

Jakub Kucharz

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Leczenie podtrzymujące awelumabem u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Kucharz J. Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0021.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Jakub Kucharz
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego,
 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii
 Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut
 Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wyniki leczenia chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka urotelialnego pozostają niezadowolające. Mimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosi około 14 miesięcy. Immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/anti-PD-L1 w drugiej linii leczenia wykazuje istotną aktywność, jednak ze względu na zły stan sprawności blisko 50% chorych nie kwalifikuje się do dalszego leczenia przyczynowego. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych. W badaniu III fazy JAVELIN Bladder 100 wykazano, że zastosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu kontroli choroby poprzez chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: rak urotelialny, leczenie podtrzymujące, awelumab, immunoterapia

ABSTRACT

The treatment outcomes of patients with metastatic urothelial carcinoma remain poor. Despite the relatively high response rate to platinum-based chemotherapy, the median overall survival is around 14 months. Immunotherapy with anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies in the second line treatment shows significant activity but nearly 50% of patients are not eligible for such treatment because of poor performance status. Therefore, there is a need for new treatment strategies. In the phase III trial JAVELIN Bladder 100, the maintenance treatment with avelumab in patients with disease control after platinum-based first-line chemotherapy resulted in prolongation of overall survival and progression-free survival with a good safety profile.

Key words: urothelial carcinoma, maintenance treatment, avelumab, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 409-413

Wstęp

Rokowanie chorych na uogólnionego raka urotelialnego pozostaje złe. Standardem postępowania pierwszej linii jest chemioterapia — ze względu na największe korzyści terapeutyczne preferowane są schematy oparte na cisplatynie [1]. Mimo odsetka odpowiedzi obiektywnych sięgającego 50% oraz uzyskiwania kontroli choroby u około 80% chorych, mediana czasu wolnego

od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosi około 9 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) około 14 miesięcy [2]. U około 10–15% chorych ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do węzłów chłonnych uzyskuje się długotrwałą kontrolę choroby [2]. W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny wykorzystuje się schematy oparte na karboplatynie, jednak takie postępowanie związane jest z gorszymi wynikami leczenia [3].

U chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii oraz ekspresją liganda receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death ligand 1*) możliwe jest również zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, którymi są atezolizumab (PD-L1 $\geq 5\%$) lub pembrolizumab [skala łącznego wyniku wartości dodatnich (CPS, *combined positive score*) ≥ 10 [4, 5]. Immunoterapia ma niewątpliwie ugruntowane znaczenie w leczeniu drugiej linii po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [2]. W tym wskazaniu Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab [6–8].

Inne strategie postępowania drugiej linii obejmują ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnej platyny (w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii oraz czasu do ponownego leczenia > 12 miesięcy), zastosowanie erdafitynibu (w przypadku potwierdzenia rearanzacji w obrębie genu *FGFR2* lub *FGFR3*) bądź enfortumabu wedotyny (przeciwciało monoklonalne przeciw nektynie 4) [2].

Należy podkreślić, że jedynie około 50–60% chorych leczonych systemowo, u których doszło do progresji choroby, kwalifikuje się do leczenia drugiej linii, co zwykle jest konsekwencją dużej dynamiki choroby oraz znacznego pogorszenia stanu ogólnego [9].

W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych mogących poprawić rokowanie chorych na uogólnionego raka urotelialnego.

Leczenie podtrzymujące

Koncepcja leczenia podtrzymującego opiera się na kontynuacji terapii o mniejszej intensywności po uzyskaniu kontroli choroby poprzez wcześniejsze postępowanie [10]. Jego cele obejmują opóźnienie progresji choroby i pogorszenia stanu chorego oraz wydłużenie OS. Lek stosowany w leczeniu podtrzymującym powinien się cechować dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wyróżnia się dwie strategie leczenia podtrzymującego. Pierwsza strategia — *continuation maintenance* — polega na kontynuacji podawania jednego z leków zastosowanych w fazie indukcyjnej leczenia (przykładem jest monoterapia fluoropirymidyną u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne schematem wielolekowym) [11]. Druga strategia — *switch maintenance* — opiera się na monoterapii lekiem niestosowanym w dotychczasowym schemacie [przykładem jest zastosowanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP, *poly(ADP-ribose)polymerase*)] u chorych z surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnej platyny [12–15].

Leczenie podtrzymujące u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

W przeszłości podejmowano już próby wykorzystania strategii leczenia podtrzymującego u chorych na uogólnionego raka urotelialnego. Wartość takiego postępowania oceniono w badaniu drugiej fazy MAJA (SOGUG 2011/02) [16]. Grupę 88 chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po chemioterapii opartej na pochodnej platyny skojarzonej z gemcytabiną (4–6 kursów), przydzielono losowo do chemioterapii winfluniną (45 osób) lub najlepszego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*) (43 osoby). Stwierdzono wydłużenie mediany PFS [6,2 wobec 4 miesięcy; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,59, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,37–0,96]. Postępowanie to jednak nie znalazło miejsca w praktyce klinicznej, co wiąże się z istotną toksycznością winfluniny.

W kolejnym badaniu w grupie chorych z nadekspresją receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER1–2, *human epidermal growth factor receptor 1–2*), u których uzyskano kontrolę choroby po 4–8 cyklach chemioterapii opartej na pochodnej platyny, oceniono skuteczność lapatynibu ($n = 116$) w porównaniu z placebo ($n = 116$) [17]. Nie stwierdzono korzyści z takiego postępowania (mediana PFS 4,5 wobec 5,1 miesiąca; HR = 1,07, 95% CI: 0,81–1,43; OS 12,6 wobec 12 miesięcy; HR = 0,96, 95% CI: 0,70–1,31). Również sunitynib nie wykazał aktywności w leczeniu podtrzymującym [18]. Mediana PFS wynosiła 2,9 miesiąca w grupie leczonej aktywnie (95% CI: 2,4–6,3) wobec 2,7 miesiąca w grupie placebo (95% CI: 2,5–7,2) (HR = 1,0, 95% CI: 0,6–1,8).

Z kolei w badaniu HCRN GU14-182 oceniono skuteczność pembrolizumabu u chorych, którzy uzyskali przynajmniej stabilizację choroby po chemioterapii opartej na pochodnej platyny (1–8 cykli) [19]. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczenia podtrzymującego pembrolizumabem lub grupy placebo. Mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca w ramieniu z pembrolizumabem wobec 3,2 miesiąca w ramieniu z placebo (HR = 0,64, $p = 0,038$). W badaniu dopuszczono procedurę *cross-over* do ramienia z aktywnym leczeniem w przypadku stwierdzenia progresji u chorych otrzymujących placebo. Możliwość tę wykorzystano u 52% chorych.

Awelumab w leczeniu chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Awelumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 skierowanym przeciw PD-L1 [20]. Cechę wyróżniającą awelumab w stosunku do innych przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 stanowi jego potencjał do wywoływania cytotoksyczności komórkowej zależnej od

przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), co potwierdzono w badaniach przedklinicznych [21], brak jest natomiast danych, które wskazywałyby na znaczenie kliniczne tej różnicy. Aktywność awelumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego stwierdzono w kohorcie osób z tym rozpoznaniem włączonych do badania I fazy JAVELIN Solid Tumor [22]. Leczenie wiązało się z dobrym profilem bezpieczeństwa, odsetek odpowiedzi obiektywnych przy okresie obserwacji co najmniej 6 miesięcy wyniósł 17% (95% CI: 11–24), nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi [22]. Na tej podstawie amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała — w trybie przyspieszonym — awelumab w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnej platyny bądź w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego.

Efektywność awelumabu w leczeniu podtrzymującym oceniono w badaniu III fazy JAVELIN Bladder 100 [23]. Do badania włączono 700 chorych, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do leczenia awelumabem lub BSC. Leczenie rozpoczynano w okresie 4–10 tygodni od zakończenia chemioterapii. Chorzy otrzymywali awelumab w dawce 10 mg/kg mc. co 14 dni (pierwsze 4 cykle z premedykacją lekiem antyhistaminowym i paracetamolem). Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS w populacji ogólnej oraz u chorych z ekspresją PD-L1. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: PFS, odsetek odpowiedzi obiektywnych, czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek kontroli choroby oraz bezpieczeństwo leczenia. Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 18,9–26,1) u chorych leczonych awelumabem wobec 14,3 miesiąca (95% CI: 12,9–17,9) w grupie BSC (stratyfikowany HR 0,69, 95% CI: 0,56–0,86, $p < 0,001$). U chorych z ekspresją PD-L1 w grupie otrzymującej awelumab mediana OS nie była możliwa do oszacowania (20,3 — NE), a w grupie BSC wyniosła 17,1 (13,5–23,7), stratyfikowany HR 0,56 (95% CI, 0,40 — 0–79) $p < 0,001$. Mediana PFS wyniosła w populacji ogólnej u chorych leczonych awelumabem 3,7 miesiąca (95% CI: 3,5–5,5) wobec 2,0 miesiący w grupie BSC (95% CI: 1,9–2,7), stratyfikowany HR progresji choroby lub zgonu 0,62; (95% CI, 0,52 to 0,75), natomiast w grupie z ekspresją PD-L1 — odpowiednio 5,7 miesiąca (95% CI, 3,7–7,4) oraz 2,1 miesiąca (95% CI, 1,9–3,5) (stratyfikowany HR, 0,56; 95% CI, 0,43–0,73). Leczenie kolejnej linii otrzymało 42,3% chorych z grupy leczonej awelumabem oraz 61,7% osób z grupy BSC (43,7% otrzymało przeciwciała anty-PD1/anty-PD-L1).

U 29,4% chorych otrzymujących awelumab stwierdzono działania niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE, *immune-related adverse events*). U 7% występowały one w stopniu 3. według CTCAE wersja 4.03 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), ale nie stwierdzono powikłań w stopniu 4. Najczęstszym irAE były zaburzenia czynności tarczycy. Zastosowanie glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej 40 mg prednizonu było konieczne u 9% chorych leczonych awelumabem.

W analizie podgrup stwierdzono korzyść z leczenia awelumabem u wszystkich chorych, niezależnie od ekspresji PD-L1, obecności przerzutów trzewnych, zastosowanego schematu chemioterapii (gemcytabina z cisplatyną, gemcytabina z karboplatyną) oraz uzyskanej odpowiedzi (stabilizacja, częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź).

W trakcie sympozjum *Genitourinary Cancers 2021* (ASCO GU) zaprezentowano również analizę danych z badania JAVELIN Bladder 100, w której oceniono korzyść z leczenia awelumabem w zależności od czasu trwania chemioterapii pierwszej linii oraz liczby podanych cykli (4–6). Korzyść z leczenia podtrzymującego stwierdzono we wszystkich grupach chorych [24].

Awelumab jest zarejestrowany przez FDA i EMA w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których nie stwierdzono progresji po chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnej platyny.

Podsumowanie

Wyniki badania JAVELIN Bladder 100 są niezwykle istotne w kontekście optymalizacji strategii oraz sekwencji leczenia chorych na uogólnionego raka urotelialnego. Jak wspomniano, około 50% chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii nie będzie się kwalifikowało do dalszego leczenia przyczynowego. W tym kontekście uzasadnione jest wczesne zastosowanie immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego po uzyskaniu kontroli choroby poprzez chemioterapię. Z biologicznego punktu widzenia korzyść z takiej strategii może się wiązać z immunomodulującym działaniem chemioterapii związanym z deplecją limfocytów T regulatorowych, komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego, wzrostem aktywności limfocytów NK, zwiększonym uwalnianiem neoantygenów oraz zwiększoną ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych [25–29]. Należy jednak brać pod uwagę fakt, że u około 10–15% chorych długotrwała kontrola choroby może zostać osiągnięta dzięki wyłącznej chemioterapii [2] i w tej grupie leczenie podtrzymujące nie będzie związane z dodatkową korzyścią. Obecnie brak jednak czynników pozwalających na zidentyfikowanie tych chorych.

W ramach poszukiwania optymalnego postępowania podjęto m.in. próby skojarzenia chemioterapii

z immunoterapią w ramach leczenia pierwszej linii. Jednak dotychczas zaprezentowane wyniki badań KEYNOTE-361 [30] oraz IMvigor-130 [31] nie stanowią podstaw do zmiany praktyki klinicznej (korzyść wyłącznie w odniesieniu do PFS w badaniu IMvigor-130, niedojrzałe dane dla OS). Negatywne wyniki badań klinicznych z chemioimmunoterapią w uogólnionym raku urotelialnym mogą wynikać m.in. z faktu, że u około 20% chorych w tej populacji stwierdza się pierwotną oporność na chemioterapię, a grupa ta — szczególnie źle rokująca — odnosi również mniejsze korzyści z immunoterapii.

Poprawa wyników leczenia chorych na uogólnionego raka urotelialnego jest możliwa dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych, aktywnych strategii terapeutycznych. Naturalną potrzebę stanowi określenie optymalnej sekwencji leczenia oraz możliwości skojarzenia go na przykład z chemioterapią. Zastosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym u chorych na uogólnionego raka urotelialnego jest wartościową strategią terapeutyczną, a wyniki badania JAVELIN Bladder 100 dają podstawę do określenia nowego standardu postępowania w tej grupie chorych, co znalazło swoje odzwierciedlenie m.in. w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) [32], Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) [33] oraz amerykańskiej Narodowej Sieci Ośrodków Onkologicznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) [34].

Konflikt interesów

Doradztwo i wykłady dla firm Merck i Pfizer. Dotacje na podróż od firmy Pfizer.

Piśmiennictwo

- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii40–iii48, doi: [10.1093/annonc/mdl223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl223), indexed in Pubmed: 25096609.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3068–3077, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068), indexed in Pubmed: 11001674.
- Santis MDe, 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(2): 191–199, doi: [10.1200/jco.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.3571).
- Balar A, Galsky M, Rosenberg J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2017; 389(10064): 67–76, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32455-2).
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11): 1483–1492, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2), indexed in Pubmed: 28967485.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1015–1026, doi: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683), indexed in Pubmed: 28212060.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10122): 748–757, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X), indexed in Pubmed: 29268948.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 312–322, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7), indexed in Pubmed: 28131785.
- Ma'koseh M, Salam M, Al-Wardat R, et al. Metastatic urothelial tumors progressing following first line chemotherapy: prognostic factors and importance of second line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 suppl): e16036–e16036, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16036](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16036).
- Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors as Switch or Continuation Maintenance Therapy in Solid Tumors: Rationale and Current State. *Target Oncol.* 2019; 14(5): 505–525, doi: [10.1007/s11523-019-00665-1](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00665-1), indexed in Pubmed: 31535338.
- Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020; 6(3): e194489, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4489](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4489), indexed in Pubmed: 31855256.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1274–1284.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: 27717299.
- Friedlander M, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858), indexed in Pubmed: 30345884.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949–1961.
- García-Donas J, Font A, Pérez-Valderrama B, et al. Maintenance therapy with vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with advanced urothelial carcinoma with a response after first-line chemotherapy (MAJA; SOGUG 2011/02): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5), doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30242-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30242-5).
- Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(1): 48–55, doi: [10.1200/JCO.2015.66.3468](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.3468), indexed in Pubmed: 28034079.
- Grivas PD, Daignault S, Tagawa ST, et al. Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* 2014; 120(5): 692–701, doi: [10.1002/ncr.28477](https://doi.org/10.1002/ncr.28477), indexed in Pubmed: 24249435.
- Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(16): 1797–1806, doi: [10.1200/JCO.19.03091](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03091), indexed in Pubmed: 32271672.
- Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(10): 1148–1157, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-15-0059](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059), indexed in Pubmed: 26014098.
- Juliá EF, Amante A, Pampena MB, et al. Avelumab, an IgG1 anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor, Triggers NK Cell-Mediated Cytotoxicity and Cytokine Production Against Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Immunol.* 2018; 9: 2140, doi: [10.3389/fimmu.2018.02140](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02140), indexed in Pubmed: 30294328.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet*

- Oncol. 2018; 19(1): 51–64, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2), indexed in Pubmed: [29217288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217288/).
23. Powles T, Park SeH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1218–1230, doi: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788), indexed in Pubmed: [32945632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/).
 24. Loriot Y, Powles T, Durán MC, et al. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021; 39(6_suppl): 438–438, doi: [10.1200/jco.2021.39.6_suppl.438](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.6_suppl.438).
 25. Hato S, Khong A, Vries Ide, et al. Molecular Pathways: The Immunogenic Effects of Platinum-Based Chemotherapeutics. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2831–2837, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-13-3141](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-3141).
 26. Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy*. 2016; 8(7): 821–837, doi: [10.2217/imt-2016-0002](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0002), indexed in Pubmed: [27349981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349981/).
 27. Luo M, Fu L. The effect of chemotherapy on programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand axis: some chemotherapeutic drugs may finally work through immune response. *Oncotarget*. 2016; 7(20): 29794–29803, doi: [10.18632/oncotarget.7631](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7631), indexed in Pubmed: [26919108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919108/).
 28. Song Z, Yu X, Zhang Y. Altered expression of programmed death-ligand 1 after neo-adjuvant chemotherapy in patients with lung squamous cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2016; 99: 166–171, doi: [10.1016/j.lungcan.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.013), indexed in Pubmed: [27565935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565935/).
 29. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest*. 2008; 118(6): 1991–2001, doi: [10.1172/JCI35180](https://doi.org/10.1172/JCI35180), indexed in Pubmed: [18523649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523649/).
 30. Alva A, Csoszi T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab combined with chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-361. Pre-sented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress September 18–21, 2020.
 31. Galsky MD, Ariba JA, Bamias A, et al. IMvigor130 Study Group. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1547–1557, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0), indexed in Pubmed: [32416780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/).
 32. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 16 July 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>.
 33. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>.
 34. NCCN Bladder Cancer Guideliness – Version 3.2021. www.nccn.org.