

# **Avelumab per al tractament de manteniment del carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic**

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

04 de Novembre de 2021

**/Salut**



**Generalitat  
de Catalunya**

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Anna Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Sandra Fontanals, Joan Carles Galceran, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Rosa Vidal
- Consultors experts: Xavier García del Muro (Servei d'Oncologia mèdica, Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet) i Jose Pablo Maroto (Servei d'Oncologia mèdica, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu)
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Montserrat Gasol, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro.
- Oficina tècnica de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Daniel Gay i Enric Lizano.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Avelumab per al tractament de manteniment del carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: avelumab, carcinoma urotelial, immunoteràpia, manteniment

**Alguns drets reservats**

©2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

**Edita:**

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	7
3.1. Mecanisme d'acció .....	7
3.2. Indicacions i data d'autorització .....	7
3.3. Posologia i forma d'administració .....	8
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques .....	8
4. Evidència disponible .....	9
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1. Assaigs clínics .....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	19
6.1. Esdeveniments adversos.....	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	20
6.3. Pla de gestió de riscos.....	23
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	24
8. Àrea econòmica .....	26
8.1. Cost del tractament.....	26
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats.....	26
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	28
Bibliografia.....	31

## 1. Punts clau

- Avelumab és un nou anticòs monoclonal dirigit contra el lligand de mort programada 1 (PD-L1), i bloqueja la interacció entre el lligand i els receptors de mort programada, i en conseqüència estimula la resposta immunitària enfront de les cèl·lules tumorals.
- Avelumab ha estat autoritzat en monoteràpia per al tractament de manteniment de primera línia en adults amb carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic sense progressió després de quimioteràpia amb platí.
- L'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat d'avelumab prové d'un assaig clínic fase III, aleatoritzat, obert, que compara l'ús d'avelumab en manteniment enfront del millor tractament de suport (assaig JAVELIN Bladder 100).
- Avelumab ha mostrat superioritat enfront del millor tractament de suport en termes de supervivència global, tant en la població global com en la població amb tumors que sobreexpressen PD-L1. De manera similar, avelumab ha mostrat major eficàcia en les variables secundàries en ambdues poblacions analitzades.
- L'anàlisi de subgrups no va mostrar diferències en les poblacions global i PD-L1 positiva. No es van observar diferències respecte al tractament previ amb cisplatí o carboplatí; ni respecte a la presència i localització de les metàstasis.
- Els resultats de qualitat de vida van ser similars entre el grup avelumab i el control, tant per a la població global com per als pacients PD-L1 positius.
- El perfil de seguretat d'avelumab és similar a altres inhibidors de PD-1 i PD-L1. Els esdeveniments adversos més freqüentment observats amb avelumab van ser símptomes de l'estat general (fatiga, astènia, hipoorèxia, dolor), de l'aparell urinari (infecció urinària, hematúria), i de l'aparell digestiu (diarrea, restrenyiment, nàusees, vòmits). Es requereix un seguiment estret de les reaccions adverses immunomediades i de les reaccions associades a la perfusió.
- Avelumab és el primer fàrmac aprovat en el tractament de manteniment del carcinoma urotelial, i no es disposa d'alternatives terapèutiques en aquesta indicació.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

El **carcinoma urotelial** (CU) del tracte urinari, conegut també com carcinoma de cèl·lules transicionals del tracte urinari, representa al voltant d'un 85-95% de tots els càncers del tracte urinari<sup>1</sup>. El terme urotelial fa referència a l'epiteli que recobreix les vies urinàries (uroteli o epiteli de transició), que comprenen la pelvis renal, els urèters, la bufeta i dos terços de la uretra. Més del 90% dels tumors del tracte urotelial s'originen a la bufeta urinària, mentre que el 8% correspon a tumors originats a la pelvis renal i el restant 2% en urèters i uretra<sup>2</sup>.

El CU és la novena causa de càncer al món. La incidència del càncer de bufeta és tres vegades major en homes que en dones, amb una mediana d'edat al diagnòstic de 70 anys<sup>3</sup>. És el cinquè tipus de càncer més freqüentment diagnosticat a Espanya, només després de mama, pròstata i colorectal (quart en homes, desè en dones). El 2020 es van diagnosticar a Espanya un total de 18.512 casos (un 80% en homes), dels quals van morir 5.585 diagnosticats<sup>4</sup>.

El principal factor de risc per desenvolupar CU és el tabac, i se li atribueixen el 50% dels casos. El segon factor de risc més important del CU és l'exposició ocupacional, incloent-hi exposició a carcinògens com amines aromàtiques i altres productes químics utilitzats en la indústria de la pintura, cautxú, alumini o de neteja en sec. Així mateix, els pacients tractats amb quimioteràpia, radioteràpia o ciclofosfamida presenten un major risc, entre altres<sup>3,5</sup>.

El símptoma inicial més freqüent és la hematúria asimptomàtica (80% dels pacients), o altres símptomes com disúria, pol·laciúria o urgència miccional<sup>1</sup>. La profunditat de la invasió de la capa muscular constitueix un dels principals factors pronòstics i determinants del tractament, permetent classificar la malaltia en tres categories, amb pronòstic i tractament diferent<sup>2,6</sup>.

- 1. Absència d'infiltració (estadi I):** el tractament està orientat a reduir les recurrències i prevenir la progressió de la malaltia. Un 75% dels nous casos es troben en aquesta categoria. Solen ser tumors friables amb tendència al sagnat, i a la recurrència local o progressió de la malaltia<sup>2</sup>.
- 2. Presència d'infiltració (estadi II):** l'objectiu terapèutic està orientat a determinar l'exèresi o conservació de la bufeta urinària sense afectar la supervivència, i determinar si la lesió primària pot requerir teràpia sistèmica en pacients d'alt risc de disseminació a distància<sup>2</sup>.
- 3. Malaltia localment avançada i metastàtica (estadi III-IV):** l'objectiu terapèutic consisteix a allargar la supervivència i mantenir la qualitat de vida<sup>2</sup>.

La majoria de pacients amb càncer de bufeta (51%) són diagnosticats en un estadi primerenc de la malaltia (carcinoma *in situ*) i un altre 34% en un estadi localitzat de la malaltia, que afecta capes musculars i greix. No obstant això, un 7% dels casos presenten afectació regional en el moment de la diagnosi i un 5% presenta metàstasi a distància<sup>7</sup>.

La supervivència del CU varia àmpliament segons l'estadi, amb una supervivència que varia del 85-97% (estadi I) al 22% (estadi IV)<sup>5,6</sup>. La mediana de supervivència en pacients amb malaltia avançada (estadis III i IV) és d'uns 14 mesos<sup>1</sup>. La malaltia avançada (estadis III o IV) s'associa amb un major deteriorament de la qualitat de vida, degut fonamentalment a la fatiga, dolor, freqüència urinària alterada i hematúria.

## 2.2. Tractament de la malaltia

El tractament d'elecció en pacients considerats aptes (*fit*) amb CU localment avançat o metastàtic inclou la quimioteràpia en combinació basada en **cisplatí**. Les combinacions CG (cisplatí i gemcitabina) i MVAC (metotrexat, vinblastina, adriamicina i cisplatí) són considerades opcions estàndard. Tot i això, es prefereix la combinació CG per presentar un perfil de seguretat millor<sup>2,6</sup>.

Tanmateix, un percentatge significatiu de pacients amb CU avançat (proper al 50%) es consideren no aptes (*unfit*) per a la quimioteràpia basada en cisplatí per la presència d'una funció renal alterada, per la presència de comorbiditats (cardiovasculars, neurològiques, auditives) o bé per un deteriorament de l'estat funcional. No hi ha un tractament estàndard clar per a aquests pacients, i el més habitual és el canvi de cisplatí per **carboplatí** en combinació amb gemcitabina, evitant així la toxicitat renal i millorant la tolerància si l'ECOG del pacient és bo<sup>2,6</sup>.

Tot i que la quimioteràpia basada en cisplatí produeix alts percentatges de resposta global (≈60%), la major part dels pacients presenten progressió de la malaltia, amb una mitjana d'interval lliure de tractament d'uns 3 mesos. Amb els diferents esquemes de quimioteràpia combinada, la mediana de supervivència lliure de progressió (SLP) no ha aconseguit superar els 9 mesos, i la mediana de supervivència global (SG) és d'uns 15 mesos, amb una supervivència als 5 anys entre un 5,5 i un 15%<sup>2,7</sup>.

Un cop finalitzada la primera línia de tractament (independentment de la resposta obtinguda), els pacients es mantenen en observació sense tractament actiu fins a la progressió de la malaltia. Aquesta estratègia, que s'ha mantingut pràcticament sense canvis en les últimes dues dècades, es relaciona amb un impacte negatiu en la qualitat de vida dels pacients<sup>2,7</sup>. Pel que fa a la seqüència terapèutica, s'ha demostrat que augmentar el nombre de cicles de quimioteràpia no millora significativament la supervivència. Per això, una de les estratègies que podrien ser beneficioses seria optimitzar el nombre de cicles de promoure estratègies cap a una teràpia de manteniment<sup>7,8</sup>.

Actualment es disposa de dades d'eficàcia d'altres agents immunoteràpics (pembrolizumab, nivolumab i atezolizumab), amb indicació aprovada per l'FDA i l'EMA (nivolumab i pembrolizumab tenen una decisió de finançament negativa a Espanya). La immunoteràpia ha demostrat eficàcia en recaiguda o tractament primari en pacients no aptes a teràpia amb cisplatí; no obstant, no es disposa de cap tractament de manteniment després de la resposta a quimioteràpia amb platí, i avelumab podria cobrir una necessitat terapèutica.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'avelumab <sup>9</sup>	
	Avelumab (Bavencio®)
Laboratori	Merck Europe B.V.
Presentacions	1 vial de 10 mL (20 mg/mL), concentrat per a solució per a perfusió.
Excipients de declaració obligatòria	Hidròxid de sodi (E-524).
Codi ATC	L01XC31. Altres agents antineoplàstics, anticossos monoclonals.
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA).
Condicions de dispensació	Hospitalària.
<i>Es recomana consultar la <a href="#">fitxa tècnica</a> per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.</i>	

#### 3.1. Mecanisme d'acció

**Avelumab** és un anticòs monoclonal humà de classe IgG1 (immunoglobulina G1) dirigit contra el lligand de mort programada 1 (PD-L1). Avelumab s'uneix a PD-L1 i bloqueja la interacció en aquest i els receptors de mort programada (PD-1) i B7.1, fet que elimina els efectes supressors de PD-L1 sobre els limfòcits T CD8+ citotòxics, amb la restauració de les respostes antitumorals dels limfòcits T. Avelumab també ha mostrat induir la lisi directa de les cèl·lules tumorals mediada per limfòcits *natural killer* mitjançant citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos<sup>9</sup>.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicacions i data d'autorització d'avelumab	
EMA / AEMPS <sup>9</sup>	FDA <sup>10</sup>
En monoteràpia per al tractament de pacients adults amb carcinoma de cèl·lules de Merkel metastàtic.	Pacients adults i pediàtrics > 12 anys amb carcinoma de cèl·lules de Merkel metastàtic. ¥
<b>En monoteràpia per al tractament de manteniment de primera línia de pacients adults amb carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic lliures de progressió després de rebre quimioteràpia amb platí (10/12/2020).</b>	Tractament de manteniment en pacients amb carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic que no han presentat progressió després de quimioteràpia basada en platí (juny 2020).
	En pacients amb carcinoma urotelial localment avançat o metastàtic que: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presenten progressió de la malaltia durant o després de quimioteràpia amb platí.</li> <li>- Presenten progressió de la malaltia en els 12 mesos posteriors al tractament neoadjuvant o adjuvant amb quimioteràpia amb platí. ¥</li> </ul>
En combinació amb axitinib per al tractament de primera línia de pacients adults amb carcinoma de cèl·lules renals avançat.	En combinació amb axitinib per al tractament de primera línia de pacients adults amb carcinoma de cèl·lules renals avançat.
<b>En negreta la indicació aprovada.</b>	
¥ Aquestes indicacions van ser aprovades via una aprovació accelerada d'acord amb les taxes de resposta i la durada de la resposta. L'aprovació continuada d'aquesta indicació pot dependre de la confirmació del benefici clínic en assaigs clínics posteriors.	

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'avelumab en monoteràpia és de 800 mg, administrats per via intravenosa durant 60 minuts, cada dues setmanes. El tractament s'ha de continuar fins a la progressió de la malaltia o fins a l'aparició de toxicitat inacceptable.

Els pacients han de rebre premedicació amb un antihistamínic i amb paracetamol abans de les primeres quatre perfusions d'avelumab. Si la quarta perfusió es completa sense reaccions associades a la perfusió, la premedicació s'administrarà segons criteri mèdic en les dosis següents.

No es recomana augmentar ni reduir la dosi. Pot ser necessari endarrerir o suspendre les dosis en funció de la seguretat i tolerabilitat individuals. Per a més informació, es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)<sup>9</sup>.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

<b>Taula 3. Utilització d'avelumab en poblacions especials<sup>9</sup></b>	
Edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en els pacients d'edat avançada ( $\geq 65$ anys).
Població pediàtrica	No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'avelumab en infants i adolescents menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar les dosis en pacients amb IR lleu o moderada. No es disposa de dades suficients per fer recomanacions en la posologia en els pacients amb IR greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar les dosis en pacients amb IH lleu. No es disposa de dades suficients per fer recomanacions en la posologia en els pacients amb IH moderada o greu.
Embaràs i lactància	No hi ha dades o són limitades relatives a l'ús d'avelumab en dones embarassades. No es recomana utilitzar avelumab durant l'embaràs si no és que la situació clínica de la pacient ho requereixi. Es desconeix si avelumab s'excreta en la llet materna. Es desaconsella la lactància com a mínim un mes després de l'última dosi.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

<b>Taula 4. Dades farmacocinètiques d'avelumab<sup>9</sup></b>	
Absorció	No s'aplica.
Distribució	El volum de distribució en estat estacionari és de 4,72 L, principalment per la circulació sistèmica i en menor grau per l'espai extracel·lular. Avelumab no s'uneix a les proteïnes plasmàtiques de forma específica.
Metabolisme	Avelumab es metabolitza principalment a través de vies catabòliques.
Eliminació	El valor de l'aclariment sistèmic total és de 0,59 L/dia. Les concentracions en l'estat estacionari es van assolir a les 4-6 setmanes (2-3 cicles). La semivida d'eliminació és de 6,1 dies.



#### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica el 31 de maig de 2020. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'avelumab prové d'un assaig clínic fase III (JAVELIN Bladder 100)<sup>11</sup>.

Estudi pivot:

- **JAVELIN Bladder 100** (NCT02603432)<sup>11</sup>: assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric i obert en pacients amb CU localment avançat o metastàtic sense progressió després d'un tractament de quimioteràpia de primera línia basat en platí.

No s'inclou l'assaig clínic JAVELIN Solid Tumor ja que es tracta d'un assaig fase I, obert i sense grup comparador que inclou pacients amb CU prèviament tractats i en progressió de la malaltia<sup>12</sup>.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis<sup>13</sup>.

#### 5. Avaluació de l'eficàcia

##### 5.1. Assaigs clínics

## Característiques principals dels assaigs

<b>Taula 5. Característiques de l'assaig JAVELIN Bladder 100<sup>11,13</sup></b>	
<b>Disseny</b>	Assaig clínic fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert.
<b>Nre. pacients</b>	700 pacients aleatoritzats.
<b>Criteris d'estratificació</b>	<p>Millor resposta a la quimioteràpia prèvia: resposta completa o resposta parcial vs. malaltia estable.</p> <p>Tipus de metastasi a l'inici de quimioteràpia (visceral vs. no visceral). Es definia metastasi visceral com aquella que afectava a pulmó, fetge, vagina, pròstata, úter, peritoneu, cor, pericardi, pleura, cervell, glàndula suprarenal o uroteli en localització diferent al tumor primari; i metastasi no visceral com aquella que afecta os, i hi inclou malaltia localment avançada.</p>
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pacients adults <math>\geq</math> 18 anys.</li> <li>-Diagnòstic histològic de CU, no reseccable, localment avançat o metastàtic (estadi IV TNM).</li> <li>-Quimioteràpia prèvia de primera línia amb gemcitabina + cisplatí i/o gemcitabina + carboplatí, amb un mínim de 4 cicles i un màxim de 6 cicles. No es permetien altres règims de quimioteràpia prèvia per a aquest assaig. L'aleatorització dins l'assaig havia d'ocórrer entre la 4a i 10a setmana després de l'últim cicle de quimioteràpia.</li> <li>-Malaltia mesurable previ a l'inici de quimioteràpia de primera línia (criteris RECIST 1.1).</li> <li>-Pacients amb resposta completa, resposta parcial o malaltia estable després de la quimioteràpia de primera línia (criteris RECIST 1.1).</li> <li>-ECOG 0-1.</li> <li>-Expectativa de vida de com a mínim de 3 mesos.</li> <li>-Adequada funció medul·lar, renal i hepàtica.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Malaltia progressiva durant o després de quimioteràpia de primera línia (RECIST 1.1).</li> <li>-Quimioteràpia prèvia neoadjuvant o adjuvant en els 12 mesos previs a l'aleatorització. Immunoteràpia prèvia amb IL-2, IFN-<math>\alpha</math>, anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD137, inhibidors de CTLA-4, o qualsevol fàrmac que estimuli la resposta immunitària via estimulació de limfòcits T.</li> <li>-Cirurgia major en l'últim mes o radioteràpia en les últimes 2 setmanes prèvia a l'aleatorització. Es permetia la radioteràpia pal·liativa en les 48 hores prèvies a l'aleatorització.</li> <li>-Metàstasis cerebrals conegudes i simptomàtiques que requereix tractament amb corticoides. Es permetia la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals tractades, neurològicament estables i sense tractament.</li> <li>-Toxicitat persistent grau <math>&gt;</math> 1 al tractament previ (NCI CTCAE v4.0). Es permetia alopecía i neuropatia sensitiva grau <math>\leq</math> 2, o altra toxicitat grau <math>\leq</math> 2 que no constitueixen un risc.</li> <li>-Diagnòstic de neoplàsia en els 5 anys previs a l'aleatorització (excepte neoplàsies de pell, <i>in situ</i> de mama o cèrvix o pròstata, tractades adequadament i lliures de malaltia).</li> <li>-Malaltia autoimmunitària activa (diabetis <i>mellitus</i> tipus 1, vitil·lig, psoriasi, hipertiroïdisme o hipotiroïdisme).</li> <li>-Malaltia cardiovascular significativa, infecció activa que requereix tractament sistèmic, ús d'immunosupressors en els 7 dies previs, infecció coneguda per VIH, VHB i VHC.</li> </ul>
<b>Durada</b>	La inclusió de pacients va iniciar-se l'11 de maig de 2016 i va finalitzar el 4 de juny de 2019.
<b>Grup intervenció</b>	Tractament de suport + avelumab 800 mg cada dues setmanes fins a la progressió tumoral, toxicitat inacceptable o mort. N = 350 pacients.
<b>Grup control</b>	Tractament de suport. N = 350 pacients.
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	SG en dos poblacions coprímaries. Anàlisi realitzada per intenció de tractar (ITT).
<b>Càlcul de mida mostral</b>	<p>Es va estimar aleatoritzar 668 pacients (un 50% amb tumors PD-L1 positius). L'error tipus I unilateral es va mantenir <math>&lt;</math> 0,025 amb un error alta de 0,015 per a l'anàlisi de SG (població general) i de 0,01 (tumors PD-L1 positius). Per a l'anàlisi principal, es va estimar que 425 morts aportarien una potència del 93% per detectar un risc relatiu de 0,7, amb un nivell de significació estadística unilateral de 0,015. Per a la població PD-L1 positiva, es va estimar que 219 morts aportarien una potència del 80% amb un risc relatiu de 0,6 amb un nivell de significació estadística unilateral de 0,01.</p> <p>Es va preveure una anàlisi intermèdia de SG després d'un 74% i 66,7% de morts en les poblacions global i PD-L1 positiva, respectivament. No obstant, els resultats de l'anàlisi es van considerar suficients en termes d'eficàcia i representen l'anàlisi final.</p>

La positivitat de PD-L1 es va definir si es complia un dels tres criteris següents:

1.  $\geq 25\%$  de les cèl·lules tumorals expressaven PD-L1.
2.  $\geq 25\%$  de les cèl·lules immunitàries expressaven PD-L1 si més de l'1% de l'àrea tumoral contenia cèl·lules immunitàries (ICP  $> 1\%$ ).
3. 100% de les cèl·lules immunitàries expressaven PD-L1 i no més de l'1% de l'àrea tumoral contenia cèl·lules immunitàries (ICP = 1%).

L'estat de PD-L1 es va considerar negatiu en cas de no complir cap dels tres criteris anteriors.

### Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables de l'assaig d'avelumab <sup>11,13</sup>		
Variable	Definició	Comentaris
<b>Variable principal</b>		
SG (població global i població PD-L1)	Es defineix com el temps des de la data d'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa.	Els pacients vius eren censurats a l'última data de contacte.
<b>Variables secundàries</b>		
SLP	Es defineix com el temps des de la data d'aleatorització fins a la data de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, qualsevol que ocorri primer.	L'avaluació radiològica es va realitzar periòdicament (cada 8 setmanes el primer any i cada 12 setmanes posteriorment) fins a l'aparició de progressió independentment del tractament posterior.
Millor resposta objectiva (MRO) i taxa de resposta objectiva (TRO)	Inclou els pacients amb resposta completa (RC) o resposta parcial (RP) segons els criteris RECIST v1.1, tenint en compte l'avaluació basal abans de l'aleatorització fins a la progressió.	Els pacients sense una avaluació radiològica adequada (basal o de seguiment) es van considerar com a no responsius.
Qualitat de vida	Es van recollir mensualment dades de qualitat de vida global, temps fins al deteriorament (qüestionari NCCN-FACT FBISI-18), estat de salut (EQ-5D-5L), símptomes urinaris, dades de funcionament.	

## Característiques dels pacients inclosos

<b>Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig JAVELIN Bladder 100<sup>11,13</sup></b>				
	<b>Població global</b>		<b>Població PD-L1 positiu</b>	
	<b>Avelumab (n=350)</b>	<b>Control (n=350)</b>	<b>Avelumab (n=189)</b>	<b>Control (n=169)</b>
<b>Edat anys</b> (mitjana, DE)	67,2 (9,5)	67,7 (9,2)	68,2 (9,8)	68,0 (9,7)
<b>Sexe</b> (n, %)				
Homes	266 (76,0)	275 (78,6)	145 (76,7)	129 (76,3)
Dones	84 (24,0)	75 (21,4)	44 (23,3)	40 (23,7)
<b>Localització tumor</b> (n, %)				
Tracte urinari superior	106 (30,3)	81 (23,1)	44 (23,3)	35 (20,7)
Tracte urinari inferior	244 (67,7)	269 (76,9)	145 (76,7)	134 (79,3)
<b>Localització metastasi</b> (n, %)				
Visceral	191 (54,6)	191 (54,6)	88 (46,6)	79 (46,7)
No visceral	159 (45,4)	159 (45,4)	101 (53,4)	90 (53,3)
<b>ECOG</b> (n, %)				
0	213 (60,9)	211 (60,3)	114 (60,3)	107 (63,3)
1	136 (38,9)	136 (38,9)	74 (39,2)	61 (36,1)
≥ 2	1 (0,2)	3 (0,8)	1 (0,5)	1 (0,6)
<b>Estat PD-L1</b> (n, %)				
Positiu	189 (54,0)	169 (48,3)	189 (100)	169 (100)
Negatiu	139 (39,7)	131 (37,4)	0	0
Desconegut	22 (6,3)	50 (14,3)	0	0
<b>QT prèvia</b> (n, %)				
Gemcitabina + cisplatí	183 (52,3)	206 (58,9)	101 (53,4)	98 (58,0)
Gemcitabina + carboplatí	147 (42,0)	122 (34,9)	74 (39,2)	54 (32,0)
Gemcitabina + cisplatí/carboplatí	20 (5,7)	20 (5,7)	14 (7,4)	18 (8,9)
Desconegut	0	2 (0,5)	0	2 (1,1)
<b>MRO a 1<sup>a</sup> línia de QT</b> (n, %)				
RC o RP	253 (72,3)	252 (72,0)	139 (73,5)	128 (75,7)
Malaltia estable	97 (27,7)	98 (28,0)	50 (26,5)	41 (24,3)

DE = desviació estàndard; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MRO = millor resposta objectiva; PD-L1 = lligand de mort programada 1; QT = quimioteràpia.

Es va planificar una primera anàlisi intermèdia després d'un 74% d'esdeveniments (morts) en la població global i un 66,7% en la població PD-L1 positiva. En el moment de l'anàlisi (octubre 2019), el 24,3% dels pacients del grup avelumab i el 7,4% del grup control continuaven rebent el tractament de l'estudi.

Les característiques basals dels pacients van ser similars en ambdues branques de tractament, tant en la població global com en la població PD-L1 positiva. La mediana de seguiment per SG va ser de més de 19 mesos en cada grup de tractament.

Quan es va realitzar l'anàlisi de l'estudi (octubre 2019), un 61,7% de pacients del braç control van rebre tractament antitumoral posterior (43,7% amb immunoteràpia), enfront del 42,3% del grup avelumab (un 6,3% amb immunoteràpia).

## Resultats de l'estudi<sup>11,13</sup>

L'anàlisi preespecificada (octubre 2019) de la variable principal en la població global va mostrar una millora estadísticament significativa d'avelumab enfront del tractament de suport en termes de SG (HR 0,69, IC 95% 0,556-0,863). La mediana de SG va ser de 21,4 mesos (IC 95% 18,9-26,1) en el grup avelumab i de 14,3 mesos (12,9-17,9) en el grup control. Així mateix, es va observar una millora estadísticament significativa de SG en el grup avelumab enfront del tractament de suport en la població PD-L1 positiva (HR 0,56, IC 95% 0,404-0,787).

Posteriorment, al gener de 2020 es va sol·licitar una actualització dels resultats de SG, que va confirmar la millora d'avelumab enfront del tractament de suport, tant en població general (HR 0,70, IC 95% 0,564-0,862) com en la població PD-L1 positiva (HR 0,60, IC 95% 0,439-0,833). Les figures 1 i 2 mostren les corbes de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SG per a les poblacions global i PD-L1 positiu, respectivament.

L'anàlisi exploratòria de SG de subgrups (gener 2020) per a pacients amb tumors PD-L1 negatius va mostrar una mediana de SG de 18,9 i 13,4 mesos en els grups avelumab i control, respectivament, amb una HR de 0,83 (IC 95% 0,603-1,131). De manera similar, l'anàlisi de SLP va ser de 3,0 mesos en el grup avelumab i 1,9 mesos en el grup control. En els tumors PD-L1 negatius es va observar una freqüència menor de respostes completes o parcials i major de malaltia estable, en comparació amb les copoblacions principals de l'assaig. El subgrup de pacients PD-L1 desconegut era de mida mostral petita i no es poden extreure conclusions amb les dades disponibles.

Figura 1. Corba de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SG en la població global (octubre 2019)

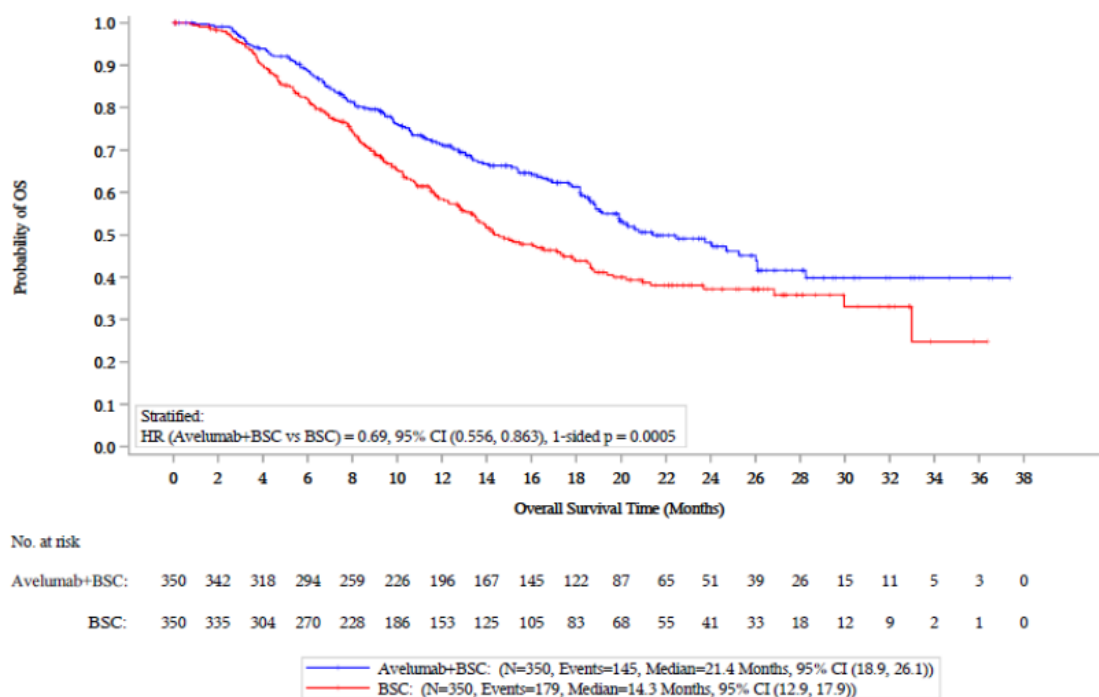
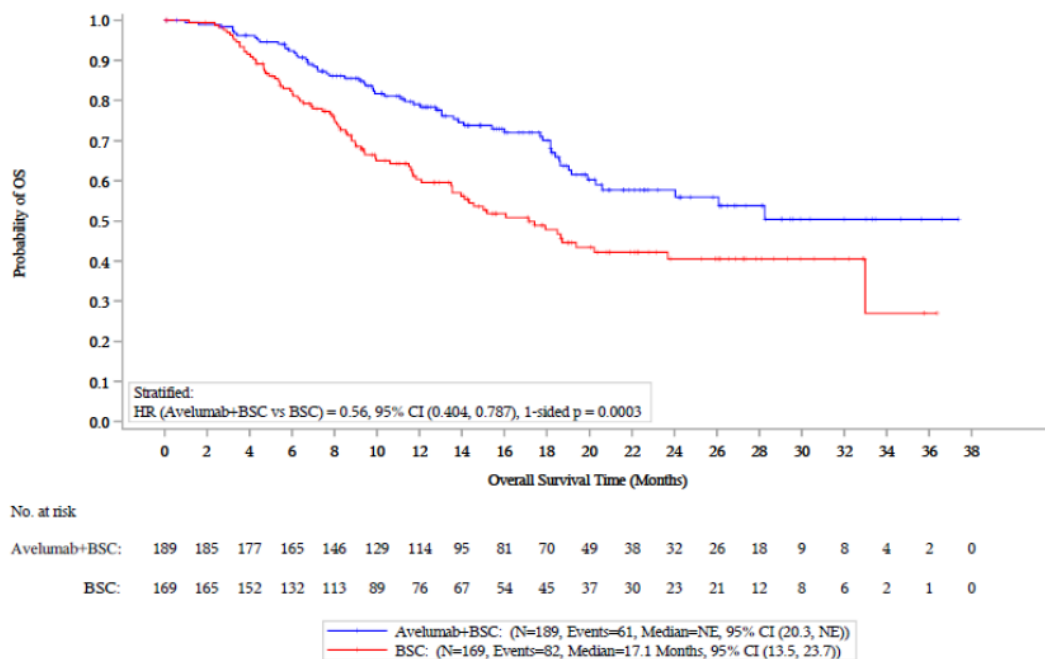


Figura 2. Corba de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SG en la població PD-L1 positiu (octubre 2019)



L'anàlisi de SLP en la població global va mostrar una millora estadísticament significativa d'avelumab enfront del tractament de suport (HR 0,62, IC 95% 0,519-0,751). La mediana de SLP va ser de 3,7 mesos (IC 95% 3,5-5,5) en el grup avelumab i de 2,0 mesos (IC 95% 1,9-2,7) en el grup tractament de suport. De forma similar, es va observar una millora estadísticament significativa de SLP en el grup avelumab enfront del tractament de suport en la població PD-L1 positiva (HR 0,56, IC 95% 0,431-0,728). Les figures 3 i 4 mostren les corbes de Kaplan-Meier en la població global (figura 3) i PD-L1 positiu i negatiu (figura 4).

Figura 3. Corba de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SLP en la població PD-L1 global (octubre 2019)

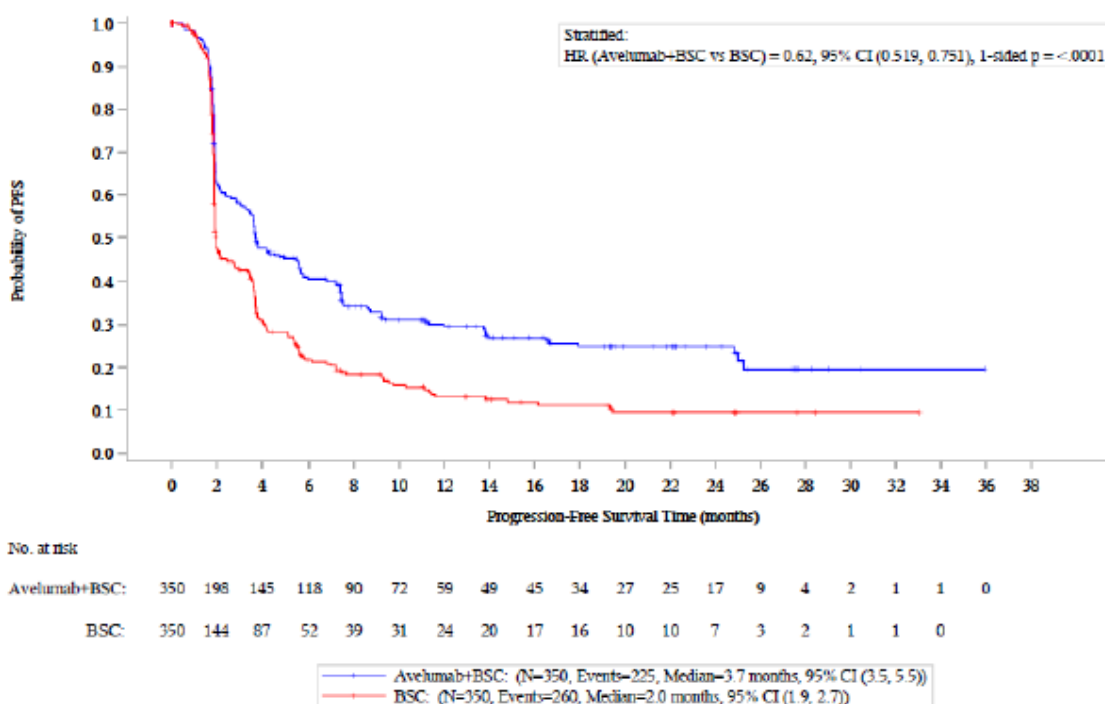
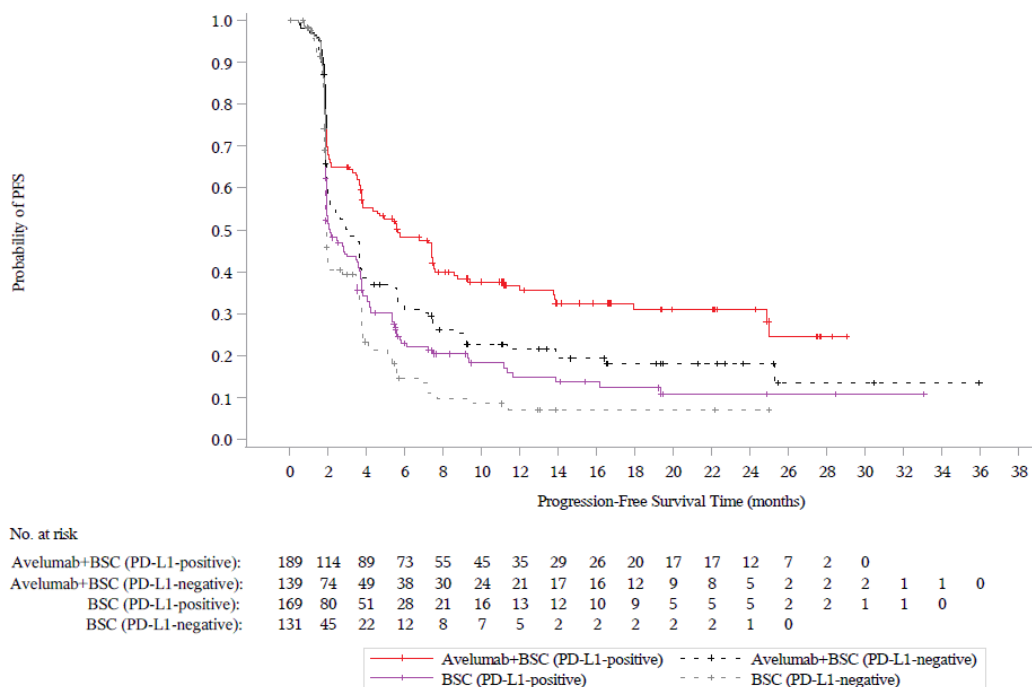


Figura 4. Corba de Kaplan-Meier en l'anàlisi de SL en les poblacions PD-L1 positiu i negatiu (octubre 2019)



Els resultats de qualitat de vida (formularis FB1SI-18 i EQ-5D-5L) van ser similars entre el grup avelumab i el control, tant per a la població global com per als pacients PD-L1 positius. Els resultats de la resta de variables secundàries de l'assaig van ser consistents al resultat obtingut en l'anàlisi principal. La taula 8 resumeix els resultats principals de l'assaig clínic.

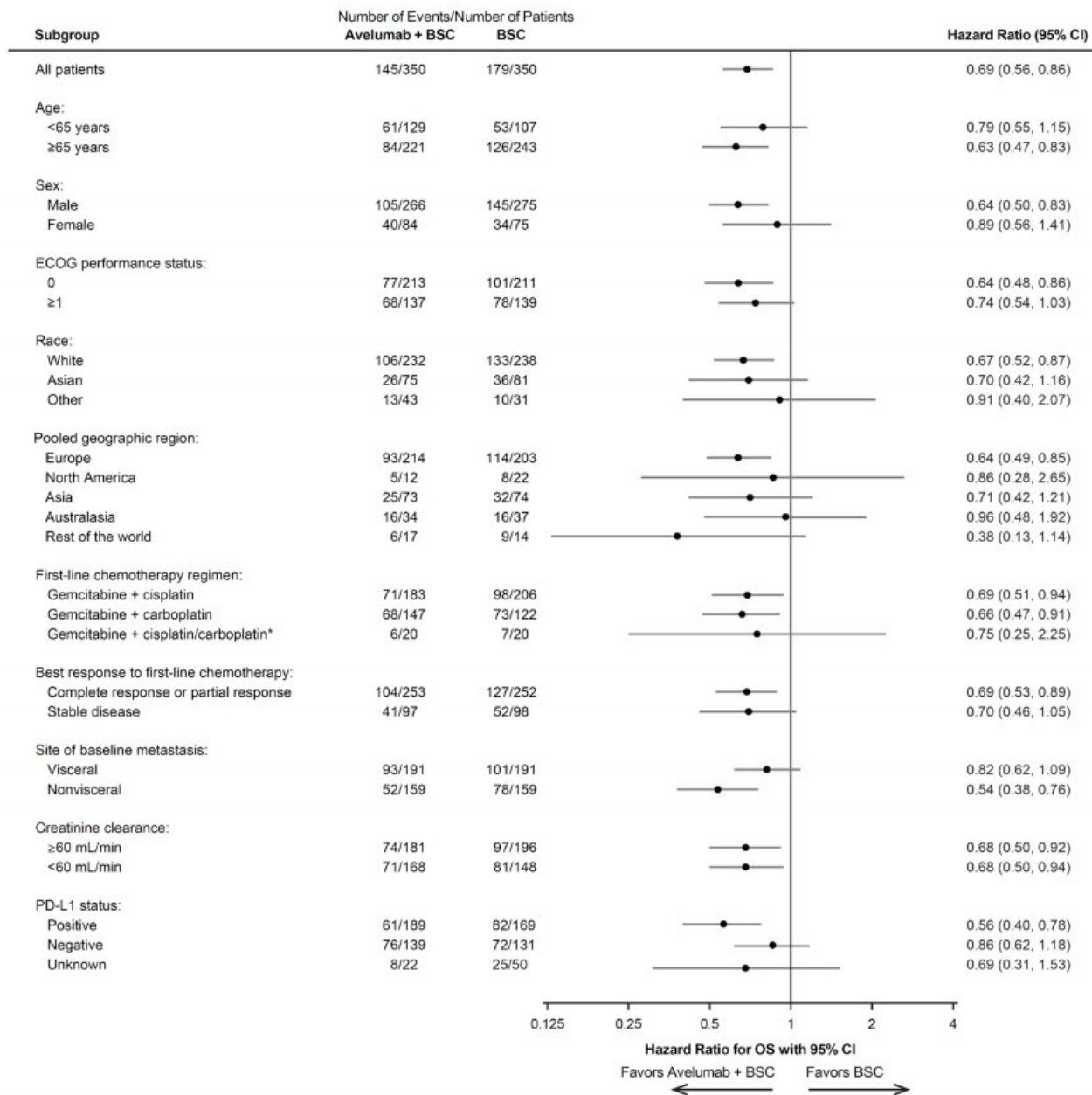
Taula 8. Resultats principals de l'assaig JAVELIN Bladder 100 (anàlisi octubre 2019) <sup>11,13</sup>						
	Població global		Població PD-L1 positiu		Població PD-L1 negatiu	
	Avelumab (n=350)	Control (n=350)	Avelumab (n=189)	Control (n=169)	Avelumab (n=139)	Control (n=131)
<b>Mediana SG (mesos)</b>	21,4	14,3	NA	17,1	18,9	13,4
<b>SG (HR, IC 95%)</b>	0,69 (0,556-0,863) p-valor unilateral = 0,0005		0,56 (0,404-0,787) p-valor unilateral = 0,0003		0,83 (0,603-1,131) no es disposa de p-valor	
<b>Taxa de supervivència [n, (%)]</b>						
6 mesos	294 (84,0)	270 (77,1)	165 (87,3)	132 (78,1)	112 (80,5)	103 (78,6)
12 mesos	196 (56,0)	153 (43,7)	114 (60,3)	76 (45,0)	78 (56,1)	60 (45,8)
18 mesos	122 (34,8)	83 (23,7)	70 (37,0)	45 (26,6)	54 (38,8)	33 (25,2)
24 mesos	51 (14,6)	41 (11,7)	32 (16,9)	23 (13,6)	25 (18,0)	16 (12,1)
30 mesos	15 (4,3)	12 (3,4)	9 (4,8)	8 (4,7)	7 (5,0)	5 (3,8)
<b>Mediana SLP (mesos)</b>	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
<b>SLP (HR, IC 95%)</b>	0,62 (0,519-0,751) p-valor unilateral = < 0,0001		0,56 (0,431-0,728) p-valor unilateral = < 0,0001		0,63 (0,474-0,847) no es disposa de p-valor	

Taula 8. Resultats principals de l'assaig JAVELIN Bladder 100 (anàlisi octubre 2019) <sup>11,13</sup>						
	Població global		Població PD-L1 positiu		Població PD-L1 negatiu	
	Avelumab (n=350)	Control (n=350)	Avelumab (n=189)	Control (n=169)	Avelumab (n=139)	Control (n=131)
<b>MRO</b> (n, %)						
RC	21 (6,0)	3 (0,9)	18 (9,5)	1 (0,6)	3 (2,2)	1 (0,8)
RP	13 (3,7)	2 (0,6)	8 (4,2)	1 (0,6)	5 (3,6)	0
Malaltia estable	44 (12,6)	46 (13,1)	19 (10,1)	23 (13,6)	24 (17,3)	14 (10,7)
No RC / No PM	66 (18,9)	45 (12,9)	38 (20,1)	22 (13,0)	24 (17,3)	19 (14,5)
PM	130 (37,1)	169 (48,3)	59 (31,2)	82 (48,5)	62 (44,6)	66 (50,4)
No avaluable	76 (21,7)	85 (24,3)	47 (24,9)	40 (23,7)	21 (15,1)	31 (23,7)
<b>TRO</b> (RC+RP; n, %)	34 (9,7)	5 (1,4)	26 (13,8)	2 (1,2)	8 (5,8)	1 (0,8)
DE = desviació estàndard; HR = quocient de riscos instantanis ( <i>hazard ratio</i> ); IC = interval de confiança; MRO = millor resposta objectiva; PD-L1 = lligand de mort programada 1; PM = progressió de la malaltia; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; QT = quimioteràpia.						
Els resultats de SG i SLP de les poblacions global i PD-L1 positiu, i de SLP en la població PD-L1 negatiu provenen de l'anàlisi de l'octubre de 2019. Els resultats de SG inclosos a la taula de la població PD-L1 negatiu provenen de l'anàlisi de gener de 2020						

L'anàlisi de SG de subgrups en les poblacions global i PD-L1 positiva no mostra cap efecte perjudicial en cap subgrup de mida mostral suficient. Respecte a la quimioteràpia prèvia, no es van observar diferències respecte al tractament amb cisplatí o carboplatí; i respecte a la presència de metàstasis, es van observar resultats estadísticament superiors en metàstasis no visceral, i estadísticament inferiors en pacients amb metàstasis pulmonars i/o hepàtiques.



Figura 5. Anàlisi de subgrups de l'assaig JAVELIN Bladder 100 en la població global (octubre 2019)



## 6. Avaluació de la seguretat<sup>11,13</sup>

### 6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'avelumab ha estat avaluada en 1.738 pacients en tres assaigs clínics (dos en CU i un en carcinoma de cèl·lules de Merkel). En l'informe s'exposen les dades de seguretat de l'assaig clínic pivot JAVELIN, que provenen de 689 pacients de l'assaig JAVELIN Bladder 100 (344 en el grup avelumab i 345 en el grup control).

Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica d'avelumab com a molt freqüents ( $\geq 1/10$ ) i freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) són anèmia, limfopènia, trombocitopènia, hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, hipoorèxia, hiponatrèmia, cefalea, mareig, neuropatia perifèrica, hipertensió arterial, tos, dispnea, pneumonitis, nàusees, diarrea, restrenyiment, vòmits, dolor abdominal, boca seca, pruija, erupció cutània, pell seca, erupció maculopapular, artromiàlgies, fatiga, pirèxia, edema perifèric, pèrdua de pes, elevació de creatinina, FA, GGT, amilasa i lipasa, i reaccions associades a la perfusió.

La mediana de durada de tractament de l'assaig va ser de 25,3 setmanes en el grup avelumab i de 13,1 setmanes en el grup control. La mediana d'administracions d'avelumab va ser d'11, amb un rang molt ampli entre 1 i 80 administracions.

Un 98% dels pacients del grup avelumab va presentar un EA de qualsevol tipus, enfront del 77,7% del grup control; de forma similar, es va observar una incidència major de EA grau  $\geq 3$  en el grup avelumab enfront de control (47,4% i 25,2%, respectivament). Es van observar pocs casos de reducció de dosi (n = 11, 3,2%), ja que el disseny de l'assaig clínic no ho permetia. No obstant, 158 pacients (45,9%) van presentar endarreriments en l'administració de la dosi següent > de 3 dies, i un 130 (37,8%) van presentar endarreriments  $\geq 7$  dies. Finalment, 32 pacients (9,3%) van requerir una disminució de la velocitat de perfusió, la majoria (22, 6,4%) en  $\geq 4$  ocasions; i 16 pacients (4,7%) van requerir interrompre una o dues infusions.

Es van notificar 144 (41,9%) morts en el grup avelumab i 176 (51%) morts en el grup control, i la progressió de la malaltia va ser la principal causa de mort (133 [38,5%] i 157 [45,5%], respectivament). La taula 9 resumeix la freqüència dels EA observats durant l'assaig clínic pivot.

Taula 9. Resultats principals de l'assaig JAVELIN Bladder 100 <sup>11,13</sup>		
N (%) pacients	Població global	
	Avelumab (n = 344)	Control (n = 345)
Qualsevol EA	337 (98,0)	268 (77,7)
EA grau $\geq 3$	163 (47,4)	87 (25,2)
EA greus	96 (27,9)	69 (20,0)
EA d'origen immunitari	101 (29,4)	5 (1,4)
Reaccions associades a la perfusió	74 (21,5)	0
Interrupció per EA	140 (40,7)	0
Discontinució per EA	41 (11,9)	0
EA mortals	4 (1,2)	24 (7,0)

Tant qualsevol EA com els EA grau  $\geq 3$  van ser més freqüents en el grup avelumab enfront del grup

control. Els EA més freqüentment notificats en el grup avelumab van ser símptomes de l'estat general (fatiga, astènia, hipoorèxia, dolor), de l'aparell urinari (infecció urinària, hematúria), de l'aparell digestiu (diarrea, restrenyiment, nàusees, vòmits). La taula 10 resumeix els EA més freqüentment notificats.

<b>Taula 10. Resultats principals de l'assaig JAVELIN Bladder 100 (EA més freqüents <math>\geq 10\%</math> o EA grau <math>\geq 3</math> en <math>\geq 5\%</math>, en qualsevol grup)<sup>11,13</sup></b>				
N (%) pacients	Població global			
	Avelumab (n = 344)		Control (n = 345)	
	Qualsevol EA	EA grau $\geq 3$	Qualsevol EA	EA grau $\geq 3$
Fatiga	61 (17,7)	6 (1,7)	24 (7,0)	2 (0,6)
Pruïja	59 (17,2)	1 (0,3)	6 (1,7)	0
Infecció urinària	59 (17,2)	15 (4,4)	36 (10,4)	9 (2,6)
Diarrea	57 (16,6)	2 (0,6)	17 (4,9)	1 (0,3)
Artràlgia	56 (16,3)	2 (0,6)	19 (5,5)	0
Astènia	56 (16,3)	0	19 (5,5)	4 (1,2)
Restrenyiment	56 (16,3)	2 (0,6)	31 (9,0)	0
Lumbàlgia	55 (16,0)	4 (1,2)	34 (9,9)	8 (2,3)
Nàusees	54 (15,7)	1 (0,3)	22 (6,4)	2 (0,6)
Pirèxia	51 (14,8)	1 (0,3)	12 (3,5)	0
Hipoorèxia	47 (13,7)	1 (0,3)	23 (6,7)	2 (0,6)
Tos	44 (12,8)	1 (0,3)	16 (4,6)	0
Vòmits	43 (12,5)	4 (1,2)	12 (3,5)	2 (0,6)
Hipotiroidisme	40 (11,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Erupció cutània	40 (11,6)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
Anèmia	39 (11,3)	13 (3,8)	23 (6,7)	10 (2,9)
Hematúria	36 (10,5)	6 (1,7)	37 (10,7)	5 (1,4)
Reacció associada a la perfusió	35 (10,2)	3 (0,9)	0	0
Dolor abdominal	31 (9,0)	2 (0,6)	25 (7,2)	7 (2,0)
Miàlgies	29 (8,4)	0	10 (2,9)	0
Augment de lipasa	17 (4,9)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Progressió de la malaltia	3 (0,9)	3 (0,9)	16 (4,6)	16 (4,6)

Els EA associats a mecanismes immunològics de qualsevol grau van ocórrer en 101 pacients (29,4%), i va ser grau  $\geq 3$  en 24 pacients (7,0%). Els EA d'origen immunològic amb una incidència  $> 1\%$  en el grup avelumab van ser trastorns tiroïdals (42; 12,2%), erupció cutània (35; 10,2%), altres (9; 2,6%), pneumonitis (7; 2,0%), nefritis (6; 1,7%), colitis (5; 1,5%) i hepatitis (5; 1,5%).

Es van notificar 4 casos de EA mortals en el grup avelumab. Dos d'aquests casos van considerar-se relacionats amb avelumab, i corresponen a:

- Un pacient va presentar una sèpsia després d'una infecció urinària i una possible infecció d'un catèter venós central després de rebre 11 infusions d'avelumab.
- Un pacient va presentar un ictus isquèmic 100 dies després de rebre una sola dosi d'avelumab, i va presentar progressió de la malaltia amb EA afegits en forma de trombosi venosa profunda, tromboembolisme pulmonar i infart agut de miocardi.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les

contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### **Contraindicacions<sup>9</sup>:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### **Precaucions<sup>9</sup>:**

#### Reaccions associades a la perfusió:

S'han notificat en pacients tractats amb avelumab, que poden ser greus. S'ha de monitorar els pacients per a la cerca de signes i símptomes, com poden ser pirèxia, calfreds, rubor, hipotensió, dispnea, sibilàncies, dolor d'esquena, dolor abdominal i urticària.

- Grau 3-4: s'ha d'aturar la perfusió i suspendre permanentment el tractament amb avelumab.
- Grau 1: disminuir la velocitat de perfusió un 50%.
- Grau 2: interrompre temporalment la perfusió fins a la recuperació a grau 1 o desaparició, i reiniciar la perfusió a una velocitat de perfusió un 50% inferior.
- Reaparició grau 1-2: el pacient pot seguir rebent avelumab sota estret monitoratge, després de la pertinent modificació de la velocitat de perfusió i la premedicació amb paracetamol i antihistamínic.

#### RA d'origen immunitari:

La majoria de RA d'origen immunitari amb avelumab van ser reversibles i es van controlar amb la interrupció temporal o permanent d'avelumab, tractament amb corticoides i/o tractament de suport. En cas de sospita de RA d'origen immunitari, s'ha de dur a terme una adequada avaluació per confirmar-ne l'etiologia o excloure'n altres causes. En funció de la gravetat (grau  $\geq 2$ ), s'ha d'iniciar tractament amb corticoides i ajornar l'administració d'avelumab segons les recomanacions de la fitxa tècnica. Es recomana iniciar una pauta de disminució progressiva de com a mínim un mes de durada després de produir-se una millora. En cas de RA no controlades amb corticoides, es pot considerar l'ús d'altres immunosupressors sistèmics.

- Pneumonitis d'origen immunitari: s'han produït casos de pneumonitis d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab, un d'ells mortal. S'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes de pneumonitis d'origen immunitari i descartar altres causes. Les sospites de pneumonitis s'han de confirmar amb proves radiològiques. En cas d'esdeveniments grau  $\geq 2$ , s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. L'administració d'avelumab s'ha d'ajornar en pneumonitis grau 2 fins a la resolució, i suspendre permanentment en cas de pneumonitis grau 3 o 4, o grau 2 recurrent.
- Hepatitis d'origen immunitari: s'han produït casos d'hepatitis d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab, dos d'ells mortals. S'ha de monitorar els pacients en busca de canvis en la funció hepàtica, de signes i símptomes d'hepatitis d'origen immunitari i descartar altres causes.

En cas d'esdeveniments grau  $\geq 2$ , s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. L'administració d'avelumab s'ha d'ajornar en hepatitis grau 2 fins a la resolució, i suspendre permanentment en cas d'hepatitis grau 3 o 4.

- Colitis d'origen immunitari: s'han produït casos de colitis d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab. S'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes de colitis d'origen immunitari i descartar altres causes. En cas d'esdeveniments grau  $\geq 2$ , s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. L'administració d'avelumab s'ha d'ajornar en hepatitis grau 2 i 3 fins a la resolució, i suspendre permanentment en cas d'hepatitis grau 4 o grau 3 recurrent.
- Pancreatitis d'origen immunitari: s'han produït casos de pancreatitis d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab, dos d'ells mortals en pacients tractats amb la combinació avelumab + axitinib. S'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes de pancreatitis d'origen immunitari. En pacients que presentin símptomes, s'ha de realitzar una interconsulta a gastroenterologia i proves complementàries analítiques i d'imatge per a garantir l'inici de les mesures oportunes de manera precoç. En cas de pancreatitis d'origen immunitari s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. L'administració s'ha d'ajornar en cas de sospita de pancreatitis d'origen immunitari i s'ha de suspendre permanentment si es confirma.
- Miocarditis d'origen immunitari: s'han produït casos de pancreatitis d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab, dos d'ells mortals en pacients tractats amb la combinació avelumab + axitinib. S'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes de miocarditis d'origen immunitari. En pacients que presentin símptomes, s'ha de realitzar una interconsulta a cardiologia i proves complementàries per garantir l'inici de les mesures oportunes de manera precoç. En cas de miocarditis d'origen immunitari s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. Si no es produeix una millora en les primeres 24 hores, cal valorar la possibilitat d'iniciar tractament immunosupressor addicional (micofenolat, infliximab, immunoglobulina antitimocítica). L'administració s'ha d'ajornar en cas de sospita de miocarditis d'origen immunitari i s'ha de suspendre permanentment si es confirma.
- Endocrinopaties d'origen immunitari: s'han notificat trastorns tiroïdals, insuficiència suprarenal i diabetis *mellitus* tipus 1 d'origen immunitari en pacients tractats amb avelumab. S'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes clínics d'endocrinopaties. L'administració d'avelumab s'ha d'ajornar en cas d'endocrinopaties grau 3 o 4 fins a la seva resolució.
  - *Hipotiroïdisme – hipertiroïdisme*: es poden produir trastorns tiroïdals en qualsevol moment durant el tractament. S'ha de monitorar els pacients en la cerca de canvis en la funció tiroïdal (a l'inici i durant el tractament, i en funció de les troballes clíniques), i de signes i símptomes. L'hipotiroïdisme ha de controlar-se amb tractament substitutiu, i l'hipertiroïdisme amb fàrmacs antitiroïdals, segons calgui. L'administració s'ha d'ajornar en cas de toxicitat grau 3 o 4.
  - *Insuficiència suprarenal*: s'ha de monitorar els pacients en busca de signes i símptomes d'insuficiència suprarenal
  - *Diabetis mellitus tipus 1*: avelumab pot causar diabetis *mellitus* tipus 1, inclosa la cetoacidosi diabètica. S'ha de monitorar els pacients en busca d'hiperglucèmia o altres signes i símptomes de diabetis, i iniciar tractament amb insulina en cas

de diagnosticar-la. S'ha d'ajornar el tractament amb avelumab i administrar hipoglucemiants als pacients amb hiperglucèmia grau  $\geq 3$ , i es pot reiniciar quan s'assoleixi el control metabòlic amb el tractament substitutiu amb insulina.

- **Nefritis i disfunció renal d'origen immunitari:** avelumab pot causar nefritis d'origen immunitari. S'ha de monitorar els pacients en busca de nivells elevats de creatinina sèrica abans del tractament i periòdicament durant d'aquest. En cas de nefritis grau  $\geq 2$  s'ha d'iniciar tractament corticoide, seguit d'una pauta de disminució progressiva. L'administració d'avelumab s'ha d'ajornar en cas de nefritis grau 2-3 fins a la resolució o grau 1, i suspendre permanentment en cas de nefritis grau 4.
- **Altres reaccions adverses d'origen immunitari:** s'han notificat altres reaccions d'origen immunitari clínicament importants en menys de l'1% dels pacients: miositis, hipopituïtarisme, uveïtis, miastènia gravis, síndrome miastènica i síndrome de Guillain-Barré. En cas de sospites de reaccions adverses d'origen immunitari, s'ha de garantir una adequada avaluació per confirmar-ne l'etiologia o descartar altres causes. En funció de la gravetat, s'ha d'ajornar el tractament amb avelumab i s'ha d'iniciar el tractament amb corticoides. El tractament amb avelumab s'ha de reiniciar quan la reacció adversa sigui de grau 1 o inferior després de la pauta de disminució progressiva de corticoides, i s'ha de suspendre quan la reacció sigui de grau 4 o reparació de la reacció grau 3.

### Interaccions<sup>9</sup>:

No s'han realitzat estudis d'interaccions amb avelumab. Avelumab es metabolitza principalment a través de vies catabòliques, per la qual cosa no es preveu que tingui interaccions farmacocinètiques amb altres medicaments.

### 6.3. Pla de gestió de riscos<sup>13</sup>

<b>Taula 11. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos d'avelumab<sup>13</sup></b>	
<b>Riscos identificats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumonitis d'origen immunitari.</li> <li>- Hepatitis d'origen immunitari.</li> <li>- Colitis d'origen immunitari.</li> <li>- Pancreatitis d'origen immunitari.</li> <li>- Miocarditis d'origen immunitari.</li> <li>- Endocrinopaties d'origen immunitari.</li> <li>- Nefritis d'origen immunitari.</li> <li>- Altres reaccions adverses d'origen immunitari.</li> <li>- Reaccions associades a la perfusió (grau <math>\geq 3</math>).</li> </ul>
<b>Riscos potencials</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altres reaccions adverses d'origen immunitari (encefalitis).</li> <li>- Reaccions cutànies greus.</li> <li>- Immunogenicitat.</li> <li>- Toxicitat embriofetal.</li> </ul>
<b>Manca d'informació</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguretat en pacients amb malalties autoimmunes.</li> <li>- Seguretat en pacients amb infecció per VIH, VHB i VHC.</li> <li>- Seguretat en pacients amb trasplantament d'òrgan.</li> <li>- Tractament de llarga durada.</li> <li>- Seguretat i eficàcia en pacients immunodeprimits.</li> </ul>
<b>Activitats proposades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activitats de farmacovigilància rutinària.</li> </ul>

**Taula 11. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos d'avelumab<sup>13</sup>**

	- Monitoratge i caracterització de les reaccions adverses immunomediades, de les reaccions associades a la perfusió, de l'aparició d'anticossos antifàrmac i de seguretat a llarg termini en pacients exposats a avelumab en els assaigs clínics en marxa.
--	--

Es recomana consultar l'EPAR per obtenir més informació sobre el Pla de gestió de riscos, que inclou, a més del problemes de seguretat, el Pla de farmacovigilància i les mesures de minimització de riscos.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

### Disseny i comparador:

L'assaig JAVELIN Bladder 100 és un assaig clínic fase III, aleatoritzat i obert en pacients amb CU localment avançat o metastàtic, comparat amb el millor tractament de suport. Es considera que tant el disseny com el comparador són adequats, donada la manca actual de tractament de manteniment d'elecció.

### Variables i tipus d'anàlisi:

La SG es considera un objectiu primari adequat per demostrar el benefici clínic en el context d'un tractament de manteniment després d'una primera línia de quimioteràpia amb platí, amb l'objectiu d'allargar la supervivència d'aquests pacients. Els objectius secundaris també es consideren adequats per ser rellevants en el context de la població en estudi.

### Característiques de la població:

Els grups de l'estudi JAVELIN Bladder 100 van estar ben balancejats respecte a les característiques basals dels pacients. La població inclosa mostra un predomini masculí, amb una edat mitjana de 70 anys i amb un tractament de primera línia basat en cisplatí + gemcitabina o carboplatí + gemcitabina.

### Rellevància clínica dels resultats:

Avelumab ha demostrat una diferència estadísticament significativa en termes de SG enfront del millor tractament de suport, amb una reducció del risc relatiu de mort del 31% a favor d'avelumab (HR = 0,69 [IC 95%: 0,556-0,863]), i una diferència de medianes de gairebé 7 mesos. Les variables secundàries van demostrar resultats consistents amb la variable principal. Tot i així, les corbes de SLP mostren una clara caiguda paral·lela entre els grups avelumab i control, d'aproximadament un 30-35% de pacients, que suggereix que progressen ràpidament tot i rebre avelumab i, per tant, no es beneficien del tractament.

Tot i la subjectivitat en l'anàlisi i el disseny obert de l'assaig, no es van observar diferències en la qualitat de vida dels pacients malgrat la incidència augmentada d'EA en el grup avelumab en comparació amb el grup control.

Els resultats en la variable principal i les variables secundàries són discretament superiors en la població que presentava tumors amb positivitat a PD-L1.

**Seguretat:**

Avelumab va mostrar una major incidència d'EA en comparació amb el grup control, però sense impacte en la qualitat de vida. La principal toxicitat observada per a avelumab afecta l'estat general (fatiga, astènia, pirèxia, artràlgia), alteracions cutànies (erupcions, pruríja), alteracions gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrea, restrenyiment), endocrinopaties (hipotiroïdisme) i de l'aparell genitourinari (infecció urinària). Els EA observats durant l'assaig clínic són comparables a altres immunoteràpies, i es consideren manejables en la pràctica clínica habitual.

Es van descriure reaccions associades a la perfusió i reaccions amb mecanisme immunològic conegudes amb altres fàrmacs inclosos dins la immunoteràpia i que requereixen seguiment addicional.

**Aplicabilitat:**

Avelumab cobreix una necessitat terapèutica, ja que ha demostrat un efecte beneficiós en termes de SG després d'una primera línia de quimioteràpia basada en platí, amb un perfil de toxicitat manejable i sense afectar la qualitat de vida dels pacients. Aquest benefici és major en els pacients PD-L1 positius, i s'observa una tendència a l'efecte beneficiós en pacients PD-L1 negatius, i no és estadísticament significativa. Les corbes de Kaplan-Meier de SLP suggereixen que un 30-35% dels pacients de la població global progressen ràpidament malgrat el tractament amb avelumab i, per tant, no es beneficien del tractament.

L'assaig clínic aporta evidència sobre el dubte clínic d'iniciar immunoteràpia després d'assolir resposta a quimioteràpia a platí o esperar a l'aparició de recaigudes. Un 43,7% dels pacients del grup control van ser tractats posteriorment amb inhibidors de PD-L1, en comparació del 6,3% en el grup avelumab. Existeixen incerteses sobre els tractaments posteriors en cas de progressió de la malaltia després del tractament amb avelumab.



## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 12, es presenta el cost del tractament amb avelumab considerant la dosi recomanada indicada en la fitxa tècnica. Actualment, no es disposa de decisió de preu i finançament d'avelumab per al tractament de manteniment del CU localment avançat o metastàtic a Espanya. Per aquest motiu, els càlculs de cost de tractament es basen en el preu notificat actual per a altres indicacions aprovades.

<b>Taula 12. Cost notificat d'avelumab</b>	
	<b>Avelumab (Bavencio®)</b>
<b>Presentació</b>	1 vial de 10 mL (20 mg/mL), concentrat per a solució per a perfusió (200 mg)
<b>Preu envàs†</b>	878,75 €
<b>Posologia</b>	800 mg cada dues setmanes
<b>Cost del cicle</b>	3.515 €
<b>Cost mensual</b>	7.616 €
<b>Cost del tractament</b>	44.172 €
<b>Cost anual del tractament*</b>	91.390 €
† Preu notificat en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), en data de juliol de 2021 (PVL notificat + IVA4%) – % RD	
*Mediana de mesos de tractament en l'estudi JAVELIN Bladder 100: 5,8 mesos.	

Actualment, no hi ha cap altre tractament finançat per a la indicació avaluada, i es considera que el tractament de suport com a comparador a un cost de 0 €. Segons els experts consultats, entre un 10-15% dels pacients tractats amb avelumab seran llargs responsius i es mostraran lliures de progressió, i, per tant, podrien tenir durades de tractament de 36 mesos (cost de tractament de 3 anys: 274.170 €).

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament prové de dades poblacionals i epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades pels experts consultats.

<b>Taula 13. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada</b>		
<b>Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any</b>		
<b>Població de referència (habitants) <sup>A</sup></b>		7.600.267
<b>Població adulta <sup>A</sup></b>		6.324.069
<b>Incidència càncer bufeta urinària Espanya <sup>B</sup></b>	50,3 casos / 100.000 habitants	3.181
<b>Pacients amb CU <sup>C</sup></b>	90%	2.863
<b>Prevalença de CU localment avançat o metastàtic <sup>D</sup></b>	29%	830
<b>Pacients candidats a tractament de primera línia basat en platí <sup>E</sup></b>	72%	598
<b>Pacients amb benefici clínic a tractament de primera línia <sup>F</sup></b>	60%	<b>359</b>

<b>Taula 13. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada</b>
<b>Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any</b>
(A) Població catalana segons l'IDESCAT, consultat al maig de 2021. (B) ECIS (European Cancer Information System). (C) 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; 25 Suppl 3:iii40-8. (D) Estimació del laboratori. (E) Di Lorenzo G, Buonerba C, Bellelli T, Romano C, Montanaro V, Ferro M, et al. Third-Line chemotherapy for metastatic urothelial cancer: a retrospective observational study. Medicine (Baltimore). 2015; 94:e2297. (F) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 3.2021.

- L'estimació de l'impacte pressupostari mostrada a la taula 14 es basa en les assumpcions següents: El creixement de la població és constant per als pròxims tres anys.
- La taxa de prescripció d'avelumab és equivalent a la quota de mercat estimada pel laboratori.
- La durada de tractament és igual a la mediana de l'estudi JAVELIN Bladder 100 (5,8 mesos).
- Els nous tractaments s'inicien de manera esglaonada durant l'any.

<b>Taula 14. Impacte pressupostari d'avelumab</b>			
	<b>Any 1</b>	<b>Any 2</b>	<b>Any 3</b>
<b>Població susceptible a tractament</b>	359	362	365
<b>Taxa de prescripció d'avelumab</b>	25%	64%	84%
<b>Nombre de pacients susceptibles a ser tractats amb avelumab</b>	88	231	305
<b>Impacte pressupostari incremental</b>	3.198.650 €	9.230.390 €	13.274.398 €

Els resultats d'aquest impacte pressupostari, així com les assumpcions que s'han tingut en compte en la seva realització, són susceptibles a canvis un cop el fàrmac avaluat tingui decisió de preu i finançament.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **Bladder Cancer ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2014)<sup>1</sup>. Actualització “First-line maintenance treatment recommendations for bladder cancer (juliol 2020<sup>14</sup>)**: es recomana el tractament de manteniment en el CU metastàtic que no hagi presentat progressió després de 4-6 cicles de quimioteràpia basada en platí, quan estigui disponible (evidència I, A). El benefici observat és independent del tractament quimioteràpic previ, la resposta a la quimioteràpia i l'estat de PD-L1. En el moment de la publicació de l'actualització, l'EMA encara no havia aprovat avelumab.
- **SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018)<sup>6</sup>**: en el moment de la publicació no es disposava de les dades d'eficàcia d'avelumab. Actualment està en procés d'actualització.
- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 3.2021 (abril 2021)<sup>2</sup>**: es recomana el tractament de manteniment amb avelumab en pacients que hagin mostrat resposta o malaltia estable després d'una pauta completa de quimioteràpia de primera línia basada en platí (categoria 1).
- **ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Avelumab in genitourinary cancers (febrer 2021)<sup>15</sup>**: l'avaluació de la ESMO-MCBS aporta una puntuació de 4 punts, que es tradueix en un benefici clínic substancial (formulari 2A: tractaments sense intenció curativa amb objectiu primari de SG).
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de avelumab (Bavencio<sup>®</sup>) en el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado como mantenimiento tras una primera línea de tratamiento de quimioterapia basada en platino (febrer 2021)<sup>16</sup>**: avelumab està recomanat com a tractament de manteniment en aquells pacients amb CU avançat que presenten resposta tumoral o estabilització després d'una primera línia de quimioteràpia basada en platí, donat que ha demostrat benefici significatiu i clínicament rellevant en SG en aquests pacients, i ha obtingut una mediana d'increment de SG de fins a 7 mesos enfront de vigilància activa amb el millor tractament de suport, sense detriment en la qualitat de vida dels pacients i amb un tractament que no aporta major toxicitat de l'esperada amb la immunoteràpia.

### Informe de posicionament terapèutic

No es disposa d'informe de posicionament terapèutic de l'AEMPS que avaluï el paper d'avelumab en el tractament de manteniment del CU localment avançat o metastàtic.

Avaluacions d'altres organismes

<b>Taula 15. Recomanacions d'altres organismes sobre avelumab en el tractament de manteniment del CU localment avançat o metastàtic</b>		
<b>Organisme</b>	<b>Àmbit d'aplicació</b>	<b>Recomanació</b>
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>17</sup>	França	18-03-2021: opinió favorable amb reemborsament d'avelumab en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb CU localment avançat o metastàtic que no presenten progressió de la malaltia després d'una quimioteràpia basada en platí.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>18</sup>	Canadà	23-03-2021: recomana el finançament d'avelumab per al tractament de manteniment de primera línia en pacients amb confirmació histològica de CU, no resecable, localment avançat o metastàtic, que no han presentat progressió de la malaltia després d'una quimioteràpia de primera línia basada en platí. Els pacients han de presentar un estat general conservat, i han de continuar el tractament fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. El finançament d'avelumab es du a terme si es compleixen les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es millora el balanç cost-efectivitat a un nivell acceptable.</li> <li>- S'aborda la viabilitat de l'aplicació de l'impacte pressupostari.</li> </ul>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	En curs. Prevista la publicació per a l'agost de 2021.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	No avaluat.

## Annex 2. Llista d'abreviacions

- CU: carcinoma urotelial.
- CG: cisplatí + gemcitabina.
- DE: desviació estàndard.
- EA: esdeveniment advers.
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
- HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*).
- MRO: millor resposta objectiva.
- MVAC: metotrexat + vincristina + adriamicina + cisplatí.
- NA: no avaluable.
- PD-L1: lligand de mort programada 1.
- PM: progressió de la malaltia.
- QT: quimioteràpia.
- RC: resposta completa.
- RP: resposta parcial.
- SG: supervivència global.
- SLP: supervivència lliure de progressió.
- TRO: taxa de resposta objectiva.

## Bibliografia

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;25 Suppl 3:iii40-8.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 3.2021.
3. Daneshmand S, Bellmunt J. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. Uptodate. Última revisió: març de 2021. Consultat al juny de 2021.
4. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Disponible a: <https://gco.iarc.fr/>, consultat al juny de 2021.
5. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24:730-4.
6. González Del Alba A, De Velasco G, Lainez N, Maroto P, Morales-Barrera R, Muñoz-Langa J, et al. SEOM clinical guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21:64-74.
7. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Dades consultades el 15 de juny de 2021. Disponible a: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
8. Furubayashi N, Negishi T, Takamatsu D, Ieiri K, Inoue T, Tsukino K, et al. Timing of changing therapy from gemcitabine and cisplatin chemotherapy based on real-world data of advanced urothelial carcinoma. *Oncol Lett*. 2020;19:2943-9.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fitxa tècnica de Bavencio®. Consultada al juny de 2021. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171214001/FT\\_1171214001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171214001/FT_1171214001.pdf).
10. Food and Drug Administration (FDA). Fitxa tècnica de Bavencio®, consultada al juny de 2021. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761049s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761049s009lbl.pdf).
11. 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;383:1218-30.
12. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, 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.
13. European Medicines Agency (EMA). Bavencio® Assessment Report. Publicat l'11 de febrer de 2021, i consultat per última vegada al juny de 2021. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
14. Actualització de la guia ESMO 2014. First-line maintenance treatment recommendations for bladder cancer", publicada al juliol de 2020. Disponible a: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>.
15. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Avelumab in genitourinary cancers, 11 de febrer de 2021. Disponible a: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-220-1>.

16. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 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. Publicat al febrer de 2021, disponible a: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_SEOM\\_Avelumab\\_carcinoma\\_urotelial\\_avanzado.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Avelumab_carcinoma_urotelial_avanzado.pdf).
17. Haute Autorité de Santé (HAS). Bavencio - carcinome urothélial (avelumab). Publicat el 18 de març de 2021. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984\\_BAVENCIO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18984_BAVENCIO_PIC_EI_AvisDef_CT18984.pdf).
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Avelumab (Bavencio®) for urothelial carcinoma – pERC Final Recommendation, publicat el 23 de març de 2021. Disponible a: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC\\_FnRec\\_REDACT\\_EC23Mar2021\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_FnRec_REDACT_EC23Mar2021_final.pdf).