no se pueda iniciar terapia anti-PD-1/PD-L1 tras mantenimiento con avelumab al no haber estudios que respalden el uso secuencial.

No se dispone de datos en pacientes con ECOG ≥ 2 , así como en pacientes con metástasis cerebrales activas, inmunocomprometidos, o con enfermedades autoinmunes que reciben tratamiento inmunomodulador.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de BAVENCIO® (avelumab) en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de los pacientes adultos con tumores PD-L1 positivos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir quimioterapia basada en platino.

REFERENCIAS

1. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8. eUpdate-ESMO Bladder Cancer Treatment Recommendations, 16-Dec-2019 (acceso en: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations3>). eUpdate-ESMO Bladder Cancer Treatment Recommendations, 16-Jul-2020. (Acceso en: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>).
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Versión 3.2020. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf f. (Acceso enero 2021).
3. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17:10, 3173-3181. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>.
4. Globocan 2020. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. (Acceso enero 2021).
5. González del Alba, A., De Velasco, G., Lainez, N. et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 64-74 (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02001-x>.
6. Galceran J, Ameijide A, Carulla M. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
8. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Disponible en: <https://www.redecn.es>.
9. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017; 24(10):730-734.
10. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737-45.
11. Valencia Soto C, Flores Moreno S, Ventayol Bosch P. Pembrolizumab/atezolizumab en carcinoma urotelial localmente avanzado irsecable o metastásico en adultos tras terapia previa basada en platino o en pacientes no candidatos a cisplatino. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Informes/Hosp_abc.htm. También está disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>. (Acceso diciembre 2020).
12. Lazaro M, Gallardo E, Domenech M. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18:1197-205.
13. SEOM. Cáncer de vejiga. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?start=7>. (Acceso diciembre 2020).
14. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T. 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 (21):4602-8.
15. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-4.
 16. 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.
 17. Ficha Técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf. (Acceso enero 2021).
 18. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf. (Acceso enero 2021).
 19. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
 20. Ficha Técnica de Bavencio® (avelumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf.
 21. European Public Assessment Report de Bavencio® (avelumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004338/II/0018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 22. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:18_suppl, LBA1-LBA1.
 23. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.
 24. Powles T, Kopyltsov E, Su P-J, Parnis FX, Park SH, Yamamoto Y, et al. 745P-Patient-reported outcomes (PROs) from JAVELIN Bladder 100: avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC). *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4): S550-S550. Abstr2653. 10.1016/annonc/annonc274.
 25. 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.
 26. Rojo Todo F. Papel de los biomarcadores en cáncer urotelial. *Rev. Cáncer (Madrid)*. Vol. 33, Supl. 1, pp. 128-129, 2019.
 27. Alva A, CsÁszi T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab (P) combined with chemotherapy (C) vs C alone as first-line (1L) therapy for advanced urothelial carcinoma (UC): KEYNOTE-361. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S1155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2252>.
 28. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1547-57.
 29. Galsky MD, Pal SK, Mortazavi A, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC): HCRN GU14-182. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl); abstr 4504. meetinglibrary.asco.org/record/171841/abstract.
 30. European Public Assessment Report Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf.
 31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios Tecentriq® (atezolizumab): Riesgo de Reacciones adversas cutáneas graves. Madrid, 25 de marzo de 2021. Disponible en: enlace de la página web de la AEMPS: [Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](https://www.aemps.gob.es). (Acceso marzo 2021).
 32. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, Dang LH, Geynisman DM, Walling R, Alter RS, Kassir M, Wang J, Gupta S, Davis N, Picus J, Philips G, Quinn DI, Haines GK 3rd, Hahn NM, Zhao Q, Yu M, Pal SK. 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 Jun 1;38(16):1797-1806. doi: 10.1200/JCO.19.03091. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32271672; PMCID: PMC7255983.
 33. Informe EPAR de nivolumab en European Medicines Agency (Opdivo®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf.
 34. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2017 Mar [cited 2017 Dec 12];54:58-67. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737217300075>.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de oncología digestiva, renal y próstata.

Marta Lafuente

Gerencia de Atención Primaria de Toledo
Servicio de Salud de Castilla la Mancha

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Urología, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.