

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym  
rakiem urotelialnym miejscowo  
zaawansowanym lub z przerzutami po  
niepowodzeniu wcześniejszej terapii  
opartej na pochodnych platyny

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Ewelina Żabczyńska  
HEOR, Pricing & Reimbursement Specialist  
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>8</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>16</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>17</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>18</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	19
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	20
<b>3 Metody</b> .....	<b>21</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	21
3.1.1 Kryteria włączenia .....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	22
3.2 Źródła danych .....	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	23
3.3.1 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu .....	23
3.3.2 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu .....	26
3.4 Selekcja informacji .....	28
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	29
3.7 Analiza statystyczna .....	30
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>31</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej .....	31
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	31
4.2.1 Metody badań .....	34
4.2.2 Ocena jakości badań .....	42
4.2.2.1 Ocena jakości badań jednoramiennych .....	42
4.2.2.2 Ocena jakości badań randomizowanych .....	42
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	45
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	49
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	54
4.2.6 Chórzy, którzy nie ukończyli badań .....	55
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	58
<b>5 OCENA SKUTECZNOŚCI</b> .....	<b>59</b>
5.1 Niwolumab .....	60
5.1.1 Przeżycie całkowite (OS) .....	60
5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	62

5.1.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	64
5.1.4	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	65
5.1.5	Dodatkowe punkty końcowe.....	66
5.1.5.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	66
5.1.5.2	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	68
5.1.5.3	Stabilna choroba (SD) ;.....	68
5.1.5.4	Progresja choroby (PD).....	69
5.1.5.5	Jakość życia .....	70
5.2	Paklitaksel - komparator główny.....	73
5.2.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	73
5.2.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	74
5.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	74
5.2.4	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	75
5.2.5	Dodatkowe punkty końcowe.....	76
5.2.5.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	76
5.2.5.2	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	76
5.2.5.3	Stabilna choroba (SD) .....	77
5.2.5.4	Progresja choroby (PD).....	77
5.2.5.5	Jakość życia .....	78
5.3	Docetaksel - komparator dodatkowy .....	79
5.3.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	79
5.3.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	79
5.3.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	80
5.3.4	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	80
5.3.5	Dodatkowe punkty końcowe.....	81
5.3.5.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	81
5.3.5.2	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	82
5.3.5.3	Stabilna choroba (SD) .....	82
5.3.5.4	Progresja choroby (PD).....	83
5.3.5.5	Jakość życia .....	83
5.4	Gemcytabina - komparator dodatkowy .....	84
5.4.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	84
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	84
5.4.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	85
5.4.4	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	85
5.4.5	Dodatkowe punkty końcowe.....	86
5.4.5.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	86
5.4.5.2	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	86
5.4.5.3	Stabilna choroba (SD) .....	86

5.4.5.4	Progresja choroby (PD).....	87
5.4.5.5	Jakość życia .....	87
5.5	Tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących skuteczności ;.....	87
<b>6</b>	<b>Porównanie pośrednie .....</b>	<b>90</b>
6.1	Metody porównania pośredniego na podstawie regresji wyników .....	97
6.1.1	Model regresji wyników z wieloma zmiennymi dla niwolumabu .....	97
6.1.2	Model Coxa dla czasu do wystąpienia zdarzenia .....	97
6.1.3	Model logistyczny dla efektów dychotomicznych .....	98
6.1.4	Wybór zmiennych do modeli regresji.....	98
6.1.5	Model regresji efektów wielu zmiennych dla niwolumabu w populacji docelowej.....	100
6.1.6	Przygotowanie zbioru danych na podstawie krzywych Kaplana-Meiera opublikowanych w badaniach 104	
6.1.7	Porównanie pośrednie niwolumabu z wybranym komparatorem.....	104
6.1.8	Model, prawdopodobieństwo i rozkłady dla wyników dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia 104	
6.1.9	Model, prawdopodobieństwo i rozkłady dla wyników dychotomicznych .....	105
6.1.10	Wybór modelu.....	105
6.1.11	Oprogramowanie.....	106
6.2	Wyniki porównania pośredniego .....	106
6.2.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	106
6.2.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	108
6.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR).....	110
6.2.4	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR).....	111
<b>7</b>	<b>OCENA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>113</b>
7.1	Niwolumab.....	114
7.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	114
7.1.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	115
7.1.3	Poważne zdarzenia niepożądane .....	115
7.1.4	Zgony .....	115
7.2	Paklitaksel - komparator główny.....	119
7.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	119
7.2.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	119
7.2.3	Zgony .....	120
7.3	Docetaksel:- komparator dodatkowy .....	122
7.3.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	123
7.3.2	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	123
7.3.3	Poważne zdarzenia niepożądane .....	124
7.3.4	Zgony .....	124
7.4	Gemcytabina - komparator dodatkowy .....	128
7.4.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	128

7.5	Tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa .....	130
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>132</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 132	
8.2	Europejska Agencja Leków .....	132
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	132
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>133</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>135</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań.....</b>	<b>141</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>156</b>
<b>13</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>157</b>
13.1	Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej .....	157
13.2	Charakterystyki populacji.....	158
13.2.1	Charakterystyka populacji w badaniach dla nivolumabu .....	158
13.2.2	Charakterystyka populacji w badaniach dla paklitakselu - komparatora głównego.....	161
13.2.3	Charakterystyka populacji w badaniach dla docetakselu - komparatora dodatkowego.....	166
13.2.4	Charakterystyka populacji w badaniach dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego.....	169
13.3	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane .....	172
13.4	Spis badań włączonych .....	174
13.5	Spis badań wykluczonych .....	180
13.6	Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniu Sharma 2017.....	184
13.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy.....	186
13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	194
13.9	Metodyka przeglądu systematycznego literatury i metaanaliza (Precision Health Economics) 196	
<b>1</b>	<b>Methodology .....</b>	<b>196</b>
1.1	Evidence base .....	196
1.2	Outcome regression-based indirect comparison .....	201
1.2.1	Multivariable outcomes regression model for nivolumab.....	201
1.2.2	Cox model for time-to-event outcomes.....	201
1.2.3	Logistic model for dichotomous outcomes.....	201
1.2.4	Selection of covariates for regression models.....	202
1.2.5	Multivariable outcomes regression model for nivolumab in target population of interest.....	204
1.2.6	Creation of data set from published Kaplan Meier curves in competitor trials.....	208
1.2.7	Indirect comparisons for nivolumab versus competing interventions.....	208
1.2.7.1	Model, likelihood, and prior distributions for time-to-event outcomes .....	208
1.2.7.2	Model, likelihood, and prior distributions for response outcomes.....	209
1.2.7.3	Model selection .....	209
1.2.8	Software.....	209

<b>Appendix A: Systematic literature review</b> .....	<b>210</b>
Objective .....	210
Methodology .....	210
Results: .....	212
Discussion .....	216
Search strategies .....	220
<b>Appendix B: Outcome regression model for overall survival with and without study-level random effect</b> .....	<b>238</b>
<b>Appendix C: Literature search of prognostic factors</b> .....	<b>239</b>
<b>Appendix D: Baseline characteristics of studies</b> .....	<b>242</b>
<b>Appendix E: Concepts and models for indirect comparison</b> .....	<b>245</b>
Network meta-analysis .....	245
Transitivity .....	246
Heterogeneity .....	247
Inconsistency .....	248
Network meta-analysis models to synthesize direct and indirect evidence .....	248
Fixed and random effects meta-analysis for AB trials .....	248
Fixed effects network meta-analysis model .....	249
Random effects network meta-analysis model .....	249
Bayesian approach .....	250
<b>Appendix F: Time-to-event methodology</b> .....	<b>251</b>
Creation of data set for time-to-event outcomes based on published Kaplan Meier curves .....	251
Network meta-analysis model for time-to-event data .....	252
Likelihood distribution for time-to-event model: .....	253
Prior distributions for time-to-event models .....	254
<b>Appendix G: Bugs codes</b> .....	<b>255</b>
Random effects 2 <sup>nd</sup> order fractional polynomial .....	255
<b>Appendix H: Predicted controls for nivolumab</b> .....	<b>258</b>
Overall survival .....	258
Progression-free survival .....	261
Response .....	264
<b>Appendix I: OS and PFS goodness of fit summary statistics from network meta-analysis</b> ....	<b>265</b>
<b>Appendix J: Sensitivity analysis: Random effects</b> .....	<b>268</b>
Overall survival random effects NMA .....	268
Progression-free survival random effects NMA .....	270
Objective response random effects NMA .....	272
Partial response random effects NMA .....	272
<b>Appendix K: Sensitivity analysis: Constant hazard ratios</b> .....	<b>273</b>
Overall survival .....	273
Progression-free survival .....	274

<b>Spis rysunków</b> .....	<b>275</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>276</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>280</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

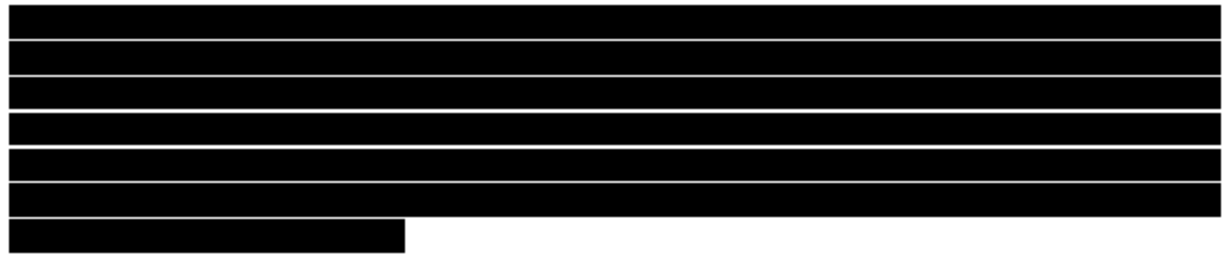
<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu. Parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu.(ang. <i>Area Under the Curve</i> )
<b>bd</b>	brak danych
<b>BR</b>	czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>median time to best response</i> )
<b>CBR</b>	wskaźnik korzyści klinicznych (ang. <i>clinical benefit rate</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> ) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu, ang. <i>unconfirmed complete response</i> )
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
<b>DFS</b>	przeżyte wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	skala sprawności wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>FACT</b>	Kwestionariusz Oceny Terapii Nowotworowej (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> )
<b>FACT-BI</b>	Kwestionariusz Oceny Terapii Nowotworowej dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy for patients with Bladder cancer</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FDR</b>	Spodziewany odsetek wyników fałszywie dodatnich (ang. <i>False discovery rate</i> )
<b>FR</b>	czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median time to first response</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia, uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NE</b>	nie oszacowano (ang. <i>not estimated</i> )
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
<b>NR</b>	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>ns</b>	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i> )
<b>ORR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
<b>P</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PD</b>	progressja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	przeżyte wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PHE</b>	Precision Health Economics
<b>PO</b>	doustnie (łac. <i>per os</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
<b>TTP</b>	czas do wystąpienia progresji choroby (ang. <i>median time to progression</i> )
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>median time to response</i> )

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) **w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.**

Komparatorem dla niwolumabu stosowanego u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce są leki stosowane w chemioterapii określone na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem pęcherza moczowego.



### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

W celu porównania niwolumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Szczegółową metodologię przeglądu PHE przedstawiono w rozdziale 6 oraz w aneksie 13.9.

**Precision Health Economics** pierwotnie przeprowadził wyszukiwanie z datą odcięcia do maja 2016 r., a następnie dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w maju 2017 r.; Wyszukiwanie pierwotne było kompleksowe i dotyczyło porównania niwolumabu z chemioterapią standardową (większość dostępnych terapii w leczeniu raka urotelialnego, niezależnie od aktualnej praktyki klinicznej) w analizowanym wskazaniu.

W celu odnalezienia aktualnych (dodatkowych) badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą od 1 stycznia 2017 r. do 9 września 2017 r.

Przeglądy aktualizacyjne dotyczyły porównania niwolumabu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) w analizowanym wskazaniu, dlatego zostały zawężone względem słów kluczowych dotyczących komparatora.

Ponadto aktualizacja z datą od 1 stycznia 2017 r. zachodzi na datę przeszukiwania Precision Health Economics (3 miesiące) i niweluje ryzyko pominięcia istotnych publikacji.

Poszukiwano także opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z datą odcięcia 9 września 2017 r.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na badaniach klinicznych z randomizacją. W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe. W tej sytuacji, możliwe było wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z badań jednoramiennych II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, i przeprowadzenie porównania pośredniego opartego na regresji.

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics i zostało przedstawione w rozdz. 6.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano:

- 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (2 publikacje + 1 abstrakt dotyczący oceny jakości życia),
- 2 badania bez grupy kontrolnej oraz 1 badanie randomizowane dla paklitakselu - komparatora głównego (3 publikacje + 1 abstrakt),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oraz 2 badania randomizowane dla docetakselu - komparatora dodatkowego (3 publikacje + 2 abstrakty),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego (1 publikacja).

W przypadku większości badań randomizowanych do analizy włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj: Jones 2017: paklitaksel; Petrylak 2016: docetaksel; Choueiri 2012: docetaksel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań wykluczono.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych/raportów HTA oraz badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

## WYNIKI OCENY SKUTECZNOŚCI:

### Niwolumab

#### o **Przeżycie całkowite (OS)**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **9,7 mies. [95%CI: 7,26; 16,16]**,
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) w przypadku mediany okresu obserwacji 7,0 mies. (IQR 2,96- 8,77), medianą przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **8,74 mies. [95%CI: 6,05- nie osiągnięto]**,

o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,8 mies. [95%CI: 1,5-5,9]**. W przypadku 12 miesięcznego okresu obserwacji przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 21% [95%CI: 12-31].
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,0 mies. [95%CI: 1,87-2,63]**.

o **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u **19 chorych (24,4%)** obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR);
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u **52 chorych (19,6%)** zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

o **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u **14 chorych (18%)** obserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u **46 chorych (17%)** zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

o **Jakość życia**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab.
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniony przez 262 pacjentów (97%) na początku i końcu leczenia charakteryzował się ogólnie dobrymi wynikami: co najmniej 75% wszystkich ocen przez pierwsze 49 tygodni leczenia (zakres 75-86). Wyniki jakości życia określone jako zmiany w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywały się na tym samym poziomie, a ogólny stan zdrowia ulegał dalszej poprawie do końca 41 tygodnia. **Wyniki badań opartych na kwestionariuszu EQ-5D z wizualną skalą analogową wypełnionym przez 259 pacjentów (96%) na początku leczenia wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia do 9 tygodnia ze stałą poprawą do końca 41 tygodnia.** Zarówno wyniki, jak i oceny zostały podane za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych na kolejnych wizytach. Ponadto **jakość życia pacjentów pozostała na tym samym poziomie lub poprawiła się w czasie leczenia niwolumabem.**
- W abstrakcie Necchi 2017, w którym przedstawiono wyniki z badania Sharma 2017 (CheckMate 275) z grupy 270 pacjentów leczonych niwolumabem, do oceny jakości życia zakwalifikowano 168 chorych (62%), u których oceniono jakość życia na początku badania oraz w trakcie leczenia. Istotna statystycznie poprawa ( $p < 0,05$ ) średnich wyników podskal EORTC QLQ-C30 mierzących funkcjonowanie emocjonalne oraz społeczne; ogólny status zdrowia/jakość życia; nudności/wymioty; ból; duszności; bezsenność; utratę apetytu; zaparcia; oraz biegunkę, została zaobserwowana w  $\geq 1$  punktach czasowych. W wynikach podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie zaobserwowano istotnego statystycznie pogorszenia, z wyjątkiem funkcji poznawczych. **Statystycznie znacząca i klinicznie**

**istotną poprawą (w oparciu o minimalnie istotną różnicę 7) w EQ-5D VAS została odnotowana pomiędzy 17 a 41 tygodniem. Użyteczności (utility index score) oszacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L w oparciu o brytyjską klasyfikację (UK tariff) były stałe (brak szczegółowych danych).**

### **Paklitaksel - komparator główny**

#### **o Przeżycie całkowite (OS)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.
- W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) wyniosła **8,0 mies. [80%CI: 6,9-9,7]**. Ponadto u 56 chorych (86%) zaobserwowano zgon.
- W badaniu Vaughn 2002 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=31) wyniosła **7,2 miesiące**.

#### **o Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.
- W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) wyniosła **4,1 mies. [80%CI: 3,0-5,6]**. Ponadto u 62 chorych (95%) zaobserwowano zgon lub progresję choroby.
- W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

### **WYNIKI OCENY BEZPIECZEŃSTWA:**

#### **Nivolumab**

#### **o Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 wystąpiły u 17 chorych (22%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 związanymi ze stosowaniem nivolumab były: podwyższona lipaza 4 (5%), podwyższona amylaza 3 (4%), zmęczenie 2 (3%), wysypka 2 (3%), duszność 2 (3%), zmniejszenie liczby limfocytów 2 (3%), obniżenie liczby neutrofilii 2 (3%).
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pojawiły się u 174 pacjentów (64%). Zmęczenie pojawiło się u 45 pacjentów i było najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem.

#### **o Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) 2 pacjentów (3%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią nivolumabem (zapalenie płuc i trombocytopenii stopnia 4).
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) 13 pacjentów (5%) przerwało leczenie, ponieważ terapia nivolumabem była zbyt toksyczna.

#### **o Poważne zdarzenia niepożądane**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 36 chorych (46%).
- o **Zgony**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) poza postępem choroby i działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem będącymi przyczynami śmierci, odnotowano następujące zgony: trzy (4%) z nieznanymi przyczynami oraz jeden (1%) z powodu posocznicy, który nie został uznany za związany z badanym lekiem (niwolumabem).
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w grupie 270 pacjentów u 138 chorych (51%) zareportowano zgon, z czego u 121 pacjentów (88%) zgon był związany z progresją choroby. Spośród 53 pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki niwolumabu, 39 chorych (74%) zmarło z powodu progresji choroby. Z 14 zgonów niezwiązanych z postępem choroby, 11 zostało zakwalifikowanych jako zgony niezwiązane z leczeniem, a 3 jako zgony związane z leczeniem, z których wszystkie wystąpiły u pacjentów z przerzutami nowotworowymi. Jeden z pacjentów zmarł na zapalenie płuc, jeden z powodu ostrej niewydolności oddechowej, a inny z powodu niewydolności sercowo-naczyniowej.

### **Paklitaksel - komparator główny**

- o **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia odnotowano u 6 pacjentów (13%).
  - W badaniu Jones 2017 (PLUTO) 5 pacjentów (7,8%) przerwało badanie z powodu toksyczności a 28 chorych (42,8%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby.
  - W badaniu Vaughn 2002 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
- o **Zgony**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) w grupie pacjentów przyjmujących paklitaksel zareportowano 5 zgonów (11%).
  - W badaniach Jones 2017 (PLUTO) i Vaughn 2002 nie podano liczby chorych przyjmujących paklitaksel, u których odnotowano zgon.

### **WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO:**

- o **Przeżycie całkowite (OS)**

#### **Niwolumab vs Paklitaksel**

- Wykazano, że **stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 9 miesiąca obserwacji w porównaniu do stosowania paklitakselu**. Wyniki w krótszym okresie czasu były nieistotne statystycznie.

#### **Niwolumab vs Docetaksel**

- W przypadku porównania z docetaksem przeżycie całkowite było **istotnie statystycznie lepsze dla niwolumabu dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 6 miesiąca**, natomiast wyniki w krótszym okresie czasu nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### **Niwolumab vs Gemcytabina**

- Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie całkowite dla gemcytabiny dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym od 12 miesiąca.

o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie wolne od progresji choroby dla paklitakselu dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak **stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem wolnym od progresji choroby od 9 miesiąca obserwacji.**

**Niwolumab vs Docetaksel**

- Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczące porównania niwolumabu z docetakselem nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Niwolumab vs Gemcytabina**

- We włączonych do analizy badaniach nie przedstawiono danych dla gemcytabiny w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania niwolumabu z tym komparatorem.

o **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.**

**Niwolumab vs Docetaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla docetakselu.**

**Niwolumab vs Gemcytabina**

- W przypadku porównania niwolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

o **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.**

**Niwolumab vs Docetaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla docetakselu.**

**Niwolumab vs Gemcytabina**

- W przypadku porównania niwolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

## Wnioski

Ze względu na dostępność badań jednoramiennych dla niwolumabu, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą regresji. Brak możliwości numerycznego porównania innymi metodami, powoduje, że konieczną jest akceptacja naturalnych ograniczeń zarówno danych (heterogeniczność populacji) jak i samej metody analitycznej.

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) wskazują, iż **niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z paklitakselem, docetakselem i gemcytabiną, głównie w długofalowej obserwacji. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z paklitakselem. Także w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) wykazano, że niwolumab może mieć przewagę nad paklitakselem i docetakselem.**

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania niwolumabu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad paklitakselem i docetakselem głównie w długofalowej obserwacji oraz możliwej przewadze względem gemcytabiny w zakresie analizowanych punktów końcowych, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki badania CheckMate 275 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab, za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) w trakcie leczenia pozostają stabilne z tendencją do poprawy jakości życia (w niektórych domenach obserwowano istotną statystycznie poprawę).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy dwóch otwartych jednoramiennych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo, a stosowanie leku w wielu wskazaniach **potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.**

Należy wyraźnie podkreślić, iż pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka urotelialnego, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Niwolumab został uwzględniony w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2017 roku jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (NCCN 2017). Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Dodatkowo Niwolumab jest nową, obiecującą, immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.



## Słowa kluczowe

niwolumab, rak urotelialny, analiza kliniczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny:

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny: Analiza Problemu Decyzyjnego Warszawa, 2017. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny
Interwencja (I)	Opdivo (niwolumab)
Komparator (C)	Paklitaksel - komparator główny Docetaksel - komparator dodatkowy Gemcytabina - komparator dodatkowy
Efekty zdrowotne (O)	OCENA SKUTECZNOŚCI <ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite (OS)</li><li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)</li><li>• Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li><li>• Dodatkowe punkty końcowe<ul style="list-style-type: none"><li>o Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li><li>o Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)</li><li>o Stabilna choroba (SD)</li><li>o Progresja choroby (PD)</li><li>o Jakość życia</li></ul></li></ul> OCENA BEZPIECZEŃSTWA <ul style="list-style-type: none"><li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</li><li>• Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li><li>• Poważne zdarzenia niepożądane</li><li>• Zgony</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• Badania bez grupy kontrolnej,</li><li>• Opracowania wtórne,</li><li>• Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

Komparatorem dla niwolumabu stosowanego u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w Polsce są leki stosowane w chemioterapii określone na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem pęcherza moczowego. W ankiecie udział wzięli następujący eksperci:

[Redacted list of experts]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [Redacted] Raport HTA dla Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

**Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują po raku gruczołu krokowego (lub sutka), raku płuc oraz raku jelita grubego, czwarte miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych (Wytyczne PTU 2013).**

Rak pęcherza moczowego stanowi 96% wszystkich raków urotelialnych, będąc jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową dróg moczowych. Natomiast raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz pierwotnej cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za 4% raków prześciowonabłonkowych (Tab. 2).

Poniżej przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne raki urotelialne w 2014 roku.

**Tab. 2. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (KRN).**

Raki urotelialne	ICD-10	Odsetek zachorowań	Zachorowania	Zgony <sup>a</sup>	Zgony z typem urotelialnym
Miedniczka nerkowa	C65	2%	246	92	83
Moczowód	C66	1%	131	48	43
<b>Pęcherz moczowy</b>	<b>C67</b>	<b>96%</b>	<b>6 677</b>	<b>3 423</b>	<b>3 252</b>
Cewka moczowa	C68*	1%	27	56	28

\* nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Poszczególne preparaty refundowane w rozpoznaniu C65, C66, C67 oraz C68, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza Problemu Decyzyjnego Warszawa, 2017).

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

pacjenci z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

##### Interwencja (I):

- niwolumab (Opdivo®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

##### Komparatory (C):

- produkty lecznicze stosowane w raku pęcherza moczowego zgodnie z aktualną praktyką kliniczną:
  - paklitaksel - komparator główny,
  - docetaksel - komparator dodatkowy,
  - gemcytabina - komparator dodatkowy.

##### Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (OR),
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR),
- dodatkowe punkty końcowe:
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
  - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
  - stabilna choroba (SD),
  - progresja choroby (PD),
  - jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zgony.

##### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- randomizowane,
- z grupą kontrolną,
- przeprowadzone z zaślepieniem oraz bez zaślepienia,
- bez grupy kontrolnej (jednoramienne).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w analizowanej populacji chorych (pacjenci z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny). Ponadto nie uwzględniono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 9 września 2017 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 9 września 2017 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 9 września 2017 r.,

- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 9 września 2017 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

#### 3.3.1 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu

W celu porównania niwolumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Metodologię przeglądu PHE opisano w rozdziale 6, natomiast oryginalna wersja metodologii opracowanej przez Precision Health Economics została przedstawiona w aneksie 13.8.

**Precision Health Economics** pierwotnie przeprowadził wyszukiwanie z datą odcięcia do maja 2016 r. a następnie dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w maju 2017 r. Wyszukiwanie pierwotne było kompleksowe i dotyczyło porównania niwolumabu z chemioterapią standardową (większość dostępnych terapii w leczeniu raka urotelialnego, niezależnie od aktualnej praktyki klinicznej) w analizowanym wskazaniu. Strategie wyszukiwania PHE zostały przedstawione w aneksie 13.9 (appendix A).



W celu odnalezienia aktualnych (dodatkowych) badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą od 1 stycznia 2017 r. do 9 września 2017 r.

Przeglądy aktualizacyjne dotyczyły porównania nivolumabu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) w analizowanym wskazaniu, dlatego zostały zawężone względem słów kluczowych dotyczących komparatora.

Ponadto aktualizacja z datą od 1 stycznia 2017 r. zachodzi na datę przeszukiwania Precision Health Economics (3 miesiące) i niweluje ryzyko pominięcia istotnych publikacji.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano strategię (patrz Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań dotyczących stosowania nivolumabu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 9.09.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	17 192
2.	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	2 670
3.	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	9 172
4.	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 571
5.	transitional cell carcinoma [tw]	19 091
6.	transitional cell carcinomas [tw]	1 288
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	19 757
8.	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 52 5024
9.	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	49 889
10.	#8 AND #9	31 551
11.	#7 OR #10	31 551
12.	"nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[tw] OR opdivo[tw]	1 488
13.	"docetaxel"[Supplementary Concept] OR "docetaxel"[tw]	13 624
14.	"paclitaxel"[Supplementary Concept] OR "paclitaxel"[tw]	31 338
15.	"gemcitabine"[Supplementary Concept] OR "gemcitabine"[tw]	13 946
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	53 311
17.	#11 AND #16	932
18.	Search (#11 AND #16). Filters: Publication date from 2017/01/01 to 2017/09/9	68

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 9.09.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'carcinoma, transitional cell'/exp	22 886
2.	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	10 907
3.	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 113
4.	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	10 584
5.	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 658
6.	'transitional cell carcinoma':ab,ti	10 120
7.	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 427
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 511
9.	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	5 000 473
10.	urotheli* OR transitional	66 367
11.	#9 AND #10	41 355
12.	#8 OR #11	41 355
13.	'nivolumab'/exp OR 'nivolumab' OR 'opdivo'	5 125
14.	'docetaxel'/exp OR 'docetaxel'	48 797
15.	'paclitaxel'/exp OR 'paclitaxel'	90 564
16.	'gemcitabine'/exp OR 'gemcitabine'	46 864
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	150 227
18.	#12 AND #17	2 683
19.	#18 AND [embase]/lim	2 548
20.	#19 AND (2017:py)	254

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy The Cochrane Library, dane na dzień 9.09.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	453
2.	carcinomas AND transitional cell	41
3.	cell carcinoma AND transitional	816
4.	cell carcinomas AND transitional	41
5.	transitional cell carcinoma	816
6.	transitional cell carcinomas	41
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	820
8.	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	1 50 911
9.	urotheli* OR transitional	1 924
10.	#8 AND #9	1 225
11.	#7 OR #10	1 225
12.	nivolumab OR opdivo	425
13.	docetaxel	4 016

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
14.	paclitaxel	5 778
15.	gemcitabine	3 088
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	11 283
17.	<b>#11 AND #16</b>	<b>193</b>
18.	<b>#11 AND #16 Publication Year from 2017</b>	<b>39</b>
19.	#18 in Cochrane Reviews	1
20.	#18 in Other Reviews	0
21.	#18 in Clinical Trials	38
22.	#18 in Methods Studies	0
23.	#18 in Technology Assessments	0
24.	#18 in Economic Evaluations	0

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 9.09.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	nivolumab OR Opdivo	41

### 3.3.2 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu

W celu odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 9 września 2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii oraz pokrywają się ze strategiami przedstawionymi w rozdz. 3.3.1.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanej populacji chorych.

Tab. 7. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 9.09.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	17 192
2.	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	2 670

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
3.	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	9 171
4.	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 571
5.	transitional cell carcinoma [tw]	19 091
6.	transitional cell carcinomas [tw]	1 288
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	19 756
8.	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 52 3495
9.	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	49 869
10.	#8 AND #9	31 535
11.	#7 OR #10	31 535
12.	"nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[tw] OR opdivo[tw]	1 480
<b>17</b>	<b>#11 AND #12</b>	<b>42</b>

Tab. 8. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 9.09.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'carcinoma, transitional cell'/exp	22 886
2.	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	10 907
3.	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 113
4.	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	10 584
5.	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 658
6.	'transitional cell carcinoma':ab,ti	10 120
7.	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 427
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 511
9.	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	5 000 473
10.	urotheli* OR transitional	66 367
11.	#9 AND #10	41 355
12.	#8 OR #11	41 355
13.	'nivolumab'/exp OR 'nivolumab' OR 'opdivo'	5 125
14.	#12 AND #13	193
<b>15.</b>	<b>#14 AND [embase]/lim</b>	<b>191</b>

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy The Cochrane Library, dane na dzień 9.09.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	453
2.	carcinomas AND transitional cell	41
3.	cell carcinoma AND transitional	816
4.	cell carcinomas AND transitional	41
5.	transitional cell carcinoma	816
6.	transitional cell carcinomas	41
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	820
8.	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	150 911
9.	urotheli* OR transitional	1 924
10.	#8 AND #9	1 225
11.	#7 OR #10	1 225
12.	nivolumab OR opdivo	425
13.	<b>#11 AND #12</b>	<b>19</b>
14.	#13 in Cochrane Reviews	1
15.	#13 in Other Reviews	0
16.	#13 in Clinical Trials	17
17.	#13 in Methods Studies	0
18.	#13 in Technology Assessments	1
19.	#13 in Economic Evaluations	0

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■ ■ ■ ■ ■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■ ■ ■ ■ ■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali NICE oraz COCHRANE (Higgins 2011).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych ( ) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (W.W.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych;
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

## 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi lub dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki przedstawiono w postaci median czasu do wystąpienia zdarzenia i odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie.

W ramach porównania pośredniego, wyniki przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło oraz w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*; OR).

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics, rodz. 6.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z datą odcięcia 9 września 2017 r. (patrz rozdz. 3.3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu. (patrz aneks 13.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

W bazach przeszukanych pod kątem badań skuteczności praktycznej także nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz badań skuteczności klinicznej, przedstawiono w aneksie w rozdz. 13.1.

**Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych opracowań wtórnych/raportów HTA oraz badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.**

Brak opracowań wtórnych oraz badań skuteczności praktycznej jest spowodowany tym, iż jest to nowa molekula. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zarejestrowała niwolumab w terapii raka urotelialnego w lutym 2017 r.

### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu porównania niwolumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Metodologię przeglądu PHE opisano w rozdziale 6, natomiast oryginalna wersja metodologii opracowanej przez Precision Health Economics została przedstawiona w aneksie 13.9.

**Precision Health Economics** pierwotnie przeprowadził wyszukiwanie z datą odcięcia do maja 2016 r. a następnie dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w maju 2017 r. Wyszukiwanie pierwotne było kompleksowe i dotyczyło porównania niwolumabu z chemioterapią standardową (większość dostępnych terapii w leczeniu raka urotelialnego,



niezależnie od aktualnej praktyki klinicznej) w analizowanym wskazaniu. Strategie wyszukiwania PHE zostały przedstawione w aneksie 13.9 (appendix A).

W celu odnalezienia aktualnych (dodatkowych) badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą od 1 stycznia 2017 r. do 9 września 2017 r. Strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdz. 3.3.1.

Przeglądy aktualizacyjne dotyczyły porównania niwolumabu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) w analizowanym wskazaniu, dlatego zostały zawężone względem słów kluczowych dotyczących komparatora.

Ponadto aktualizacja z datą od 1 stycznia 2017 r. zachodzi na datę przeszukiwania Precision Health Economics (3 miesiące) i niweluje ryzyko pominięcia istotnych publikacji.

Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na badaniach klinicznych z randomizacją. W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe. W tej sytuacji, możliwe było wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z badań jednoramiennych II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, i przeprowadzenie porównania pośredniego opartego na regresji.

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics i zostało przedstawione w rozdz. 6.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano:

- 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (2 publikacje + 1 abstrakt dotyczący oceny jakości życia),
- 2 badania bez grupy kontrolnej oraz 1 badanie randomizowane dla paklitakselu - komparatora głównego (3 publikacje + 1 abstrakt),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oraz 2 badania randomizowane dla docetakselu - komparatora dodatkowego (3 publikacje + 2 abstrakty),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego (1 publikacja).

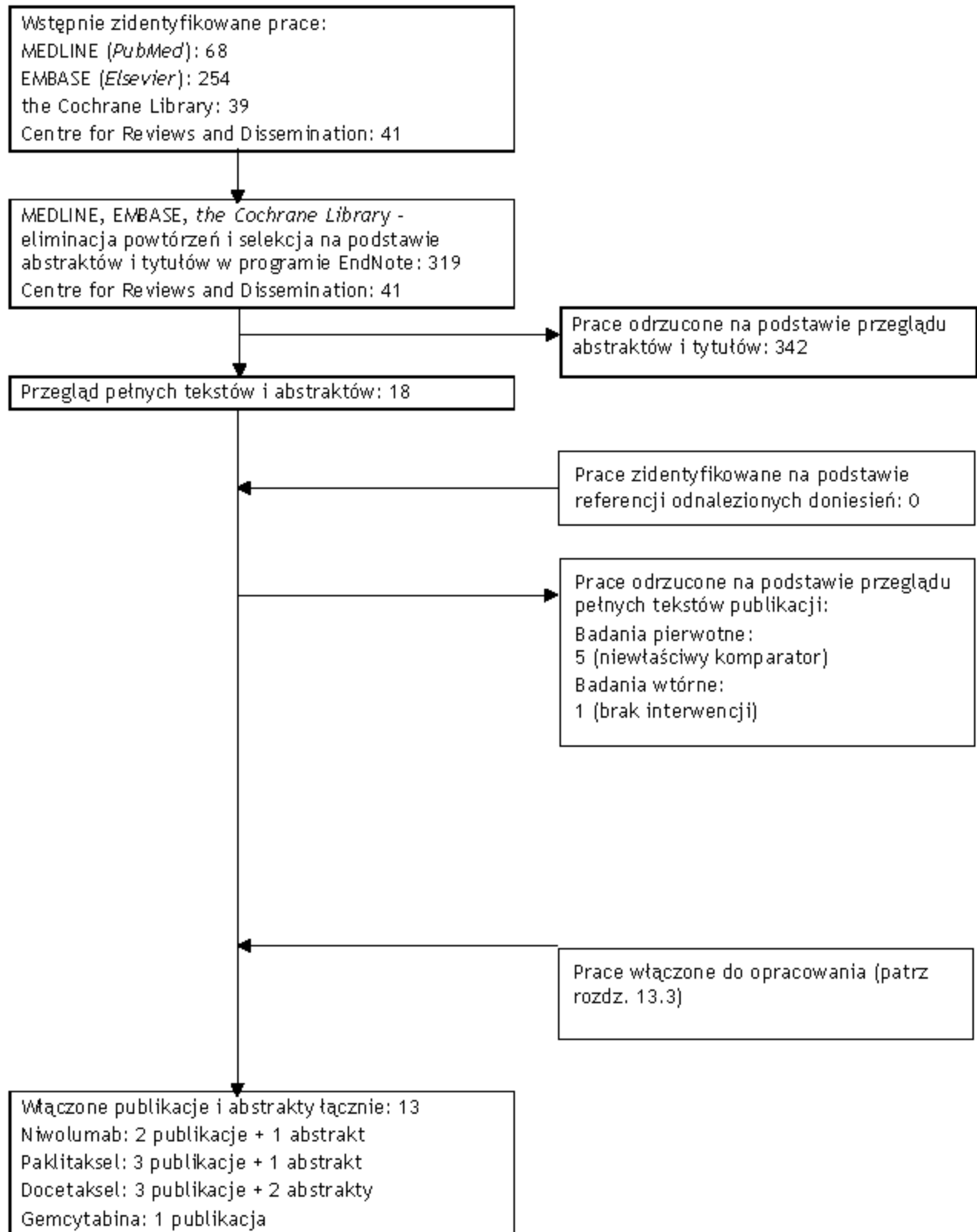
Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz wybrane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których nie łączył wspólny komparator.

Do przeglądu włączono 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie:

- Sharma 2016 (CheckMate 032) - jednoramienne badanie otwarte,
- Sharma 2017 (CheckMate 275) - jednoramienne badanie otwarte.

Skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu - komparatora głównego oceniono na podstawie 2 badań bez grupy kontrolnej oraz na podstawie 1 badania randomizowanego:

- Joly 2009 (GETUG) - badanie jednoramienne,
- Jones 2017 (PLUTO) - randomizowane badanie otwarte,
- Vaughn 2002 - badanie jednoramienne.

Skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 2 badań randomizowanych oraz na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Choueiri 2012 - randomizowane badanie podwójnie zaślepione,
- Kim 2016 - badanie jednoramienne,
- Petrylak 2016 - randomizowane badanie otwarte.

Skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Akaza 2007 - badanie jednoramienne.

**W przypadku większości badań randomizowanych do analizy włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. Jones 2017: paklitaxel; Petrylak 2016: docetaxel; Choueiri 2012: docetaxel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań wykluczono.**

Populację w badaniach stanowili chorzy z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których postępowała choroba po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Charakterystykę badań włączonych do analizy z uwzględnieniem liczebności populacji oraz mediany okresu obserwacji oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach, (Tab. 10, Tab. 11).

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>Niwolumab</b>							
Sharma 2016 (CheckMate 032)	wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy I/II przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramienne	16 ośrodków w 5 krajach (Finlandia, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	78*	minimalny czas obserwacji: 9 mies. (mediana 15,2 mies., IQR 12,9-16,8)	lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny, u chorych z progresją choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	niwolumab 3mg/kg co 2 tygodnie (n=78)
Sharma 2017 (CheckMate 275)	wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramienne	63 ośrodków w 11 krajach (m.in. Australia, Belgia, Czechy, Finlandia, Niemcy, Włochy, Japonia, Polska, Hiszpania, Szwecja, USA)	270 (265**)	minimalny czas obserwacji: mediana 7 mies. (IQR 2,96-8,77),	przerzutowy lub nieoperacyjny rak urotelialny u chorych z progresją lub nawrotem choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	niwolumab 3mg/kg co 2 tygodnie (n=265)
<b>Paklitaksel - komparator główny</b>							

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Joly 2009 (GETUG)	badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramienne	Francja	45±	bd - minimalny czas obserwacji: mediana 7 mies.	zaawansowany rak urotelialny u chorych po poprzednim schemacie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> , 3 razy w ciągu dwóch tygodni (n = 45)
Jones 2017	wieloośrodkowe randomizowane badanie II fazy typu open label	dwuramienne	24 ośrodki w Wielkiej Brytanii	65	mediana 18 mies.	lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak przejściowonabłonkowy pęcherza, miednicy nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej, u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu choroby zaawansowanej schematem chemioterapii na bazie platyny (chorzy mogli być leczeni dwoma schematami na bazie platyny, jeśli jeden z nich był stosowany jako leczenie adjuwanowe/ neoadjuwanowe).	A. paklitaksel tygodniowo (80 mg/m <sup>2</sup> ) przez 3 kolejne tygodnie, po czym 1 tydzień bez leczenia (n=65) B. pazopanib w dawce 800 mg (n=66)
Vaughn 2002	badanie kliniczne II fazy	jednoramienne	USA	31	bd - minimalny czas obserwacji: mediana 7,2 mies.	rak urotelialny u chorych leczonych wcześniej jednym schematem chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, u których wystąpiła progresja choroby.	paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> , 4 razy w ciągu 2 tygodni (n=31)
<b>Docetaksel - komparator dodatkowy</b>							
Choueiri 2012	wieloośrodkowe randomizowane podwójnie	dwuramienne	16 ośrodków w USA	75±	mediana 7;1 mies.	leczony platyną przerzutowy rak urotelialny.	A. docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , 3-

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	zaślepienie badanie kliniczne II fazy						tyg. cykl + wandetanib 100 mg, 3-tyg. cykl (n=70)  B. docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl + placebo (n=72)
<b>Kim 2016</b>	badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	jednoramienne	Korea Południowa	31	mediana 37,6 mies.	przerzutowy rak urotelialny u chorych z progresją po co najmniej jednym schemacie chemioterapii zawierającym platynę stosowanym w celu leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej (lub w terapii adjuwantowej/ neoadjuwantowej, jeśli progresja wystąpiła w ciągu 6 mies. po ostatniej dawce).	docetaksel 30 mg/m <sup>2</sup> 1-godz. wlew w dniach 1 i 8 co 3 tyg. (n=31)
<b>Petrylak 2016</b>	wieloośrodkowe randomizowane badanie otwarte II fazy oceniające docetaksel vs. docetaksel + ramucirumab vs. docetaksel + icucumab	trójramienne	32 ośrodki w Kanadzie i USA	45y	bd - minimalny czas obserwacji; mediana 9,2 mies.	przerzutowy lub lokalnie zaawansowany nieoperacyjny rak urotelialny u chorych z progresją choroby podczas leczenia lub w ciągu 12 miesięcy po ostatniej dawce schematu na bazie platyny stosowanego w ramach linii leczenia (neoadjuwantowe, adjuwantowe, choroba lokalnie zaawansowana lub przerzutowa).	A. docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> dożylnie w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu (n=45)  B. docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> +

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
							ramucirumab 10 mg/kg w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu, C. docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu + icrucumab 12 mg/kg w dniu 1 i 8 każdego 3-tyg. cyklu.
<b>Gemcytabina: komparator do datkowy</b>							
<b>Akaza 2007</b>	wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II typu open label	jednoramienne	16 ośrodków w Japonii	44††	bd - minimalny czas obserwacji: mediana 12,6 mies.	zaawansowany lub przerzutowy urotelialny przejściowonabłonkowy u chorych z nawrotem lub progresją choroby po leczeniu 1 linii schematem na bazie platyny.	gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> iv (30 min) przez 28 dni (1 cykl): 3 kolejne tyg. leczenia (podanie: dni 1, 8, 15), następnie tydzień bez leczenia (n=44)

\* W okresie od 5 czerwca 2014 r. do 24 kwietnia 2015 r. do badania włączono 86 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Pacjenci przyjmowali niwolumab w monoterapii. 78 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę leczenia.

\*\* Od 9 marca 2015 r. do 16 października 2015 r. w sumie do badania zakwalifikowano 270 pacjentów, a 265 chorych było ocenionych pod względem skuteczności terapii niwolumabem;

† Od lipca 2002 r. do sierpnia 2003 r. włączono w sumie 50 chorych; W chwili rozpoczęcia badania, 5 pacjentów nie było ocenianych (2 pacjentów włączono, ale nigdy nie otrzymali leczenia, 1 pacjent miał gruczolakorak nerki, a 2 odmówiło leczenia po włączeniu).

± W okresie od lutego 2007 do maja 2010 do badania włączono łącznie 149 pacjentów (docetaksel + wanedetanib (n=74); docetaksel + placebo (n=75));

γ Między 12 kwietnia 2011 a 10 lutym 2014 losowo włączono do badania 148 pacjentów; ramie A: docetaksel (n=49); ramie B: ramucirumab + docetaksel (n=49); ramie C: icrucumab + docetaksel (n=50).

†† Od stycznia 2004 do czerwca 2005 do badania włączono w sumie 46 pacjentów (2 pacjentów wyłączono przed podaniem pierwszej dawki leku).

IQR (ang. interquartile range) rozstęp międzykwartyłowy.



Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>Nivolumab</b>						
Sharma 2016 (CheckMate 032)	Tak	Opisane	Badanie sponсорowane przez Bristol-Myers Squibb	Tak*	nd	Tak
Sharma 2017 (CheckMate 275)	Tak	Opisane	Badanie sponсорowane przez Bristol-Myers Squibb	Tak**	nd	Tak
<b>Paklitaksel – komparator główny</b>						
Joly 2009 (GETUG)	Tak	Nieopisane	bd	Tak*	nd	Tak
Jones 2017 (PLUTO)	bd	Nieopisane	bd	Tak†	nd	Tak
Vaughn 2002	Tak	Opisane	bd	Tak††	nd	Tak
<b>Docetaksel – komparator dodatkowy</b>						
Choueiri 2012	Tak	Opisane	bd	Tak‡	nd	Tak
Kim 2016	bd	Opisane	bd	Tak‡	nd	Tak
Petrylak 2016	Tak	Opisane	bd	Tak***	nd	Tak
<b>Gemcytabina – komparator dodatkowy</b>						

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Akaza 2007	bd	Nieopisane	bd	Tak#	nd	Tak

\*analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

\*\*analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów a analizę skuteczności u pacjentów, u których było to możliwe.

†analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich pacjentów randomizowanych do grupy z paklitakselem (n=65); populacja oceny bezpieczeństwa (n=64).

†† analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich pacjentów włączonych do badania (n=31); populacja oceny bezpieczeństwa (n=30).

‡populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa (n=72).

‡ analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów włączonych do badania (n=31).

\*\*\*mITT (ang. modified intention to treat) populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa (n=45);

#domyślnie liczbą chorych dla których dostępne były dane (n=44).

## 4.2.2 Ocena jakości badań

### 4.2.2.1 Ocena jakości badań jednoramiennych

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa nivolumabu charakteryzowały się umiarkowaną i niską jakością (6/8 pkt, 4/8 pkt w skali NICE). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 12. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.**

Pytanie:	Sharma 2016 (032)	Sharma 2017 (275)	Jo ly 2009 (GETUG)	Vaughn 2002	Kim 2016	Akaza 2007
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/ cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8).	6/8	6/8	4/8	4/8	4/8	6/8

### 4.2.2.2 Ocena jakości badań randomizowanych

Jakość badań randomizowanych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. Dodatkowo wg Cochrane oceniono także badania jednoramienne. Zestawienie oceny jakości badań przedstawia poniższa tabela.

Analiza badań włączonych do przeglądu systematycznego dla niwolumabu jak i komparatorów (paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny) wskazuje na ich niską jakość co wynika z wysokiego ryzyka błędów w poszczególnych kategoriach podlegających ocenie.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<b>Niwolumab</b>							
Sharma 2016 (032)	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie	niskie	wysokie
Sharma 2017 (275)	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie
<b>Paklitaksel - komparator główny</b>							
Joly 2009 (GETUG)	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane
Jones 2017	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
Vaughn 2012	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
<b>Docetaksel - komparator dodatkowy</b>							
Choueiri 2012	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie
Kim 2016	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane
Petrylak 2016	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
<b>Gemcytabina - komparator dodatkowy</b>							
Akaza 2007	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane

Legenda:<sup>1</sup>

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędów systematycznych,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędów systematycznych,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędów systematycznych.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędów systematycznych,

<sup>1</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
  - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Kryteria włączenia w analizowanych badaniach były zbliżone w zakresie:

- profilu demograficznego,
- jednostki chorobowej (histologicznie potwierdzony rak urotelialny),
- stanu sprawności wg ECOG,
- parametrów laboratoryjnych,
- oczekiwanej długości życia.

Kryteria wykluczenia w badaniach były zbliżone w zakresie:

- historii innych jednostek chorobowych,
- przerzutów do mózgu.

**Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Nivolumab</b>		
Sharma 2016 (CheckMate 032)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z postępującą chorobą i po przynajmniej jednym schemacie chemioterapii opartej na pochodnych platyny leczenia raka przerzutowego, lokalnie zaawansowanego,</li> <li>• odnotowany nawrót choroby w ciągu 1 roku od zakończenia terapii platyną neoadjuwantową lub adjuwantową,</li> <li>• pacjenci, którzy odmówili przed badaniem standardowego leczenia przerzutów (stadium IV) chemioterapią lub choroba nie była miejscowo leczona,</li> <li>• lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny wg skali sprawności ECOG od 0 do 1,</li> <li>• choroba potwierdzona rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową,</li> <li>• wyniki podstawowych badań laboratoryjnych tj.: liczba białych krwinek, neutrofile, płytek krwi, hemoglobina,</li> <li>• kreatynina w surowicy, aminotransferaza alaniny, asparaginian aminotransferazy,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerzuty do mózgu,</li> <li>• poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne,</li> <li>• historia lub aktywność, znanej lub podejrzanej choroby autoimmunologicznej (bliznowica, typ 1), cukrzyca, niedoczynność tarczycy spowodowana przez autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Sharma 2017 (CheckMate 275)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita bilirubina, albumina, lipaza oraz amylaza.</li> <li>• badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny,</li> <li>• pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 1,</li> <li>• paliatywna radioterapia zakończona na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku,</li> <li>• podstawowa ocena laboratoryjna w celu określenia kwalifikowalności: białe komórki krwi, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina, aminotransferaza alaninowa, bilirubina, stężenie kreatyniny) w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania,</li> <li>• z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby,</li> <li>• nowotwór, który pojawił się w ciągu ostatnich 3 lat,</li> <li>• poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, choroby autoimmunologiczne: bliznowica, cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, łuszczyca,</li> <li>• immunosupresyjne leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami w ciągu 14 dni przed badaniem,</li> <li>• leczenie za pomocą jakiejkolwiek chemioterapii lub radioterapii w ciągu 28 dni przed badaniem.</li> </ul>
<b>Paklitaksel – komparator główny</b>		
Joly 2009 (GETUG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z rakiem urotelialnym z mierzalną progresją choroby po poprzedniej linii chemioterapii w kierunku zaawansowanej choroby, z oczekiwaną długością życia <math>\geq 3</math> miesięcy,</li> <li>• stan sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 0-2,</li> <li>• hematologiczne parametry o normalnym poziomie referencyjnym; poziom bilirubiny w surowicy <math>\leq 1,5</math> granice normy (NL) oraz aminotransferazy i fosfatazy zasadowe <math>&lt; 2,5</math> NL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z przerzutami do mózgu ze stopniem neuropatii <math>\geq 2</math>.</li> </ul>
Jones 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci uczestniczący w tym badaniu mieli: histologicznie potwierdzonego raka z nabłonka przejściowego pęcherza, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (T4b i/ lub N1-3 i / lub M1),</li> <li>• choroba postępująca w trakcie lub po dawkowaniu chemioterapii platynowej dla choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z rozpoznaną chorobą serca lub GI, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, historią krwawienia, zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi lub poważnej operacji w ciągu 6 tygodni,</li> <li>• pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>zaawansowanej (pacjenci mogli mieć dwa dawkowania zawierające platynę, jeśli jedno z nich było stosowane jako adiuwantywne/ neoadiuwantywne leczenie), z postępem choroby określonym radiologicznie miejscowo,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mierzalna choroba wg kryteriów oceny odpowiedzi dotyczących guzów litych (RECIST) 1.1,</li> <li>• odpowiednia czynność organu (czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek),</li> <li>• podpisana i opatrzona datą świadomą zgodą na udział w badaniu,</li> <li>• stan sprawności wg ECOGO lub 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejszy nowotwór czy wcześniejsza ekspozycja na taksan</li> <li>• wykluczono chemioterapię lub terapię skierowaną przeciwko VEGF.</li> </ul>
Vaughn 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z histologicznie potwierdzonym dwuwymiarowo mierzalnym rakiem (każde badanie histologiczne) urotelialnym (pęcherza, miedniczki nerkowej, oraz moczowodu); przebieg choroby miejscowej i z przerzutami,</li> <li>• pacjenci na pewno przeszli jedno wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej, określone jako pojedyncze dawkowanie chemioterapii,</li> <li>• pacjenci może otrzymali wcześniej chemioterapię adiuwantywną,</li> <li>• pacjenci może otrzymali wcześniej leczenie z użyciem taksanów,</li> <li>• wymagane było, aby pacjenci posiadali stan sprawności wg ECOG 0 do 2,</li> <li>• odpowiednie czynności hematologiczne, nerkową i wątrobową,</li> <li>• oczekiwana długość życia wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące lub dłużej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z uprzednim promieniowaniem do ponad 30% szpiku kostnego i chorzy z uprzednio występującą neuropatią obwodową stopnia 2 lub więcej,</li> <li>• pacjenci z poważną chorobą serca, która nie była odpowiednio kontrolowana.</li> </ul>
<b>Docetaksel – komparator dodatkowy</b>		
Choueiri 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, postęp choroby udokumentowany przez badającego po chemioterapii platynowej, 18 lat, oraz stanu sprawności (PS) wg ECOG 0 lub 1,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z niekontrolowanymi zaburzeniami rytmu QTc<math>\geq</math>480 ms na ekranowaniu EKG,</li> <li>• stężenie potasu w surowicy poniżej 4 mmol / l (pomimo suplementacji).</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie pozwalano na wcześniejsze leczenie ukierunkowane na docetaksel oraz VEGF,</li> <li>• badanie początkowo nie pozwalało na wcześniejsze używanie paklitakselu, ale z powodu początkowego wolnego wskaźnika przyrostu, badanie zostało zmienione,</li> <li>• ogólnie, pozwolono na aż trzy terapie systemowe (udzielone w przerywie i/ lub w ciągu dwóch lat ustąpień adiuwantowych lub neoadiuwantowych),</li> <li>• wymagano, aby pacjenci posiadali odpowiednią funkcję hematologiczną, wątrobową oraz nerkową (obliczony klirens kreatyniny 30mL/min wg wzoru Cockcroft-Gaulta),</li> <li>• pacjenci z nowotworem przerzutowym ośrodkowego układu nerwowego mogli zostać włączeni, jeśli byli leczeni dłużej niż 4 tygodnie przed rejestracją, bezobjawowi, oraz mieli stabilny rezonans magnetyczny mózgu po zakończeniu leczenia.</li> </ul>	
Kim 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie potwierdzony rak urotelialny z przerzutami z mierzalną (ymi) zmianą (ami),</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• stan sprawności (PS) wg ECOG 0 lub 1,</li> <li>• udokumentowany postęp po przynajmniej jednej wcześniejszej chemioterapii platynowej dla choroby zaawansowanej lub z przerzutami (leczenie adiuwantywne lub neoadiuwantywne jako pierwszy wybór leczenia w przypadku, gdy pacjent poczynił postępy w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki),</li> <li>• odpowiednie czynności szpiku kostnego (bezwarunkowa liczba neutrofil <math>\geq 1,500</math>/mL oraz liczba płytek <math>\geq 100,000</math>/mL), prawidłowa czynność wątroby (bilirubina <math>\leq 1,5</math> górna granica normy [ULN] oraz wątrobowe transaminazy <math>\leq 3</math> ULN) oraz czynności nerkowe (kreatynina w surowicy <math>&lt; 1.5</math> mg/dL),</li> <li>• oczekiwana długość życia przynajmniej 3 miesiące.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie tasanami (docetakselem i paklitakselem),</li> <li>• przerzuty do mózgu,</li> <li>• inny nowotwór.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Petrylak 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z rakiem urotelialnym z przerzutami lub miejscowo zaawansowanym i nieoperacyjnym pęcherza, cewki moczowej, moczowodu lub miedniczki nerkowej, którzy spodziewają się poprawy podczas, lub w ciągu 12 miesięcy od pierwszego wyboru chemioterapii platynowej w ustawieniu neoadiuwantywnym, adiuwantywnym, miejscowo zaawansowanym, lub z przerzutami,</li> <li>kluczowe kryterium włączenia to stan sprawności (PS) wg ECOG 0 lub 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>więcej niż jeden wcześniejszy systemowy schemat leczenia przerzutowego,</li> <li>wcześniejsza terapia taksanami (z wyjątkiem paklitakselu).</li> </ul>
<b>Gemcytabina – komparator do doustowy</b>		
Akaza 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z potwierdzonym histologicznie i cytologicznie rakiem urotelialnym,</li> <li>pacjenci z zaawansowaną lub przerzutową chorobą, która wykazywała cechy nawrotu lub progresji po leczeniu pierwszym schematem opartym na platynach,</li> <li>pacjenci musieli mieć przynajmniej jedną rozpoznaną mierzalną zmianę w tomografii komputerowej lub za pomocą rezonansu magnetycznego,</li> <li>stan sprawności (PS) wg ECOG 0-2,</li> <li>szacunkową długość życia co najmniej 3 miesiące i wiek pomiędzy 20-74.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z napromienioną zmianą lub uszkodzeniami, które wystąpiły w uprzednio naświetlonym obszarze.</li> </ul>

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których postępowała choroba po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

W tabeli Tab. 15 przedstawiono zestawienie charakterystyki populacji chorych włączonych do badań uwzględnionych w niniejszej analizie z uwzględnieniem danych demograficznych, charakterystyki choroby (przerzuty do wątroby, do kości, węzłów chłonnych), stanu sprawności wg ECOG, czynników genetycznych (status PD-L1) oraz analizy wcześniejszego leczenia (przedział wolny od leczenia zdefiniowano jako 3 miesiące od schematu leczenia platyną do odpowiedzi na wcześniejszy schemat leczenia platyną w postaci nawrotu/progresji choroby, wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa lub z powodu choroby przerzutowej).

W badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny mediana wieku pacjentów była zbliżona. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności choroby wg ECOG  $\geq$  1 oraz z przerzutami nowotworu do wątroby i kości był największy w badaniach dla paklitakselu i docetakselu. Dodatkowo mając na uwadze pozostałe kategorie danych należy podkreślić, iż populacje w analizowanych badaniach były heterogeniczne, stąd wyniki porównań pośrednich niezależnie do stosowanej metody należy interpretować z ostrożnością.

### **Charakterystyka populacji w badaniach dla niwolumabu**

W badaniu **Sharma 2016 (CheckMate 032)**, (n=78) populację stanowili dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których postępowała choroba po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci nie byli wyselekcjonowali zgodnie z ekspresją PD-L1, ale ekspresja białka PD-L1 była oceniona retrospektywnie. Pacjenci otrzymywali dożylnie niwolumab w dawce 3 mg/kg co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub do czasu przerwania leczenia z powodu niedopuszczalnej toksyczności.

Trzech pacjentów, którzy wcześniej odmówili standardowego leczenia, nie otrzymywało chemioterapii zawierającej platynę. 71 (91%) z 78 pacjentów otrzymało próbki tkanek nowotworowych zebranych na początku badania, a ekspresję PD-L1 można było zmierzyć w próbkach od 67 pacjentów. Otrzymano 45 biopsji z pierwotnego miejsca nowotworu i 22 z miejsca przerzutowego. Co najmniej jeden czynnik ryzyka Bellmunta (stan sprawności w skali ECOG  $>$  0, przerzuty do wątroby lub stężenie hemoglobiny  $<$ 10 g/dl, zaangażowanie narządów wewnętrznych lub zajęcie tylko węzłów chłonnych) zaobserwowano u 51 (65%) spośród 78 pacjentów. Szczegółową charakterystykę populacji badanej przedstawiono w aneksie 13.2.1 w Tab. 76.

W publikacji **Sharma 2017 (CheckMate 275)**, (n=265) badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), z przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem urotelialnym, którego postęp wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z nielечzonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby.

Do badania zakwalifikowano 270 pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawany dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie. Szczegółową charakterystykę populacji badanej przedstawiono w aneksie 13.2.1 w Tab. 77.

### **Charakterystyka populacji w badaniach dla paklitakselu - komparatora głównego**

W badaniu **Joly 2009 (GETUG)**, (n=45) populację stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym po poprzednim schemacie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na początku badania 37 pacjentów (82%) miało wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG a 42 pacjentów (93%) miało chorobę przerzutową. 16 pacjentów (36%) otrzymywało uprzednio radioterapię. Wszyscy pacjenci otrzymali przed badaniem chemioterapię uzupełniającą w

pierwszej kolejności (32 pacjentów, 71%) lub chemioterapię w chorobie przerzutowej (13 pacjentów, 29%), z czego 2 do nawrotu występujących po zabiegu. Schematy chemioterapii obejmowały: gemcytabinę i platynę w 89% przypadków i MVAC (metotreksat / winblastynę / doksorubicynę / cisplatinę) w innych przypadkach. Dwóch pacjentów otrzymało również paklitaksel w połączeniu z cisplatiną (4 cykle u 1 pacjenta), oraz z cisplatinę w połączeniu z gemcytabiną (6 cykli u 1 pacjenta).

Do analizy ostatecznie włączono 45 pacjentów, którzy przyjmowali dożylnie paklitaksel w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, 3 razy w ciągu dwóch tygodni. Szczegółową charakterystykę populacji badanej przedstawiono w aneksie 13.2.2 w Tab. 78.

W badaniu **Jones 2017 (PLUTO)**, (n=65) populację stanowili pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przełojciowonabłonkowym pęcherza, miednicy nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej, po wcześniejszym leczeniu choroby zaawansowanej schematem chemioterapii na bazie platyny (chorzy mogli być leczeni dwoma schematami na bazie platyny, jeśli jeden z nich był stosowany jako leczenie adjuwantowe/neoadjuwantowe).

Ponad 20% pacjentów miało przerzuty do wątroby a ponad 60% miało nieprawidłowy stan sprawności wg ECOG. Tylko dwóch pacjentów miało przed badaniem cystektomię.

Do badania włączono 65 pacjentów w ramieniu z paklitakselem w infuzjach dożylnych w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 cyklu 28-dniowego, przez maksymalnie 24 tygodni. Charakterystykę populacji badanej przedstawiono w aneksie 13.2.2 w Tab. 79.

W publikacji **Vaughn 2002**, (n=31) do badania włączono pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych wcześniej jednym schematem chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, u których wystąpiła progresja choroby:

Większość pacjentów (87%) miało wynik 0 lub 1 w skali sprawności ECOG. 50% pacjentów miało przerzuty do 3 lub więcej lokalizacji. Ponadto wszyscy chorzy otrzymali jeden schemat chemioterapii dla zaawansowanego raka urotelialnego, przy czym MVAC był najczęstszym schematem leczenia. 8 pacjentów (26%) miało udokumentowaną odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię. 5 pacjentów (16%) otrzymywało wcześniej chemioterapię pomocniczą a 13 pacjentów (42%) otrzymywało uprzednio radioterapię.

Do badania włączono 31 pacjentów, którzy przyjmowali paklitaksel dożylnie w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.2 w Tab. 80.

#### **Charakterystyka populacji w badaniach dla docetakselu - komparatora dodatkowego**

W badaniu **Choueiri 2012**, (n=72) populację stanowili pacjenci leczeni platyną z przerzutowym rakiem urotelialnym. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy przyjmującej A. wandetanib z docetaxelem (n=70) lub B. docetaksel z placebo (n=72). Pacjentom w obu ramionach podawano w 21 dniowym cyklu terapii docetaksel w infuzji w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>. Pacjentów podzielono między innymi na podstawie skali sprawności wg ECOG oraz liczby wcześniejszych schematów terapii. Szczegółową charakterystykę populacji badanej w ramieniu docetaksel plus placebo przedstawiono w aneksie 13.2.3 w Tab. 81.

W publikacji **Kim 2016**, (n=31) poddano badaniu 31 chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Pacjenci przyjmowali docetaksel w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 8 dniu 21 dniowego cyklu terapii. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.3 w Tab. 82.

W badaniu **Petrylak 2016**, (n=45) populację stanowili pacjenci z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem urotelialnym z progresją choroby podczas leczenia lub w ciągu 12 miesięcy po ostatniej dawce schematu na bazie platyny stosowanego w ramach I linii leczenia. Do ramienia A (terapia wyłącznie docetaksalem) włączono łącznie 45 chorych, którym podano dożylnie docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.3 w Tab. 83.

#### **Charakterystyka populacji w badaniach dla gemcytabiny (komparator dodatkowy)**

W badaniu **Akaza 2007**, (n=44) populację stanowili pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którego nawrót wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do badania włączono 44 pacjentów, którzy przyjmowali gemcytabinę dożylnie przez 30 min w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 1, 8 i 15 dnia w 28 dniowym cyklu terapii. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie w 13.2.4 w Tab. 84.

Zestawienie szczegółowych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych w poszczególnych badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny przedstawiono w tabelach Tab. 76-Tab. 84. w aneksie 13.1.

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Populacja mITT, n	Wiek, mediana; lata	ECOG $\geq 1$ , n (%)	Przerzuty do wątroby, n (%)	Hemoglobina $< 10 \text{ dl}$ , n (%)	Przerzuty do kości, n (%)	Przerzuty wyłącznie do węzłów chłonnych, n (%)	PD-L1*, (%)	Przedział wolny od leczenia (miesiące)†, (%)
<b>Nivolumab</b>									
Sharma 2017 (CheckMate 032)	78	65,5 (31-85)	36 (46%)	11 (14%)	11 (14%)	13 (17%)	11 (14%)	(22%) ( $\geq 5\%$ ); (14%) ( $\geq 10\%$ ); (13%) ( $\geq 5\%$ )	(60%) ( $< 3$ ); (74%) ( $< 6$ ); (90%) ( $< 12$ )
Sharma 2016 (CheckMate 275)	265	66 (38-90)	125 (47%)	77 (29%)	45 (17%)	45 (17%)	45 (17%)	(30%) ( $\geq 5\%$ ); (22%) ( $\geq 10\%$ ); (13%) ( $\geq 5\%$ )	(58%) ( $< 3$ ); (80%) ( $< 6$ ); (94%) ( $< 12$ )
<b>Paklitaksel - komparator główny</b>									
Joly 2009 (GETUG)	45	64 (47-79)	bd	17 (38%)	bd	15 (33%)	25 (55%)	bd	(34%) ( $< 3$ )
Jones 2017	65	70 (63-77)	40 (61%)	19 (29%)	bd	bd	bd	bd	(75%) ( $< 6$ )
Vaughn 2002	31	66 (48-83)	16 (52%)	14 (45%)	bd	10 (32%)	bd	bd	bd
<b>Docetaksel - komparator dodatkowy</b>									
Choueiri 2012	72	$\geq 65$ : 33 (45,8)*	bd	27 (38%)	0,6 (0,8%)	bd	bd	bd	bd
Kim 2016	31	64 (40-79)	bd	10 (32%)	7 (23%)	7 (23%)	3 (9%)	bd	(36%) ( $< 3$ )
Petrylak 2016	45	69,0 (29-84)†	27 (61%)	12 (27%)	6 (13%)	bd	bd	bd	(98%) ( $< 12$ )
<b>Gemcytabina - komparator dodatkowy</b>									
Akaza 2007	44	65 (35-74)	14 (32%)	6 (14%)	bd	9 (20%)	bd	bd	bd

ECOG - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; \*Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza; †n (%); † IQR (ang. interquartile range) rozstęp międzykwartylowy.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Nivolumab</b>		
Sharma 2016 (032)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>o Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>o Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) definiowana w badaniu jako najlepsza odpowiedź z całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> </ul>
Sharma 2017 (275)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>o Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>o Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) definiowana w badaniu jako najlepsza odpowiedź z potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>
<b>Paklitaksel: komparator główny</b>		
Joly 2009 (GETUG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>o Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>o Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowany jako całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna choroba.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>• Czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>

<b>Badanie</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>	<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>
Jones 2017 (PLUTO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane</li> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>Wskaźnik korzyści klinicznych (CBR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> <li>Jakość życia</li> </ul>
Vaughn 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>
<b>Docetaksel – komparator dodatkowy</b>		
Choueiri 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Kim 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Petrylak 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR)</li> </ul> </li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Gemcytabina – komparator dodatkowy</b>		
Akaza 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

Przyczyny nieukończenia badań włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli. W publikacjach Vaughn 2002 i Choueiri 2017 nie przedstawiono danych związanych z nieukończeniem przez pacjentów badań.



Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.

Badanie	Populacja mITT, n	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia z badania									
			Związane z progresją choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem, n (%)	Prośba pacjenta, n (%)	Nieprzeżeganie zaleceń lekarza, n (%)	Niespełnienie kryteriów włączenia, n (%)	Utrata z badania, n (%)	Toksyczność leku, n (%)	Zgony, n (%)	Inne, n (%)
<b>Nivolumab</b>												
Sharma 2016 (032)	78	60 (77%)	50 (64%)	2 (3%)*	4 (5%)†	2 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	bd	bd	bd	bd
Sharma 2017 (275)	270	204 (75%)	144 (53%)	bd	34 (13%)	9 (3%)	1 (0,4%)	bd	1 (0,4%)	14 (52%)	bd	1 (0,4%)‡
<b>Paklitaksel – komparator główny</b>												
Joly 2009 (GETUG)	45	bd	28 (62%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	6 (13%)	5 (11%)	1 (2%)
Jones 2017 (PLUTO)	65	bd	28 (43,8%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (7,8%)	bd	bd
Vaughn 2002	30	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Docetaksel – komparator dodatkowy</b>												
Choueiri 2012	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Kim 2016	31	bd	28 (90%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (10%)	bd	bd
Petrylak 2016	45	45 (100%)	28 (62%)	7 (16%)	bd	bd	bd	2 (4%)‡	bd	bd	2 (4%)	6 (13%)‡

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Populacja mITT, n	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia z badania									
			Związane z progresją choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem, n (%)	Prośba pacjenta, n (%)	Nieprzeżeganie zaleceń lekarza, n (%)	Niespełnienie kryteriów włączenia, n (%)	Utrata z badania, n (%)	Toksyczność leku, n (%)	Zgony, n (%)	Inne, n (%)
<b>Gemcytabina – komparator do doustny</b>												
Akaza 2007	44	bd	bd	2 (5%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\*Jeden pacjent miał zapalenie płuc i jeden trombocytopenię. †Jeden pacjent miał podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, anemię i zakażenie jelit; ‡wycofanie zgody; ‡u jednego pacjenta odnotowano stałe pogorszenie się stanu zdrowia.

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które zidentyfikowano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym:

**Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 20.09.2017 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01928394	Sharma P., Callahan M.K., Bono P., Kim J., Spiliopoulou P., Calvo E., Pillai R.N., Ott P.A., de Braud F., Morse M., Le D.T., Jaeger D., Chan E., Harbison C., Lin C.-S., Tschaika M., Azrilevich A., Rosenberg J.E. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016 17:11 (1590-1598).	Badanie zostało włączone do przeglądu
NCT02387996	Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.-O., Bracarda S., Arranz J.Á., Pal S., Ohyama C., Sazi A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2017 18:3 (312-322).	Badanie zostało włączone do przeglądu

**Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na [ClinicalTrialsregister.eu](http://ClinicalTrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 20.09.2017 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01928394	Sharma P., Callahan M.K., Bono P., Kim J., Spiliopoulou P., Calvo E., Pillai R.N., Ott P.A., de Braud F., Morse M., Le D.T., Jaeger D., Chan E., Harbison C., Lin C.-S., Tschaika M., Azrilevich A., Rosenberg J.E. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016 17:11 (1590-1598).	Badanie zostało włączone do przeglądu
NCT02387996	Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.-O., Bracarda S., Arranz J.Á., Pal S., Ohyama C., Sazi A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2017 18:3 (312-322).	Badanie zostało włączone do przeglądu

## 5 OCENA SKUTECZNOŚCI

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz wybrane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których nie łączył wspólny komparator.

Do przeglądu włączono 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie:

- Sharma 2016 (CheckMate 032) - jednoramienne badanie otwarte,
- Sharma 2017 (CheckMate 275) - jednoramienne badanie otwarte.

Skuteczność paklitakselu - komparatora głównego oceniono na podstawie 2 badań bez grupy kontrolnej oraz na podstawie 1 badania randomizowanego:

- Joly 2009 (GETUG) - badanie jednoramienne,
- Jones 2017 (PLUTO) - randomizowane badanie otwarte,
- Vaughn 2002 - badanie jednoramienne.

Skuteczność docetakselu - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 2 badań randomizowanych oraz na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Choueiri 2012 - randomizowane badanie podwójnie zaślepione,
- Kim 2016 - badanie jednoramienne,
- Petrylak 2016 - randomizowane badanie otwarte.

Skuteczność gemcytabiny - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Akaza 2007 - badanie jednoramienne.

**W przypadku większości badań randomizowanych do analizy skuteczności włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. Jones 2017: paklitaksel; Petrylak 2016: docetaksel; Choueiri 2012: docetaksel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem analizy wykluczono.**

W analizie skuteczności oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla niwolumabu, tj.:

- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR),
- Częściowa odpowiedź na leczenie (PR),

- Dodatkowe punkty końcowe
  - o Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
  - o Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
  - o Stabilna choroba (SD),
  - o Progresa choroby (PD),
  - o Jakość życia.

## 5.1 Niwolumab

Ocenę skuteczności niwolumabu przeprowadzono na podstawie dwóch wieloośrodkowych otwartych badań jednoramiennych:

1. Sharma 2016 (CheckMate 032),
2. Sharma 2017 (CheckMate 275).

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.1.

### 5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

#### **Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)**

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 9,7 mies. [95%CI: 7,26; 16,16], a szacunkowe wartości OS wynosiły 69,2% [95%CI: 57,7; 78,2] w 6 miesiącu i 45,6% [95%CI: 34,2; 56,3] w 12 miesiącu (dane na podstawie ChPL Opdivo).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 9,9 mies. [95%CI: 7,0- nie osiągnięto], natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: 16,2 mies. [95%CI: 7,6- nie osiągnięto].

#### **Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)**

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) w przypadku mediany okresu obserwacji 7,0 mies. (IQR 2,96- 8,77), mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 8,74 mies. [95%CI: 6,05- nie osiągnięto].

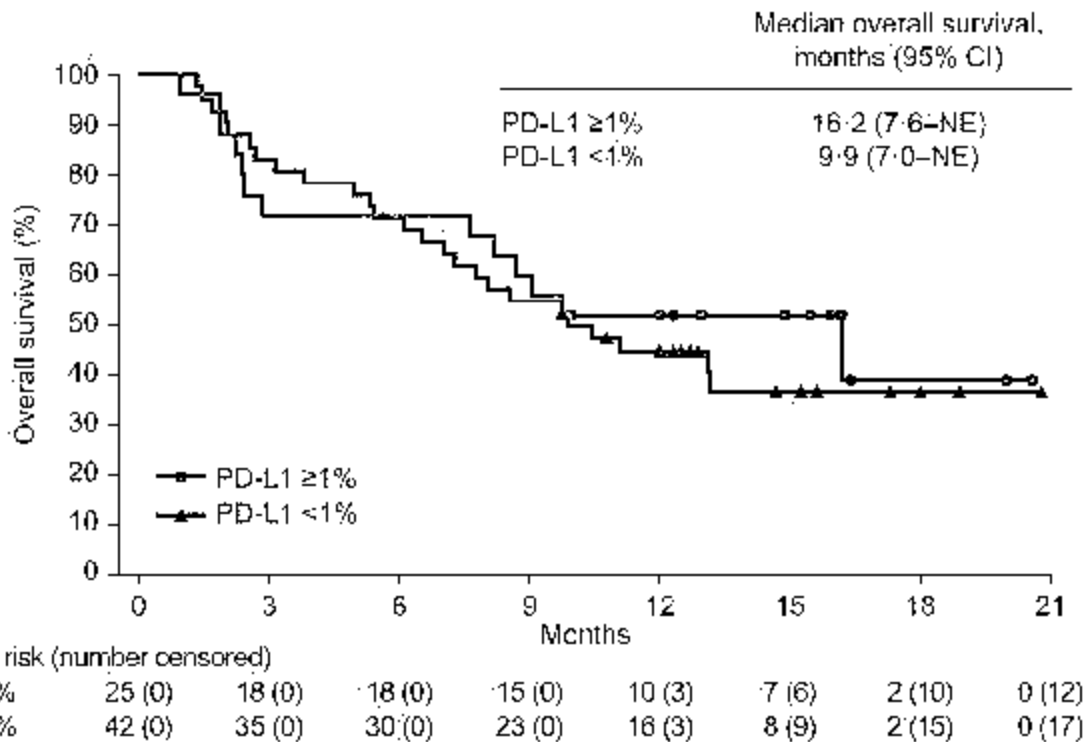
W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 5,95 mies. [95%CI: 4,30-8,08], natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: 11,30 mies. [95%CI: 8,74- nie osiągnięto].

**Tab. 20 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.**

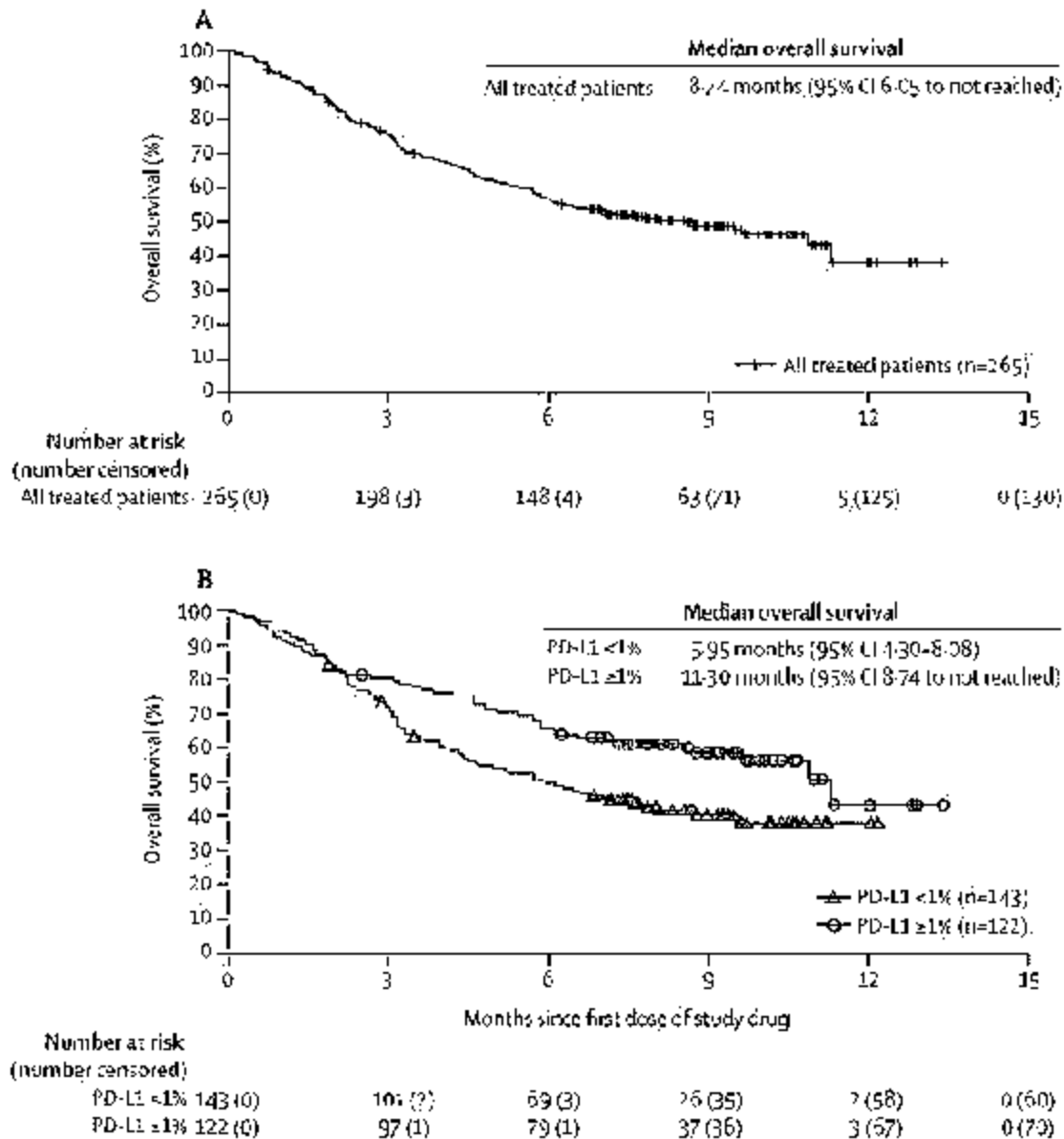
Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Niwolumab (n=78), [95% CI]	*PD-L1 <1% (n=42), [95% CI]	*PD-L1 ≥1% (n=25), [95% CI]	Niwolumab (n=265), [95% CI]	*PD-L1 <1% (n=143), [95% CI]	*PD-L1 ≥1% (n=122), [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)						
Mediana OS, mies:	9,7 [7,26; 16,16]	9,9 [7,0-nie osiągnięto]	16,2 [7,6-nie osiągnięto]	8,74 [6,05-nie osiągnięto]	5,95 [4,30-8,08]	11,30 [8,74-nie osiągnięto]
OS po 6 mies., %	69 [57,7; 78,2]	bd	bd	bd	bd	bd
OS po 12 mies., %	45,6 [34,2; 56,3]	bd	bd	bd	bd	bd

\* Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

**Ryc 2. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu.**



Ryc 3. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.



### 5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032):

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła (PFS) 2,8 mies. [95%CI: 1,5-5,9]. W przypadku 12 miesięcznego okresu obserwacji przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 21% [95%CI: 12-31].

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2,8 mies. [95%CI: 1,4-6,5], natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: 5,5 mies. [95%CI: 1,4-11,2].

### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2,0 mies. [95%CI: 1,87-2,63].

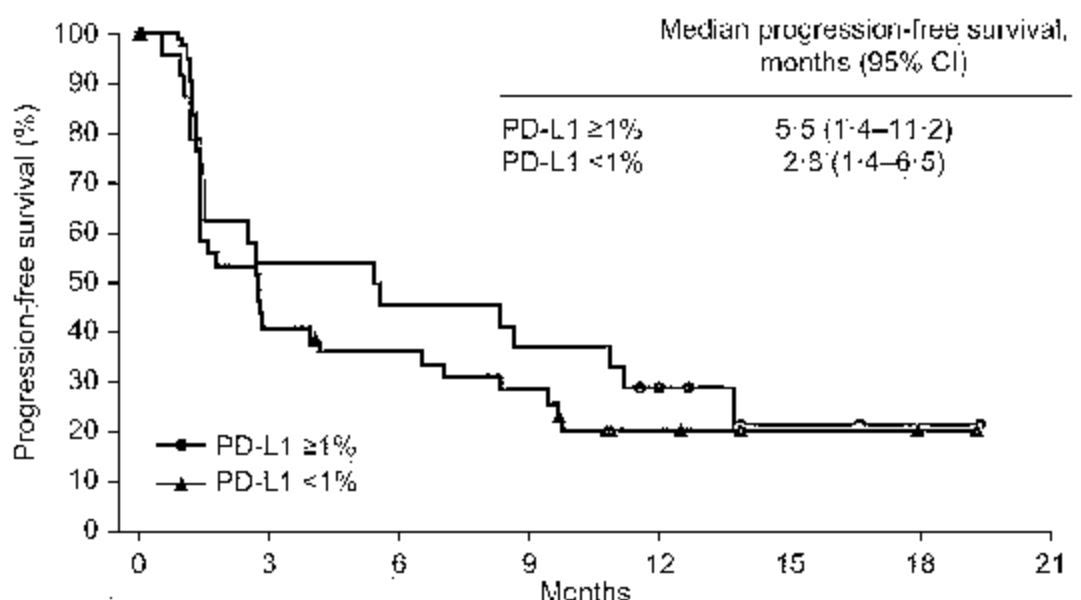
Nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% oraz ≥1%.

**Tab. 21 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.**

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Niwolumab (n=78) [95% CI]	PD-L1 <1% (n=42) [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=25) [95% CI]	Niwolumab (n=265) [95% CI]	PD-L1 <1% (n=143) [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=122) [95% CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
Mediana PFS, mies.	2,8 [1,5-5,9]	2,8 [1,4-6,5]	5,5 [1,4-11,2]	2,0 [1,87-2,63]	bd	bd
PFS po 12 mies., %	21 [12-31]	bd	bd	bd	bd	bd

\* Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza.

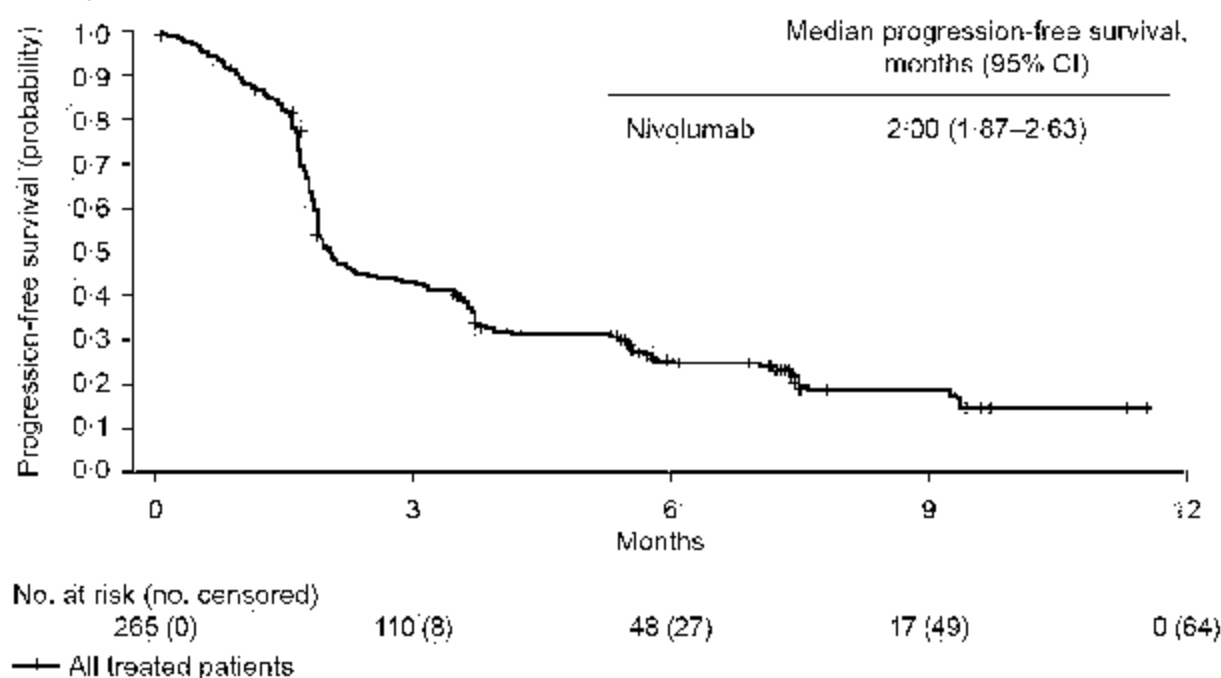
**Ryc 4. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu.**



Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21
PD-L1 ≥1%	25 (0)	13 (1)	11 (1)	9 (1)	5 (3)	2 (5)	1 (5)	0 (7)
PD-L1 <1%	42 (0)	17 (1)	14 (2)	11 (2)	4 (6)	2 (8)	1 (9)	0 (10)



**Ryc 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu Shama 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.**



### 5.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=78) u 19 chorych (24,4%) obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) obserwowano u 11 chorych (26,2%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 6 chorych (24,0%).

#### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=265) u 52 chorych (19,6%) zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) obserwowano u 23 chorych (16,1%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 29 chorych (23,9%).

**Tab. 22. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.**

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Nivolumab (n=78), [95% CI]	PD-L1 <1% (n=42), [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=25), [95% CI]	Nivolumab (n=265), [95% CI]	PD-L1 <1% (n=143), [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=122), [95% CI]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)						
Odsetek pacjentów z OR	19 (24,4%)	11 (26,2%)	6 (24,0%)	52* (19,6%)	23 (16,1%)	29 (23,9%)

\* Całkowita odpowiedź na leczenie plus częściowa odpowiedź.

## 5.1.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=78) u 14 chorych (18%) obserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% częściową odpowiedź na leczenie (PR) obserwowano u 10 chorych (24%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 2 chorych (8%).

### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=265) u 46 chorych (17%) zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% częściową odpowiedź na leczenie (PR) obserwowano u 46 chorych (15%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 24 chorych (20%).

**Tab. 23 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.**

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Nivolumab (n=78), n (%)	PD-L1 <1% (n=42), n (%)	PD-L1 ≥1% (n=25), n (%)	Nivolumab (n=265), n (%)	PD-L1 <1% (n=143), n (%)	PD-L1 ≥1% (n=122), n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)						
Odsetek pacjentów z PR	14 (18%)	10 (24%)	2 (8%)	46 (17%)	22 (15%)	24 (20%)

## 5.1.5 Dodatkowe punkty końcowe

### 5.1.5.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 9,4 mies. [IQR: 5,7-12,5], (Tab. 28, Ryc 6).

W badaniu nie podano informacji na temat mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% i ≥1%.

#### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

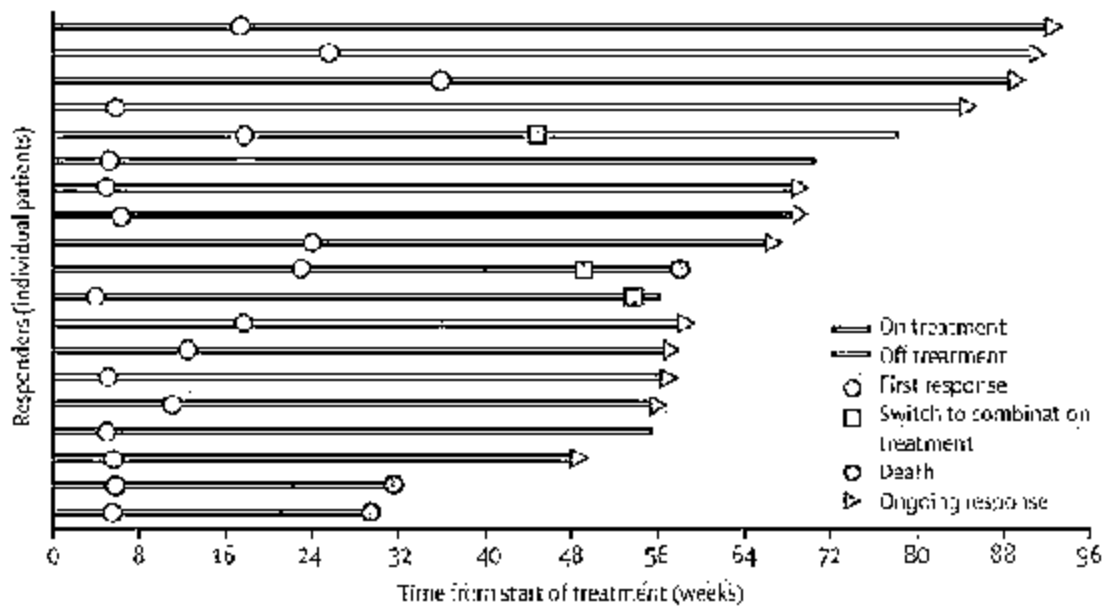
W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) oraz w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% i ≥1%, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta, (Tab. 28, Ryc 7).

**Tab. 24** Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.

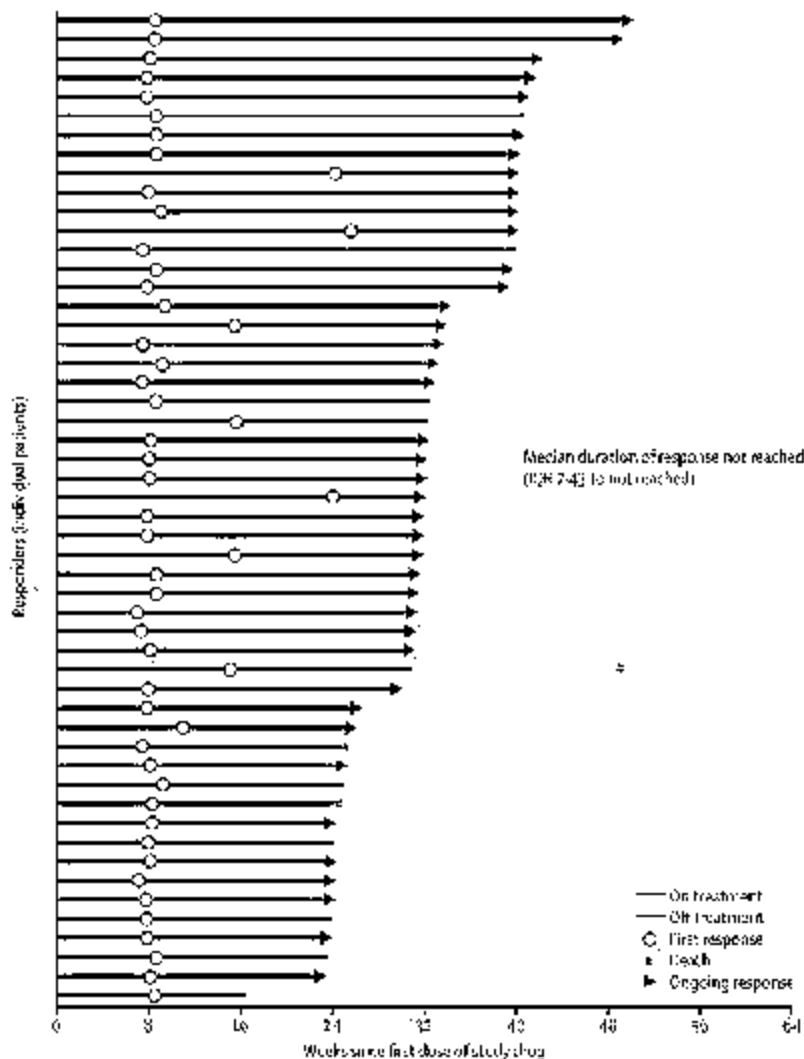
Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Niwolumab (n=78), [IQR]	PD-L1 <1% (n=42), [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=25), [95% CI]	Niwolumab (n=265), [IQR]	PD-L1 <1% (n=143), [95% CI]	PD-L1 ≥1% (n=122), [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie* (DOR)						
Mediana DOR, mies:	9,4 [5,7-12,5]	bd	bd	NR [7,43- NR]†	NR (7,43- NR)	NR (7,52- NR)
Odsetek pacjentów z DOR, n (%)	bd	bd	bd	bd	23 (16%)	29 (24%)

\* Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza; IQR (ang. interquartile range) rozstęp międzykwartyłowy; NR (ang. not reached) nie osiągnięto; † Wierzony u 52 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Ryc 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla nivolumabu.



Ryc 7. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.



### 5.1.5.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 1,5 mies. [95%CI: 1,2-4,1], (Tab. 25, Ryc 6).

W badaniu nie podano informacji na temat mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% i ≥1%.

#### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275):

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 1,87 mies. [95%CI: 1,81-1,97], (Tab. 25,

Ryc 7).

W badaniu nie podano informacji na temat mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% i ≥1%.

**Tab. 25 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.**

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Niwolumab (n=78), [95%CI]	PD-L1 <1% (n=42), [95%CI]	PD-L1 ≥1% (n=25), [95%CI]	Niwolumab (n=265), [95%CI]	PD-L1 <1% (n=143), [95%CI]	PD-L1 ≥1% (n=122), [95%CI]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)						
Mediana TTR, mies.	1,5 [1,2-4,1]	bd	bd	1,87 [1,81-1,97]†	bd	bd
Odsetek pacjentów w z TTR, n. (%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\* Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza; †Mierzony u 52 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

### 5.1.5.3 Stabilna choroba (SD)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u 22 chorych (28%) obserwowano stabilną chorobę (SD).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% stabilną chorobę (SD) obserwowano u 11 chorych (26%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 8 chorych (32%).

### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=265) u 60 chorych (23%) zaobserwowano stabilną chorobę (SD).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% stabilną chorobę (SD) obserwowano u 25 chorych (18%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 35 chorych (29%).

Tab. 26. Stabilna choroba (SD) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Nivolumab (n=78); n (%)	PD-L1 <1% (n=42); n (%)	PD-L1 ≥1% (n=25); n (%)	Nivolumab (n=265); n (%)	PD-L1 <1% (n=143); n (%)	PD-L1 ≥1% (n=122); n (%)
Stabilna choroba (SD)						
Odsetek pacjentów z SD	22 (28%)	11 (26%)	8 (32%)	60 (23%)	25 (18%)	35 (29%)

### 5.1.5.4 Progresja choroby (PD)

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=78) u 30 chorych (38%) obserwowano progresję choroby (PD).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% progresję choroby (PD) obserwowano u 18 chorych (43%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: progresję choroby zareportowano u 8 chorych (32%).

#### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275):

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących nivolumab (n=265) u 104 chorych (39%) zaobserwowano progresję choroby (PD).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% progresję choroby (PD) obserwowano u 67 chorych (47%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: progresję choroby zareportowano u 37 chorych (30%).

**Tab. 27. Progresa choroby (PD) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla nivolumabu.**

Badanie	CheckMate 032			CheckMate 275		
	Nivolumab (n=78), n (%)	PD-L1 <1% (n=42), n (%)	PD-L1 ≥1% (n=25), n (%)	Nivolumab (n=265), n (%)	PD-L1 <1% (n=143), n (%)	PD-L1 ≥1% (n=122), n (%)
Progresa choroby (PD)						
Odsetek pacjentów z PD	30 (38%)	18 (43%)	8 (32%)	104 (39%)	67 (47%)	37 (30%)

### 5.1.5.5 Jakość życia

#### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia pacjentów przyjmujących nivolumab.

#### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

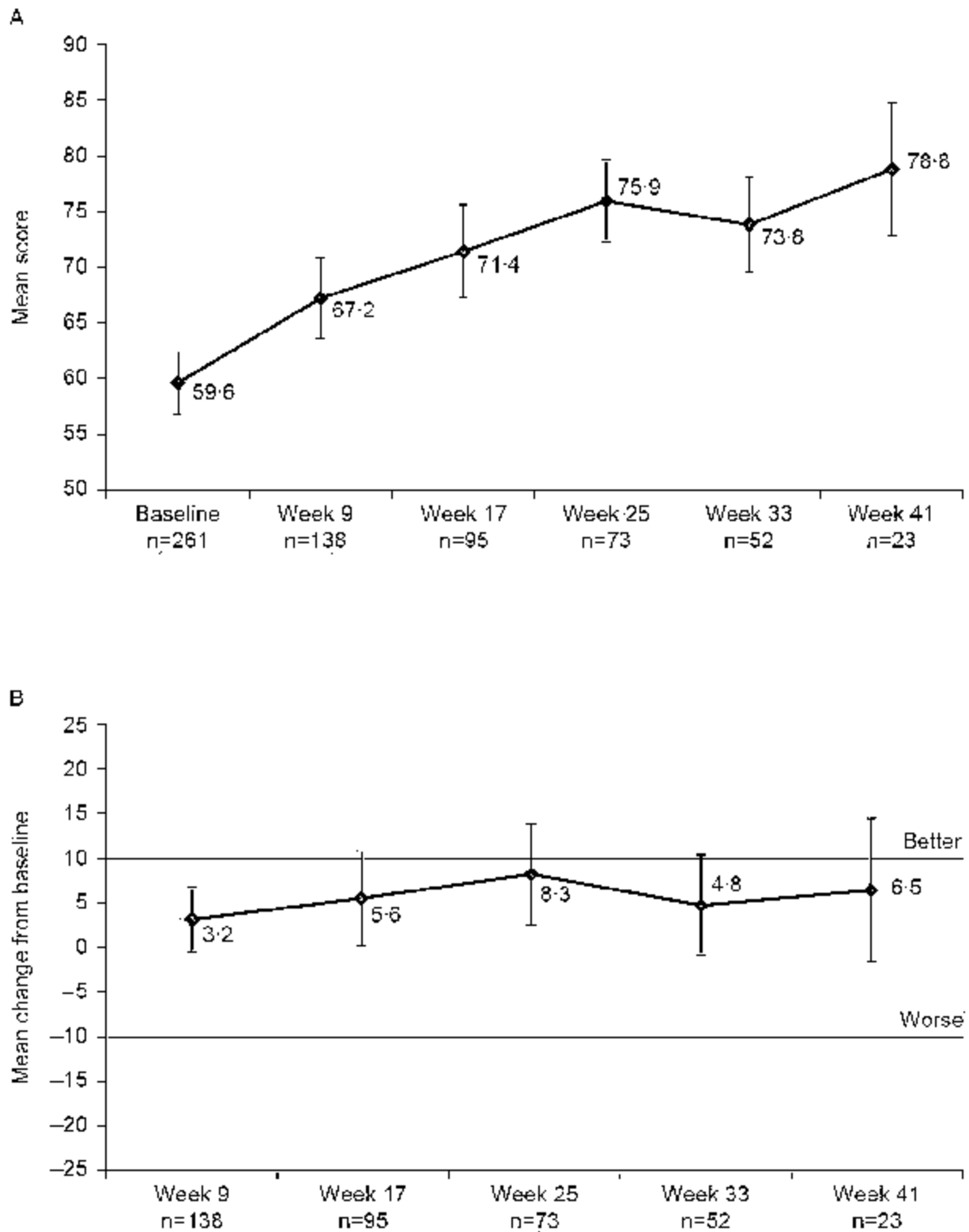
Jakość życia związana ze stanem zdrowia chorych na raka została ustalona przez Europejską Organizację do Badań i Leczenia Raka (EORTC) przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D, a także wizualnej skali analogowej określających zmiany ogólnego stanu zdrowia. Oceny dokonano po zapisaniu się, lecz przed podaniem nivolumabu w pierwszym dniu, potem w każdym 4 cyklu trwającym do 48 tygodni, a później w każdym 6 cyklu do czasu wystąpienia postępu choroby lub przerwania leczenia.

Zmienne ciągłe zostały zestawione ze statystykami opisowymi. Wyniki uzyskane skalą EORTC QLQ-C30 zostały przekształcone do przedziału 0-100-tak, aby wyższe wartości odpowiadały wyższemu poziomowi reakcji. Wyższe wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia i sprawności oznaczają lepszą jakość życia niż niższe wyniki, a wyższe wyniki skali objawów odpowiadają wyższemu obciążeniu chorobą niż niższe wyniki. Znaczące klinicznie zmiany wyniosły 10 punktów. Wyniki kwestionariusza z wizualną skalą analogową EQ-5D także mieściły się w przedziale od 0 do 100, z 0 oznaczającym najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia i 100 określającym najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Znaczące klinicznie zmiany wyniosły 7 punktów.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniony przez 262 pacjentów (97%) na początku i końcu leczenia charakteryzował się ogólnie dobrymi wynikami: co najmniej 75% wszystkich ocen przez pierwsze 49 tygodni leczenia (zakres 75-86). Wyniki jakości życia określone jako zmiany w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywały się na tym samym poziomie, a ogólny status zdrowia ulegał dalszej poprawie do końca 41 tygodnia. Wyniki badań opartych na kwestionariuszu EQ-5D z wizualną skalą analogową wypełnionym przez 259 pacjentów (96%) na początku leczenia wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia do 9 tygodnia ze stałą poprawą do końca 41 tygodnia. Zarówno wyniki, jak i oceny zostały podane za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych na kolejnych wizytach.

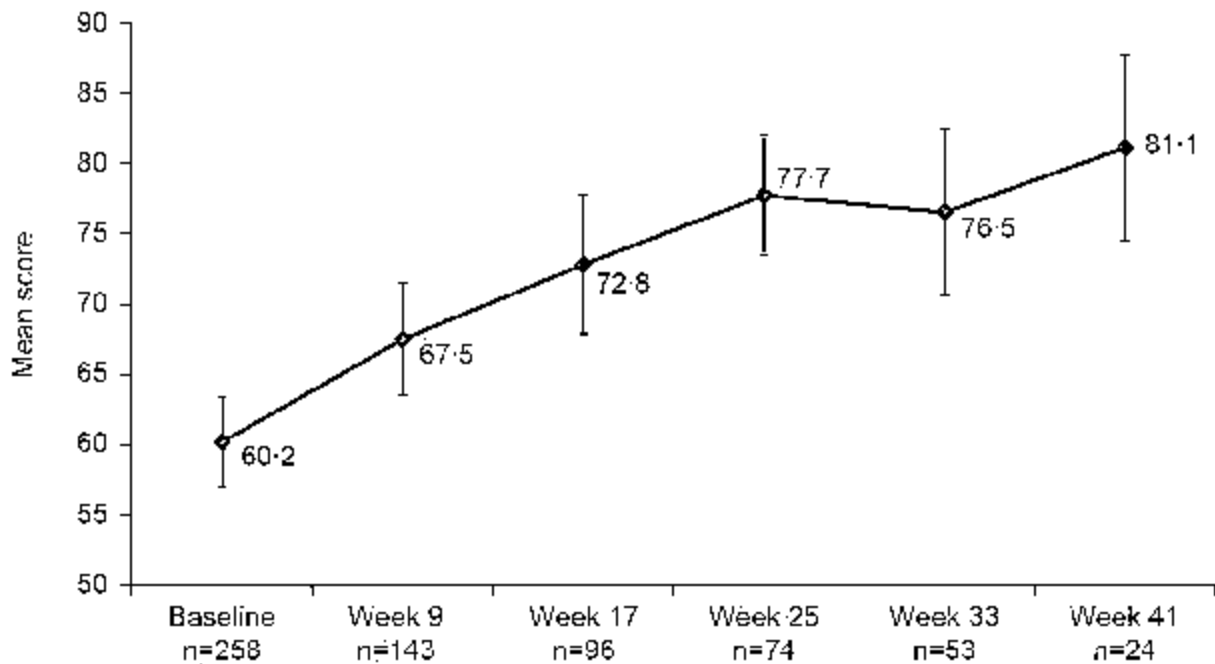
Ponadto jakość życia pacjentów pozostała na tym samym poziomie lub poprawiła się w czasie leczenia nivolumabem.

Ryc 8. Stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30. (A) średni wynik [95% CI] i (B) zmiana w stosunku do wartości początkowej.





Ryc. 9. Samoocena dotycząca stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ-5D VAS.



Dodatkowo zidentyfikowano abstrakt **Necchi 2017**, w którym przedstawiono wyniki badania Sharma 2017 (Check Mate 2017) dotyczące wpływu niwolumabu na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. Health Related Quality of Life - HRQoL).

HRQoL została zmierzona przy użyciu Kwestionariusza Jakości Życia (EORTC QLQ-C30), kwestionariusza EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) oraz wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale - VAS) Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (EORTC). Kwestionariusze zostały wypełnione na początku leczenia i co 8 tygodni pierwszych 48 tygodni.

Z grupy 270 pacjentów leczonych niwolumabem, do oceny jakości życia zakwalifikowano 168 chorych (62%), u których oceniono jakość życia na początku badania oraz w trakcie leczenia.

Istotna statystycznie poprawa ( $p < 0,05$ ) średnich wyników podskal EORTC QLQ-C30 mierzących funkcjonowanie emocjonalne oraz społeczne; ogólny status zdrowia/jakość życia; nudności/wymioty; ból; duszności; bezsenność; utratę apetytu; zaparcia; oraz biegunkę, została zaobserwowana w  $\geq 1$  punktach czasowych:

W wynikach podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie zaobserwowano istotnego statystycznie pogorszenia, z wyjątkiem funkcji poznawczych. Statystycznie znacząca i klinicznie istotna poprawa (w oparciu o minimalnie istotną różnicę 7) w EQ-5D VAS została odnotowana pomiędzy 17 a 41 tygodniem. Użyteczności (utility index score) oszacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L w oparciu o brytyjską klasyfikację (UK tariff) były stałe (brak szczegółowych danych).

Wyniki badania CheckMate 275 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia w trakcie leczenia niwolumabem pozostają stabilne z tendencją do poprawy jakości życia (w niektórych domenach obserwowano istotną statystycznie poprawę).

## 5.2 Paklitaksel - komparator główny

Ocenę skuteczności paklitakselu - komparatora głównego przeprowadzono na podstawie 2 badań bez grupy kontrolnej oraz na podstawie 1 badania randomizowanego:

1. Joly 2009 (GETUG) - badanie jednoramienne,
2. Jones 2017 - randomizowane badanie otwarte,
3. Vaughn 2002 - badanie jednoramienne.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.2.

W przypadku badania randomizowanego Jones 2017 (PLUTO) do analizy włączono jedynie ramię paklitakselu.

### 5.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) wyniosła 8,0 mies. [80%CI: 6,9-9,7]. Ponadto u 56 chorych (86%) zaobserwowano zgon.

#### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=31) wyniosła 7,2 miesiące.

Tab. 28 Przeżycie całkowite w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45), [95%CI]	Paklitaksel (n=65) [80%CI]	Paklitaksel (n=31), [95%CI]
Przeżycie całkowite (OS)			
Mediana OS, mies.	bd	8,0 [6,9-9,7]	7,2 [bd]
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zgon, n (%)	bd	56 (86%)	bd

## 5.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) wyniosła 4,1 mies. [80%CI: 3,0-5,6]. Ponadto u 62 chorych (95%) zaobserwowano zgon lub progresję choroby.

### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

Tab. 29 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
		Paklitaksel (n=45), [95% CI]	Paklitaksel (n=65); [80% CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Mediana PFS, mies.	bd	4,1 [3,0-5,6]	bd
Odsetek pacjentów u których zaobserwowano zgon lub progresję choroby; n (%)	bd	62 (95%)	bd

## 5.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 4 chorych (9%) zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano u 9 pacjentów (13,9%) przyjmujących paklitaksel (n=65).

### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano u 8 pacjentów (26%) przyjmujących paklitaksel (n=31).

**Tab. 30** Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45); n (%)	Paklitaksel (n=65); n (%)	Paklitaksel (n=31); n (%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)			
Odsetek pacjentów z OR	4 (9%)*	9 (13,9%)**	8 (26%)*

\* Pacjenci z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie; \*\* Pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.

## 5.2.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 3 chorych (7%) zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 nie przedstawiono odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano u 5 pacjentów (16%) przyjmujących paklitaksel (n=31).

**Tab. 31** Częściowa odpowiedź (PR) na leczenie w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45); n (%)	Paklitaksel (n=65); n (%)	Paklitaksel (n=31); n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
Odsetek pacjentów z PR	3 (7%)	bd	5 (16%)

## 5.2.5 Dodatkowe punkty końcowe

### 5.2.5.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel wynosiła 28 dni [zakres 25-34].

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

#### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

Tab. 32 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45), [95% CI]	Paklitaksel (n=65) [95% CI]	Paklitaksel (n=31), [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)			
Mediana DOR, dni	28 dni [zakres 25-34]	bd	bd
Odsetek pacjentów z DOR, n (%)	bd	bd	bd

### 5.2.5.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 nie przedstawiono mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

#### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

**Tab. 33 Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).**

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45), [95% CI]	Paklitaksel (n=65), [95% CI]	Paklitaksel (n=31), [95% CI]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)			
Mediana TTR, mies.	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z TTR, n (%)	bd	bd	bd

### 5.2.5.3 Stabilna choroba (SD)

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 17 chorych (38%) zareportowano stabilną chorobę (SD).

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących paklitaksel ze stabilną chorobą.

#### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 stabilną chorobę (SD) zaobserwowano u 8 pacjentów (26%) przyjmujących paklitaksel (n=31).

**Tab. 34 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).**

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45), n (%)	Paklitaksel (n=65), n (%)	Paklitaksel (n=31), n (%)
Stabilna choroba (SD)			
Odsetek pacjentów z SD	17 (38%)	bd	8 (26%)

### 5.2.5.4 Progresa choroby (PD)

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 24 chorych (53%) zareportowano progresję choroby (PD).

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) u 28 chorych (44%) zaobserwowano progresję choroby (PD).

## Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących paklitaksel u których odnotowano progresję choroby.

**Tab. 35 Progresja choroby (PD) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).**

Badanie	Joly 2009 (GETUG)	Jones 2017	Vaughn 2002
	Paklitaksel (n=45), n (%)	Paklitaksel (n=65), n (%)	Paklitaksel (n=31), n (%)
Progresja choroby (PD)			
Odsetek pacjentów z PD	24 (53%)	28 (43,8%)	bd

## 5.2.5.5 Jakość życia

### Badanie Joly 2009 (GETUG)

Ocenę jakości życia przeprowadzono u 35 pacjentów. Podczas chemioterapii paklitakselem nie zaobserwowano pogorszenia wyników dotyczących różnych płaszczyzn jakości życia (QOL). Paklitaksel nie wywołał działania toksycznego wpływając negatywnie na jakość życia w oparciu o podskale taksanu (taxane subscales) modułu Kwestionariusza Oceny Terapii Nowotworowej z użyciem taksanu (FACT-Taxane). U 17% (6 z 35) pacjentów jakość życia uległa poprawie przynajmniej na jednej płaszczyźnie (z całkowitą zmianą wyników  $\geq +5$  punktów). Wśród 21 pacjentów z wymierną reakcją lub stabilizacją, 10% (2 z 21) wykazało poprawę jakości życia, a 14% (3 z 21) zmniejszyło spożycie środków przeciwbólowych. Badanie wskazuje, iż 24% (5 z 21) pacjentów objętych terapią paklitakselem uzyskało paliatywną korzyść kliniczną.

### Badanie Jones 2017

17 pacjentów zostało wyłączone z analiz pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu zawartego w Kwestionariuszu Oceny Terapii Nowotworowej związanego z rakiem pęcherza moczowego (FACT-BI AUC) z powodu braku danych (zazwyczaj niekompletnych lub niedokończonych kwestionariuszy [76%]). Próbnny wskaźnik wyniku FACT-BI jest znacznie zmniejszony w ramieniu pazopanibu (średnia wartość AUC dostosowana do punktu odniesienia, 22,7; przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range - IQR), 210,3 do 0,0) w porównaniu z paklitakselem (średnia wartość AUC dostosowana do punktu odniesienia, 0,0; IQR, 24,9 do 2,0); dwustronny  $p=0,0028$  [Skorygowany spodziewany odsetek wyników fałszywie dodatnich (FDR)  $p=0,0034$ ]. Podobnie został zmniejszony całkowity wynik FACT-BI dzięki pazopanibowi (średnia wartość AUC dostosowana do punktu odniesienia, 23,8; IQR, 29,8 do 0,0) w porównaniu z paklitakselem (średnia wartość AUC dostosowana do punktu odniesienia, 0,0; IQR, 25,2 do 0,8); dwustronny  $p=0,0034$  [Skorygowany spodziewany odsetek wyników fałszywie dodatnich (FDR)  $p=0,0034$ ].

### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia pacjentów przyjmujących paklitaksel.

## 5.3 Docetaksel - komparator dodatkowy

Ocenę skuteczności docetakselu - komparatora dodatkowego przeprowadzono na podstawie 2 badań randomizowanych oraz na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

1. Choueiri 2012 - randomizowane badanie podwójnie zaślepienie,
2. Kim 2016 - badanie jednoramienne,
3. Petrylak 2016 - randomizowane badanie otwarte.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.3.

W przypadku badań randomizowanych Choueiri 2012 oraz Petrylak 2016 do analizy włączono jedynie ramię docetakselu.

### 5.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel z placebo (n=72) wyniosła 7,03 mies.

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=31) wyniosła 8,3 mies. [95%CI: 5,9-10,6].

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła 9,2 mies. [95%CI: 5,7-11,7].

Tab. 36 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego).

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72); [95% CI]	Docetaksel (n=31); [95% CI]	Docetaksel (n=45); [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)			
Mediana OS, mies.	7,03 [bd]	8,3 [5,9-10,6]	9,2 [5,7-11,7]

### 5.3.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel z placebo (n=72) wyniosła 1,58 mies.

#### Badanie Kim 2016



W badaniu Kim 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=31) wyniosła 1,4 mies. [95%CI: 1,3-1,6].

### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła 2,8 mies. [95%CI: 1,9-3,6].

**Tab. 37 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach dla docetakselu (komparatora do datkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), [95%CI]	Docetaksel (n=31), [95%CI]	Docetaksel (n=45), [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Mediana PFS, mies.	1,58 [bd]	1,4 [1,3-1,6]	2,8 [1,9-3,6]

## 5.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) u 8 chorych (7%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano u 2 chorych (6%) przyjmujących docetaksel (n=31).

### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) u 4 chorych (8,9%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

**Tab. 38 Obiektywna odpowiedź (OR) na leczenie w badaniach dla docetakselu (komparatora do datkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), n (%)	Docetaksel (n=31), n (%)	Docetaksel (n=45), n (%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)			
Odsetek pacjentów z OR	8 (7%)	2 (6%)	4 (8,9%)**

\* Pacjenci z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie; \*\*Pacjenci z najlepszą, całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie oraz stabilną chorobą.

## 5.3.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) u 1 chorego (1,3%) odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

#### **Badanie Kim 2016**

W badaniu Kim 2016 częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano u 2 chorych (6,4%) przyjmujących docetaksel (n=31).

#### **Badanie Petrylak 2016**

W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) u 4 chorych (8,9%) odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

**Tab. 39 Częściowa odpowiedź (PR) na leczenie w badaniach dla docetakselu (komparatora do datkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72); n (%)	Docetaksel (n=31); n (%)	Docetaksel (n=45); n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
Odsetek pacjentów z PR	1 (1,3%)	2 (6,4%)	4 (8,9%)

### **5.3.5 Dodatkowe punkty końcowe**

#### **5.3.5.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**

##### **Badanie Choueiri 2012**

W badaniu Choueiri 2012 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.

##### **Badanie Kim 2016**

W badaniu Kim 2016 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel. Czas odpowiedzi na leczenie wynosił od 3 mies. do 7,8 mies.

##### **Badanie Petrylak 2016**

W badaniu Petrylak 2016 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła 9,1 tyg. [IQR: 6,0-16,0].

**Tab. 40 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla docetakselu (komparatora do dodatkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), [95% CI]	Docetaksel (n=31), [95% CI]	Docetaksel (n=45), [IQR]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie <sup>a</sup> (DOR)			
Mediana DOR, tyg	bd	3 mies.; - 7,8 mies.	9,1 [IQR: 6,0-16,0]
Odsetek pacjentów z DOR, n (%)	bd	bd	bd

IQR (ang. interquartile range) rozstęp międzykwartylowy.

### 5.3.5.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.

**Tab. 41 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), [95% CI]	Docetaksel (n=31), [95% CI]	Docetaksel (n=45), [IQR]
Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie <sup>a</sup> (TTR)			
Mediana TTR, mies.	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów z TTR, n (%)	bd	bd	bd

### 5.3.5.3 Stabilna choroba (SD)

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) u 5 chorych (13,5%) odnotowano stabilną chorobę (SD).

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 stabilną chorobę (SD) zaobserwowano u 9 chorych (29%) przyjmujących docetaksel (n=31).

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) u 22 chorych (49%) odnotowano stabilną chorobę (SD).

**Tab. 42 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla docetakselu (komparatora do datkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), n (%)	Docetaksel (n=31), n (%)	Docetaksel (n=45), n (%)
Stabilna choroba (SD)			
Odsetek pacjentów z SD	5 (13,5%)	9 (29%)	22 (49%)

### 5.3.5.4 Progresja choroby (PD)

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących docetaksel u których odnotowano progresję choroby (PD).

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 progresję choroby (PD) zaobserwowano u 3 chorych (10%) przyjmujących docetaksel (n=31).

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) u 15 chorych (33%) odnotowano progresję choroby (PD).

**Tab. 43 Progresja choroby (PD) w badaniach dla docetakselu (komparatora do datkowego).**

Badanie	Choueiri 2012	Kim 2016	Petrylak 2016
	Docetaksel+placebo (n=72), n (%)	Docetaksel (n=31), n (%)	Docetaksel (n=45), n (%)
Progresja choroby (PD):			
Odsetek pacjentów z PD	bd	3 (10%)	15 (33%)

### 5.3.5.5 Jakość życia

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

### **Badanie Petrylak 2016**

W badaniu Petrylak 2016 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

## **5.4 Gemcytabina - komparator dodatkowy**

Ocenę skuteczności gemcytabiny - komparatora dodatkowego przeprowadzono na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

1. Akaza 2007 - badanie jednoramienne.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie w 13.2.4.

### **5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)**

#### **Badanie Akaza 2007**

W badaniu Akaza 2007 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) wyniosła 12,6 mies. [95%CI: 7,9-14,4].

**Tab. 44 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).**

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44), [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)	
Mediana OS, mies.	12,6 [7,9-14,4]

### **5.4.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

#### **Badanie Akaza 2007**

W badaniu Akaza 2007 nie zareportowano wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji chorych przyjmujących gemcytabinę.

**Tab. 45 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).**

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44), [95% CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	

<b>Badanie</b>	<b>Akaza 2007</b>
	Gemcytabina (n=44); [95% CI]
Mediana PFS, mies.	bd

### 5.4.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

#### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) u 11 chorych (25%) zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).

Tab. 46 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora do datkowego).

<b>Badanie</b>	<b>Akaza 2007</b>
	Gemcytabina (n=44); n (%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie* (OR)	
Odsetek pacjentów z OR	11 (25%)*

\* Pacjenci z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie.

### 5.4.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

#### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) u 11 chorych (25%) zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

Tab. 47 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora do datkowego).

<b>Badanie</b>	<b>Akaza 2007</b>
	Gemcytabina (n=44); n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie* (PR)	
Odsetek pacjentów z PR	11 (25%)

## 5.4.5 Dodatkowe punkty końcowe

### 5.4.5.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

#### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) wyniosła 7,5 mies. [95%CI: 4,5-10,3].

Tab. 48 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44) [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	
Mediana DOR, mies.	7,5 [4,5 -10,3]

### 5.4.5.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

#### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR).

Tab. 49 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44) [95% CI]
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	
Mediana TTR, mies.	bd

### 5.4.5.3 Stabilna choroba (SD)

#### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono odsetka pacjentów przyjmujących gemcytabinę u których zareportowano stabilną chorobę (SD) podczas badania.

**Tab. 50 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora do doustnego).**

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44); n(%)
Stabilna choroba (SD)	
Odsetek pacjentów z SD	bd

#### 5.4.5.4 Progresja choroby (PD)

##### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) u 20 chorych (45%) zaobserwowano progresję choroby (PD).

**Tab. 51 Progresja choroby (PD) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora do doustnego).**

Badanie	Akaza 2007
	Gemcytabina (n=44); n(%)
Progresja choroby (PD):	
Odsetek pacjentów z PD	20 (45%)

#### 5.4.5.5 Jakość życia

##### Badanie Akaza 2007

W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

## 5.5 Tabelaryczne zestawienie wyników dotyczących skuteczności



Tab. 52. Tabela rycze zestawienie wyników dotyczących skuteczności w badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny.

Badanie	Intencja	Mediana OS, mies; [95% CI]	Mediana PFS, mies, [95% CI]	Odsetek pacjentów z obojętną odpowiedzią na leczenie (OR), n (%)	Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR), n (%)
<b>Niwolumab</b>					
Sharma 2016 (CheckMate 032)	Niwolumab (n=78)	9,7 [7,26; 16,16]	2,8 [1,5-5,9]	19 (24,4%)	14 (18%)
	*PD-L1<1% (n=42)	9,9 [7,0-nie osiągnięto]	2,8 [1,4-6,5]	11 (26,2%)	10 (24%)
	*PD-L1≥1% (n=25)	16,2 [7,6-nie osiągnięto]	5,5 [1,4-11,2]	6 (24,0%)	2 (8%)
Sharma 2017 (CheckMate 275)	Niwolumab (n=265)	8,74 [6,05-nie osiągnięto]	2,0 [1,87-2,63]	52** (19,6%)	46 (17%)
	*PD-L1<1% (n=143)	5,95 [4,30-8,08]	bd	23 (16,1%)	22 (15%)
	*PD-L1≥1% (n=122)	11,30 [8,74-nie osiągnięto]	bd	29 (23,9%)	24 (20%)
<b>Paklitaksel – komparator dodatkowy</b>					
Joly 2009 (GETUG)	Paklitaksel (n=45)	bd	bd	4 (9%)†	3 (7%)
Jones 2017 (PLUTO)	Paklitaksel (n=65) III	8,0 [6,9-9,7]	4,1 (3,0-5,6)	9 (13,9%)†	bd
Vaughn 2002	Paklitaksel (n=31)	72,0 [bd]	bd	8 (26%)†	5 (16%)
<b>Docetaksel – komparator dodatkowy</b>					
Choueiri 2017	Docetaksel+placebo (n=72)	7,03 [bd]	1,58 [bd]	8 (7%)	1 (1,3%)
Kim 2016	Docetaksel (n=31)	8,3 [5,9-10,6]	1,4 [1,3-1,6]	2 (6%)	2 (6,4%)
Petrylak 2016	Docetaksel (n=45)	9,2 [5,7-11,7]	2,8 [1,9-3,6]	4 (8,9%)##	4 (8,9%)

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Intencja	Mediana OS, mies; [95% CI]	Mediana PFS, mies; [95% CI]	Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (OR); n (%)	Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR); n (%)
<b>Gemcytabina – komparator do datkowy.</b>					
Akaza 2007	Gemcytabina (n=44)	12,6 [7,9-14,4]	bd	11 (25%) <sup>††</sup>	11 (25%)

\*Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza; \*\*Całkowita odpowiedź na leczenie plus częściowa odpowiedź; †Pacjenci z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie; ††Pacjenci z najlepszą, całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie oraz stabilną chorobą; †††Pacjenci z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie; †††† [80%CI].

## 6 Porównanie pośrednie

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz wybrane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe.

W sytuacji, gdy nie można wykonać standardowej metaanalizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, możliwe jest wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z każdego z badań, takich jak jednoramienne badanie II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, do przeprowadzenia porównania pośredniego opartego na regresji wyników. Podejście to dotyczy jednej z metodologii porównań pośrednich skorygowanych o populację rekomendowanych przez *National Institute for Health and Care Excellence*, która obejmuje utworzenie modelu regresji wyników dla niwolumabu i wykorzystanie go do prognozowania wyników dla komparatorów. Model wyników jest dostosowywany do danych z poziomu pacjenta z badania dotyczącego niwolumabu poprzez wyśrodkowanie zmiennych do średniej czynników prognostycznych obserwowanej w populacji uwzględnionej w badaniach dla komparatorów. Podejście to zastosowano do oszacowania ryzyka przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu i szans na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi i częściowej odpowiedzi przez populację docelową zgodną z populacjami ze wszystkich badań w ramach danego porównania. Następnie wykorzystano wszystkie alternatywne wielomianowe funkcje parametryczne (tj. *fractional polynomial distributions*) do stworzenia zróżnicowanych w czasie współczynników ryzyka służących do porównania niwolumabu z każdym z komparatorów. Trafność tego podejścia jest w dużym stopniu zależna od stopnia w jakim model regresji efektów objaśnia wyniki. Metoda ta nie może zostać uznana za równie silną, co standardowa metaanaliza sieciowa przeprowadzona na podstawie randomizowanych badań klinicznych, ze względu na obecność niepewności dotyczących nieznanych lub niezmiierzonych czynników, mogących wpływać na wynik, i nieuchwyconych w porównaniu pośrednim opartym na regresji wyników. Nie mniej ze względu na specyfikę dostępnych dowodów naukowych jest podejściem dającym możliwości ilościowego porównania wyników z badań jednoramiennych.

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią standardową w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez Precision Health Economics. Do porównania włączono 10 randomizowanych badań klinicznych i 32 jednoramienne badania kliniczne fazy II (dla niwolumabu i 16 komparatorów; w tym badania CheckMate 275 i CheckMate 032 dla niwolumabu). Badania zidentyfikowano w ramach

przeгляdu systematycznego przeprowadzonego w maju 2016 roku i zaktualizowanego w maju 2017 roku.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci ( $\geq 18$  lat) z zaawansowanym, przerzutowym lub nieoperacyjnym rakiem urotelialnym z historią stosowanego wcześniej leczenia choroby zaawansowanej (tj. pacjenci w drugiej i dalszych liniach leczenia). Przedmiotem badań były przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w postaci krzywych Kaplana-Meiera, oraz obiektywna i częściowa odpowiedź na leczenie, a pożądane rodzaje badań obejmowały randomizowane badania kliniczne i badania jednoramienne.

W przypadku większości badań randomizowanych do analizy włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. PLUTO: paklitaksel; Petrylack 2015: docetaksel; Choueiri 2012: docetaksel; Choueiri 2017: docetaksel), z ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań zostały wykluczone. Jedyne badania randomizowane, których obydwa ramiona dotyczyły przedmiotu badania stanowiły badanie Keynote-045 (pembrolizumab vs wybór badacza), IMvigor 211 (atezolizumab vs wybór badacza), Bellmunt 2017 (winflunina vs kabazytaksel) oraz Bellmunt 2009 (winflunina vs najlepsza opieka wspomagająca).

Badanie Choueiri 2012 wykluczono z analizy przeżycia całkowitego, ponieważ umożliwiała zamianę leczenia między ramionami (crossover), co może prowadzić do przeszacowania przeżycia całkowitego ze względu na kolejne terapie następujące po zmianie leczenia. Podobnie w badaniu CheckMate 032 - pacjentów otrzymujących ipilimumab w ramach kolejnego leczenia po progresji wykluczono.

Różnice w dawkowaniu i harmonogramie podania nie stanowiły oczekiwanego czynnika modyfikującego efekt leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, że większości schematów nie zatwierdzono w tym wskazaniu, oczekiwano, że różnice w dawkowaniu nie przekroczą zróżnicowania obserwowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej. Należy zauważyć, że te założenia oznaczają zgromadzenie razem danych z obu ramion dla badań Albers 2011 i Fechner 2006 dotyczących alternatywnego dawkowania/schematów gemcytabiny w połączeniu z paklitaksem. Wreszcie, chociaż w badaniu IMvigor211 w ramieniu, w którym wybór dokonywał badacz, nie raportowano rozkładu chemioterapii, założono, że jest podobny do chemioterapii w ramieniu wyboru badacza w badaniu Keynote-011, ponieważ 3 interwencje i dawki były spójne (tj. docetaksel, paklitaksel i winflunina).

Charakterystykę badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

Spis publikacji włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.4.

**Tab. 53. Badania włączone do porównania pośredniego.**

Interwencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
Niwolumab	Sharma 2016 (CheckMate 032)	Jednoramienne badanie otwarte fazy I/II	Wędzyna rodowe	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny, u chorych z progresją choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Niwolumab 3mg/kg co 2 tyg (n=78)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Intencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
Niwolumab	Sharma 2017) CheckMate 275	Jednoramienn e badanie otwarte fazy II	Wędzyna rodowe	Przerzutowy lub nieoperacyjny rak urotelialny u chorych z progresją lub nawrotem choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Niwolumab 3mg/kg co 2 tyg. (n=265)
Pembrolizumab	Bellmunt 2017 (Keynote-045)	Randomizowane badanie otwarte fazy III	Wędzyna rodowe	Zaawansowany rak urotelialny u chorych z progresją lub nawrotem choroby po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Pembrolizumab 200 mg, 21-dniowy cykl (n=270) vs. wybór badacza. (paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> , docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> and winflunina 320 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl) (n=272)
Atezolizumab	Bellmunt 2017	Jednoramienn e badanie otwarte	USA	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny	Atezolizumab 1200 mg, 3-tyg. cykl (n=214)
Atezolizumab	Rosénberg 2015 (IMvigor210)	Jednoramienn e badanie fazy II	USA	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny	Atezolizumab 1200 mg, 3-tyg. cykl (n=310)
Atezolizumab	Powles 2017 (IMvigor211)	Randomizowane badanie otwarte fazy III	Wędzyna rodowe	Leczony platyną zaawansowany rak urotelialny	Atezolizumab 1200 mg, 3-tyg. cykl (n=467) vs. winflunina, docetaksel, paklitaksel, 3-tyg. cykl (n=464)
Durwalumab	Massard 2016	Jednoramienn e badanie otwarte fazy I/II	Wędzyna rodowe	Nieoperacyjny lub przerzutowy rak pęcherza u chorych nieleczonych immunoterapią anti-PD-1/PD-L1	Durwalumab 10 mg/kg, 2-tyg. cykl (n=191)
Paklitaksel	Joly 2009	Jednoramienn e badanie fazy II	Francja	Zaawansowany rak urotelialny	Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> , 3 razy na 2 tyg. (n=45)
Paklitaksel	Jones 2017 (PLUTO)	Randomizowane badanie otwarte fazy II (2012-2014); Rekrutacja zakończona przed czasem (październik 2014)	24 ośrodki w UK	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak przejściowonabłonkowy pęcherza, miednicy nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej, u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu choroby zaawansowanej schematem chemioterapii na bazie platyny (chorzy mogli być leczeni dwoma schematami na bazie platyny, jeśli jeden z	Paklitaksel tygodniowo(80 mg/m <sup>2</sup> ) przez 3 kolejne tygodnie, po czym 1 tydzień bez leczenia (n=65)

Intencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
				nich był stosowany jako leczenie adjuwantowe/ neoadjuwantowe)	
Paklitaksel	Vaughn 2002	Jednoramienne badanie fazy II	USA	Rak urotelialny u chorych leczonych wcześniej jednym schematem chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, u których wystąpiła progresja choroby	Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> , 4 razy w ciągu 2 tygodni (n=31)
Winflunina	Bellmunt 2009	Randomizowane badanie otwarte fazy III	Wieloznaczkowe	Zaawansowany urotelialny rak przejściowonabłonkowy u chorych leczonych schematem na bazie platyny	Winflunina 320mg/m <sup>2</sup> co 3 tyg. + BSC (n=253) vs. BSC (n=117)
Winflunina	Bellmunt 2017 (SECAVIN)	Randomizowane badanie otwarte fazy II/III	Wieloznaczkowe	Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany urotelialny rak przejściowonabłonkowy	Winflunina 250-320 mg/m <sup>2</sup> (n=35) vs. kabazytaksel 25 mg/m <sup>2</sup> , co 3 tyg. (n=35)
Winflunina	Culine 2006	Jednoramienne badanie otwarte fazy II	Europa	Zaawansowany rak przejściowonabłonkowy pęcherza	Winflunina 280-320 mg/m <sup>2</sup> , co 3 tyg. (n=51)
Winflunina	Vaughn 2009	Jednoramienne badanie fazy II	USA	Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny niekwalifikujący się do terapii z powodu raka lokalnie zaawansowanego; u chorych, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po ostatniej dawce schematu na bazie platyny (stosowanego w terapii choroby przerzutowej lub w terapii adjuwantowej/ neoadjuwantowej)	Winflunina 15 do 20 min iv co 3 tyg. (280 zwiększone do 320 mg/m <sup>2</sup> w cyklu 2 lub 320 mg/m <sup>2</sup> z możliwością redukcji do 280 mg/m <sup>2</sup> lub 250 280 mg/m <sup>2</sup> ) (n=151).
Docetaksel	Choueiri 2012	Randomizowane badanie fazy II	USA	Leczony platyną przerzutowy rak urotelialny	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=72) lub docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> i wandeetanib 100 mg, 3-tyg. cykl (n=70)
Docetaksel	Choueiri 2017 (Borealis-2)	Randomizowane badanie otwarte fazy II	USA	Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany rak urotelialny przejściowonabłonkowy	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> (n=101)

Intencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
Docetaksel	Petrylak 2016	Randomizowane badanie otwarte fazy II (2011-2014) oceniające docetaksel vs. docetaksel + ramucirumab vs. docetaksel + icrucumab	32 ośrodki w Kanadzie i USA	Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany nieoperacyjny rak urotelialny u chorych z progresją choroby podczas leczenia lub w ciągu 12 miesięcy po ostatniej dawce schematu na bazie platyny stosowanego w ramach I linii leczenia (neoadjuwantowe, adjuwantowe, choroba lokalnie zaawansowana lub przerzutowa)	Docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> iv w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu (n=45)
Docetaksel	Kim 2016	Badanie jednoramienn e fazy II (2010-2012)	Więdzyna rodowe Korea Południowa	Przerzutowy rak urotelialny u chorych z progresją po co najmniej jednym schemacie chemioterapii zawierającym platynę stosowanym w celu leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej (lub w terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej, jeśli progresja wystąpiła w ciągu 6 mies. po ostatniej dawce)	Docetaksel 30 mg/m <sup>2</sup> 1-hour wlew w dniach 1 i 8 co 3 tyg. (n=31)
Kabazytaksel	Arija 2015	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	Japonia	Zaawansowany lub przerzutowy rak przejściowonabłonkowy u chorych z progresją choroby w ciągu do 12 miesięcy po zakończeniu schematu chemioterapii na bazie cisplatyny	Kabazytaksel 25 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=71)
Kabazytaksel	Hoffman-Censits 2014	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	USA	Rak urotelialny u chorych z progresją choroby po chemioterapii na bazie platyny	Kabazytaksel 20-25 mg/m <sup>2</sup> (n=14)
Kabazytaksel	Peer 2015	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	Izrael	Leczenie II linii chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem przejściowonabłonkowym	Kabazytaksel 25 mg/m <sup>2</sup> ; 3-tyg. cykl (n=19)
Pemetreksed	Galsky 2007	Badanie jednoramienn e fazy II	USA	Leczenie II linii chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym	Pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=13)
Pemetreksed	Sweeney 2006	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	USA	Leczenie II linii chorych z rakiem urotelialnym przejściowonabłonkowym	Pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=47)

Intencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
Nab-Paklitaksel	Ko 2013	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	Kanada	Leczenie II linii chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	Nab-Paklitaksel 260 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=48)
Gemcytabina	Akaza 2007	Badanie jednoramienn e fazy II (2004-2005)	16 ośrodków w Japonii	Zaawansowany lub przerzutowy urotelialny przejściowonabłonkowy u chorych z nawrotem lub progresją choroby po leczeniu I linii schematem na bazie platyny	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> iv (30 min) przez 28 dni (1 cykl); 3 kolejne tyg. leczenia (podanie: dni 1, 8, 15), następnie tydzień bez leczenia (n=44)
Gemcytabina + cisplatyna	Gondo 2011	Jednoramienn e badanie otwarte	Japonia	Zaawansowany rak. urotelialny po niepowodzeniu terapii schematem M-VAC	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 razy i cisplatyna 35 mg/m <sup>2</sup> dwa razy, 4-tyg. cykl (n=33)
Gemcytabina + paklitaksel	Albers 2011	Otwarte badanie randomizowan e fazy III	Niemcy	Zaawansowany rak. pęcherza	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 razy i paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> raz, 3-tyg. cykl (n=96)
Gemcytabina + paklitaksel	Fechner 2006	Badanie randomizowan e fazy II	Niemcy	II linia chemioterapii u chorych z rakiem przejściowonabłonkowym	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 razy lub gemcytabina 1250 mg/m <sup>2</sup> raz, 3-tyg. cykl (n=30)
Gemcytabina + paklitaksel	Ikeda 2011	Badanie jednoramienn e	Japonia	Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u chorych leczonych wcześniej chemioterapią na bazie cisplatyny	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 razy, paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> raz, 3-tyg. cykl (n=24)
Gemcytabina + paklitaksel	Kanai 2008	Badanie jednoramienn e fazy II	Japonia	Zaawansowany rak urotelialny u chorych leczonych chemioterapią na bazie cisplatyny	Paklitaksel 150 mg/m <sup>2</sup> i gemcytabina 2500 mg/m <sup>2</sup> , 2-tyg. cykl (n=20)
Gemcytabina + paklitaksel	Kaufman 2004	Badanie jednoramienn e fazy II	USA	Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny	Gemcytabina 3000 mg/m <sup>2</sup> i paklitaksel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-tyg. cykl (n=56)
Gemcytabina + paklitaksel	Matsumoto 2007	Badanie jednoramienn e	Japonia	II linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 razy i paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> raz, 3-tyg. cykl (n=10)



Intencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intencje uwzględnione w analizie
Gemcytabina + paklitaksel	Srinivas 2005	Badanie jednoramienn e fazy II	USA	Udokumentowany histologicznie przerzutowy rak pęcherza	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> i paklitaksel 110 mg/m <sup>2</sup> , 4-tyg. cykl (n=18)
Gemcytabina + paklitaksel	Sternberg 2001	Jednoramienn e badanie otwarte	Włochy i Izrael	Zaawansowany lub przerzutowy rak u chorych, leczonych wcześniej chemioterapią na bazie cisplatyny	Gemcytabina 2500-3000 mg/m <sup>2</sup> i paklitaksel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-tyg. cykl (n=41)
Gemcytabina + paklitaksel	Suyama 2009	Jednoramienn e badanie otwarte	Japonia	Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u chorych leczonych chemioterapią na bazie platyny	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 3 razy i paklitaksel 180 mg/m <sup>2</sup> raz, 4-tyg. cykl (n=33)
Gemcytabina + paklitaksel	Takahashi 2006	Badanie jednoramienn e	Japonia	Zaawansowany rak urotelialny u chorych niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią a bazie cisplatyny	Gemcytabina 2500 mg/m <sup>2</sup> i paklitaksel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-tyg. cykl (n=23)
Gemcytabina + paklitaksel	Taku 2016	Badanie jednoramienn e	Brak danych	III linia leczenia przerzutowego raka urotelialnego	Gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> i paklitaksel 110 mg/m <sup>2</sup> 2 razy, 28-dniowy cykl (n=13)
Paklitaksel + karboplatyna	Kouno 2007	Otwarte badanie jednoramienn e fazy II	Japonia	Zaawansowany rak przejściowonabłonkowy u chorych z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu schematem MVAC	Karboplatyna i paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> 6 razy, 7-tyg. cykl (n=31)
Paklitaksel + karboplatyna	Soga 2007	Badanie jednoramienn e	Japonia	II linia chemioterapii zaawansowanego raka urotelialnego opornego na leczenie platyną	Karboplatyna i paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=18)
Paklitaksel + karboplatyna	Vaishampayan 2005	Badanie jednoramienn e fazy II	USA	Przerzutowy lub lokalnie zaawansowany nieoperacyjny rak przejściowonabłonkowy u chorych leczonych wcześniej schematem chemioterapii na bazie cisplatyny	Karboplatyna i paklitaksel 200 mg/m <sup>2</sup> , 3-tyg. cykl (n=44)
Paklitaksel + cisplatyna	Uhm 2007	Badanie jednoramienn e fazy II	Korea Południowa	Leczony wcześniej zaawansowany rak przejściowonabłonkowy	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> i cisplatyna 60 mg/m <sup>2</sup> ; 3-tyg. cykl (n=28)
Metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna	Han 2008	Badanie jednoramienn e	Korea Południowa	Zaawansowany lub przerzutowy rak przejściowonabłonkowy po nieskuteczności leczenia chemioterapią	Cisplatyna 70 mg/m <sup>2</sup> ; doksorubicyna 30 mg/m <sup>2</sup> raz i metotreksat 30 mg/m <sup>2</sup> ,

Intervencja	Badanie	Opis	Ośrodki	Populacja	Intervencje uwzględnione w analizie
				na bazie gemcytabiny i cisplatyny	winblastyna 3 mg/m <sup>2</sup> 3 razy, 4-tyg. cykl (n=30)

## 6.1 Metody porównania pośredniego na podstawie regresji wyników

### 6.1.1 Model regresji wyników z wieloma zmiennymi dla niwolumabu

Opracowano model regresji z wieloma zmiennymi dla niwolumabu (*index intervention*) na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania jednoramiennego II fazy (CheckMate 275) i badania jednoramiennego I/II fazy (CheckMate 032) dla wszystkich wyników będących przedmiotem zainteresowania. Biorąc pod uwagę podobieństwo badań CheckMate 275 i CheckMate 032 w zakresie kryteriów włączenia i charakterystyki pacjentów, włączenie do modelu czynnika z poziomu badania nie było wymagane. Wyniki modelowania, włączając efekt losowy z poziomu badania miały nieistotny wpływ na oszacowania uzyskane w modelu i stopień dopasowania. Dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby zastosowano model regresji Coxa, natomiast dla obiektywnej i częściowej odpowiedzi na leczenie - model regresji logistycznej.

### 6.1.2 Model Coxa dla czasu do wystąpienia zdarzenia

Model regresji dla czasu do wystąpienia zdarzenia w postaci funkcji stosownych zmiennych towarzyszących wykorzystujących dane z poziomu pacjenta opracowano korzystając z modelu proporcjonalnych ryzyk Coxa:

$$\ln(h_{it}) = \beta_{0t} + \sum_{c=1}^C \beta_c^x x_{ct}$$

gdzie  $(h_{it})$  odzwierciedla stosowny współczynnik ryzyka w punkcie czasowym  $t$  dla podmiotu  $i$ ,  $(\beta_{0t})$  - hazard bazowy w punkcie czasowym  $t$ ,  $(x_c)$  - wartość współzmiennnej dla współzmiennnej  $c$  dla obiektu  $i$ , zaś  $\beta_c^x$  - wpływ współzmiennnej  $c$  na hazard. Model Coxa jest modelem półparametrycznym ze względu na założenie, że początkowe ryzyko jest zgodne z konkretną funkcją przeżycia, natomiast zmienne towarzyszące wchodzące do modelu mają charakter liniowy. Charakterystyczną cechą modelu Coxa stanowi fakt, że ryzyko wraz z czasem leczenia jest pomnożonym ryzykiem początkowym. Cechą definiującą model Coxa jest fakt, że ryzyko wraz z upływem leczenia stanowi zwiększone w czasie ryzyko podstawowe.

### 6.1.3 Model logistyczny dla efektów dychotomicznych

Dla efektów dychotomicznych zastosowano model regresji logistycznej w celu opisanie prawdopodobieństwa efektów będących przedmiotem badania w postaci funkcji zmiennych:

$$\text{logit}(p_i) = \beta_0 + \sum_{c=1}^C \beta_c^x x_{ic}$$

gdzie  $p_i$  to prawdopodobieństwo badanego efektu,  $\beta_0$  - szansa związana ze zdefiniowaną kategorią referencyjną, i  $\beta_c^x$  - współczynnik zmiennej  $x_{ic}$ .

### 6.1.4 Wybór zmiennych do modeli regresji

Zmienne istotne dla modeli regresji wyników zidentyfikowano na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów klinicznych. Model prognostyczny Bellmunta z 2010 roku (Bellmunt 2010) dla przeżycia całkowitego był często cytowany (odwoływano się do niego w 33 badaniach w bazie PubMed - stan na lipiec 2017) i opierał się na populacji docelowej, w tym populacji chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym wywodzącym się z nabłonka przejściowego pokrywającego drogi moczowe, u których leczenie pierwszej linii - schematem opartym na pochodnych platyny w badaniu III fazy dotyczącym winfluniny - zakończyło się niepowodzeniem. Model podstawowy opisany przez Precision Health Economics zawiera zmienne ze skali ryzyka Bellmunta oraz stan sprawności  $\geq 1$  wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), przerzuty do wątroby i początkowy poziom hemoglobiny  $< 10$  g/dL.

Na podstawie przeglądu literatury lub opinii eksperta zidentyfikowano dodatkowo następujące zmienne (lub interakcje): demograficzne (wiek  $\geq 65$  lat, płeć, narodowość), charakterystyka choroby (przerzuty do kości, do płuc, jedynie do węzłów chłonnych), czynniki genetyczne (status PDL-1), charakterystyka wcześniejszego leczenia (przedział wolny od leczenia zdefiniowano jako 3 miesiące od schematu leczenia platyną do odpowiedzi na wcześniejszy schemat leczenia platyną w postaci nawrotu/progresji choroby, wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa lub z powodu choroby przerzutowej), interakcje między ECOG-a przerzutami do wątroby. Przy pomocy kryterium Akaikego (AIC) porównano modele regresji po włączeniu każdego z wymienionych czynników (i interakcji) jako zmiennych, z modelem podstawowym. Wszystkie zmienne wpływające pozytywnie na dobroć dopasowania w porównaniu z modelem podstawowym dla przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby dodano do ostatecznego modelu regresji. Założono, że zmienne dla wyników dotyczących odpowiedzi były spójne z wybranymi dla przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby.

Obecność przerzutów wisceralnych zidentyfikowano jako istotny czynnik, jednakże ze względu na różnicowanie definicji w opublikowanych badaniach, przerzuty do wątroby, kości i płuc włączono do modelu oddzielnie. Podobnie, następujące czynniki zidentyfikowane przez eksperta nie zostały ocenione ze względu na ograniczoną ilość danych w zakresie

indywidualnych danych z poziomu pacjenta lub danych z poziomu badania: liczbą zajętych narządów, palenie tytoniu, poziom dehydrogenazy mleczanowej i liczba komórek CD8.

**Tab. 54. Stopień dopasowania modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla nivolumabu na podstawie badań CheckMate 275 i CheckMate 032.**

Współzmiennne w modelu regresji dla efektów zdrowotnych	AIC dla OS	AIC dla PFS
1. Model podstawowy: ECOG $\geq$ 1 + przerzuty do wątroby + hemoglobina < 10dl	1955,62	2781,38
2. Model podstawowy + przerzuty do kości	1945,83	2761,79
3. Model podstawowy + PD-L1 $\geq$ 10%	1947,47	2767,13
4. Model podstawowy + PD-L1 $\geq$ 25%	1949,69	2773,61
5. Model podstawowy + <3 miesiące od schematem leczenia platyną do nawrotu/progresji	1950,69	2775,42
6. Model podstawowy + <6 miesięcy od schematem leczenia platyną do nawrotu/progresji	1951,20	2776,18
7. Model podstawowy + PD-L1 $\geq$ 1%	1951,84	2778,33
8. Model podstawowy + PD-L1 $\geq$ 5%	1951,85	2775,18
9. Model podstawowy + przerzuty ograniczone do węzłów chłonnych	1953,19	2774,12
10. Model podstawowy + przerzuty do kości	1956,05	2777,78
11. Model podstawowy + rasa biała (vs. azjatycka)	1956,29	2781,5
12. Model podstawowy + <12 miesięcy od schematem leczenia platyną do nawrotu/progresji	1956,35	2781,02
13. Model podstawowy + mężczyźni (vs. kobiety)	1956,71	2781,14
14. Model podstawowy + wcześniejsza terapia adjuwantowa	1956,79	2781,16
15. Model podstawowy + wcześniejsza terapia neoadjuwantowa	1956,99	2783,33
16. Model podstawowy + wiek $\geq$ 65	1957,16	2781,57
17. Model podstawowy + odpowiedź całkowita przed schematem	1957,33	2780,01
18. Model podstawowy + ECOG $\geq$ 1*przerzuty do wątroby	1957,52	2783,37
19. Model podstawowy + wcześniejsze leczenie choroby przerzutowej	1957,61	2781,56
20. Ostateczna wersja modelu: model podstawowy + przerzuty do kości + przerzuty ograniczone do węzłów chłonnych + PD-L1 + miesiące od schematu leczenia platyną do nawrotu/progresji	1938,69	2748,25

Współczynniki modelu przeżycia całkowitego pokazują, że obecność przerzutów do wątroby, kości i ECOG $\geq$ 1 stanowiły czynniki o największym wpływie i były związane z osiąganiem gorszych efektów przy stosowaniu nivolumabu (patrz poniższa tabela). Mniejszym wpływem charakteryzował się poziom hemoglobiny <10dl. Krótszy czas między stosowaniem schematu zawierającego platynę a nawrotem lub progresją podczas stosowania ostatniego schematu z platyną (tj. przedział wolny od leczenia) wiązał się z osiąganiem gorszych efektów (zależnym od odcięcia). Z kolei pacjenci z przerzutami ograniczającymi się do węzłów chłonnych oraz pacjenci z wyższą ekspresją PD-L1 osiągnęli korzystniejsze efekty.

**Tab. 55. Szacowane modele regresji dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie dla niwolumabu na podstawie badań CheckMate 275 i CheckMate 032.**

Współzmienne	OS: log hazard ratio (95%CI)	PFS: log hazard ratio (95%CI)	Obiektywna odpowiedź na leczenie: log odds (95%CI)	Częściowa odpowiedź na leczenie: log odds (95%CI)
ECOG <sub>≥1</sub> (vs. <1)	-0,540 (0,157)	-0,047 (0,131)	-0,194 (0,295)	-0,258 (0,307)
Przerzuty do wątroby (vs. brak)	-0,750 (0,163)	-0,578 (0,140)	-0,534 (0,369)	-0,470 (0,368)
Hemoglobina <10 dl (vs. ≥10dl)	0,313 (0,189)	0,113 (0,171)	-0,057 (0,407)	0,023 (0,413)
Przerzuty do kości (vs. brak)	0,597 (0,179)	0,646 (0,161)	nd	nd
Przerzuty ograniczone do węzłów chłonnych (vs. brak)	-0,453 (0,271)	-0,465 (0,194)	0,988 (0,345)	0,076 (0,392)
PD-L1 (vs. <5%)				
5-9%	0,098 (0,277)	0,186 (0,216)	0,219 (0,514)	0,236 (0,532)
10-24%	-0,380 (0,331)	-0,533 (0,273)	0,841 (0,495)	0,390 (0,545)
≥25%	-0,679 (0,246)	-0,530 (0,208)	0,833 (0,385)	0,600 (0,399)
Czas od leczenia platyną do nawrotu/ regresji (vs. ≥12 miesięcy)				
6-11	0,073 (0,396)	0,217 (0,295)	0,306 (0,592)	0,472 (0,651)
3-5	-0,323 (0,376)	-0,376 (0,282)	-0,015 (0,583)	0,115 (0,647)
<3	-0,571 (0,345)	-0,568 (0,256)	-0,471 (0,537)	-0,133 (0,598)

nd: nie dotyczy (brak wystarczających danych do oszacowania współzmiennych na podstawie przerzutów do kości); CI: przedział ufności; PFS: przeżyte wolne od progresji; OS: przeżycie całkowite.

### 6.1.5 Model regresji efektów wielu zmiennych dla niwolumabu w populacji docelowej

Zmodyfikowano modele regresji efektów o wielu zmiennych dla niwolumabu na podstawie tych samych danych z poziomu pacjenta z badań CheckMate 275 i CheckMate 032 poprzez wyśrodkowanie zmiennych na średnich wartościach badań dla komparatora (dla których dostępne były jedynie zagregowane dane z poziomu badania), aby uzyskać log-hazard lub log-odds związane ze stosowaniem niwolumabu dostosowane dla populacji zbliżonej do włączonej w badaniach dla komparatorów. Zmienne nie raportowane w badaniach dla komparatorów usuwano z modelu (tj. brak wpływu na prognozy). Dla każdego włączonego badania w poniższej tabeli podano wartości zmiennych dla czynników prognostycznych.

Tab. 56. Charakterystyka początkowa chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Leczenie	N	ECOG $\geq 1$ (%)	Przerzuty do wątroby (%)	Hemoglobina $< 10$ dl	Przerzuty do kości	Przerzuty do węzłów chłonnych	PD-L1	Przedział wolny od leczenia (mies.)
CheckMate 275	Niwolumab 3mg/kg co 2 tyg.	265	0,47	0,29	0,17	0,17	0,17	0,30 ( $\geq 5\%$ ); 0,22 ( $\geq 10\%$ ); 0,13 ( $\geq 5\%$ )	0,58 ( $< 3$ ); 0,80 ( $< 6$ ); 0,94 ( $< 12$ )
CheckMate 032	Niwolumab 3mg/kg co 2 tyg.	78	0,46	0,26	0,14	0,17	0,14	0,22 ( $\geq 5\%$ ); 0,14 ( $\geq 10\%$ ); 0,13 ( $\geq 5\%$ )	0,60 ( $< 3$ ); 0,74 ( $< 6$ ); 0,90 ( $< 12$ )
Bellmunt 2017	Pembrolizumab	270	0,56	0,34	0,16			0,28 ( $\geq 10\%$ )	0,38 ( $< 3$ )
Bellmunt 2017	Wybór badacza	272	0,61	0,35	0,16			0,34 ( $\geq 10\%$ )	0,38 ( $< 3$ )
Bellmunt 2017	Atezolizumab	214		0,25	0,19			0,51 ( $\geq 5\%$ )	
Powles 2017	Atezolizumab	467	0,53	0,30	0,14		0,12	0,25 ( $\geq 5\%$ )	0,34 ( $< 3$ )
Powles 2017	Wybór badacza	464	0,55	0,28	0,16		0,14	0,25 ( $\geq 5\%$ )	0,35 ( $< 3$ )
Rosenberg 2015	Atezolizumab	310	0,62	0,31	0,22		0,14	0,33 ( $\geq 5\%$ )	0,39 ( $< 3$ )
Massard 2016	Durwalumab	191	0,66		0,21			0,51 ( $\geq 25\%$ )	
Joly 2009	Paklitaksel	45		0,38		0,33	0,55		0,34 ( $< 3$ )
Jones 2017	Paklitaksel	65	0,61	0,29					0,75 ( $< 6$ )
Vaughn 2002	Paklitaksel	31	0,52	0,45		0,32			
Bellmunt 2017	Winflunina	35							
Culine 2006	Winflunina	51	0,76	0,12		0,02	0,67		0,37 ( $< 3$ )
Bellmunt 2009	Winflunina + BSC	253	0,72	0,31	0,15				0,82 ( $< 6$ )
Bellmunt 2009	BSC	117	0,62	0,31	0,12				0,86 ( $< 6$ )
Vaughn 2009	Winflunina + BSC	151	0,69	0,5			0,59		0,54 ( $< 3$ )
Choueiri 2012	Docetaksel	72		0,38	0,08				
Choueiri 2017	Docetaksel	101	0,59	0,25		0,21	0,52		
Kim 2016	Docetaksel	31		0,32	0,23	0,23	0,9		0,36 ( $< 3$ )

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Leczenie	N.	ECOG ≥ 1 (%)	Przerzuty do wątroby (%)	Hemoglobina < 10 dl	Przerzuty do kości	Przerzuty do węzłów chłonnych	PD-L1	Przedział wolny od leczenia (mies.)
Petrylak 2016	Docetaxel	45	0,61	0,27	0,13				0,98 (<12)
Amanz 2015	Kabazytaxel	71		0,24		0,32	0,69		
Bellmunt 2017	Kabazytaxel	35							
Hoffman-Censits 2014	Kabazytaxel	14							
Peer 2015	Kabazytaxel	19	0,79		0,41	0,37	0,53		
Galsky 2007	Pemetreksed	13	1,00				0,38		
Sweeney 2006	Pemetreksed	47	0,39				0,57		
Ko 2013	Nab-paklitaxel	48	0,68	0,31	0,12				0,33 (<3)
Akaza 2007	Gemcytabina	44	0,32	0,14		0,20			
Gondo 2011	Gemcytabina + Cisplatyna	33		0,15	0,38	0,15	0,73		
Albers 2011	Gemcytabina + Paklitaxel	48					0,25		
Albers 2011	Gemcytabina + Paklitaxel	48					0,31		
Fechner 2006	Gemcytabina + Paklitaxel	15		0,13		0,13	0,07		
Fechner 2006	Gemcytabina + Paklitaxel	15		0,07		0,07	0,13		
Ikeda 2011	Gemcytabina + Paklitaxel	24	0,67	0,17	1,00	0,21	0,46		
Kanai 2008	Gemcytabina + Paklitaxel	20	0,60	0,3		0,45	0,50		
Kaufman 2004	Gemcytabina + Paklitaxel	56							
Matsumoto 2007	Gemcytabina + Paklitaxel	10	0,50	0,1	1,00		0,2		
Srinivas 2005	Gemcytabina + Paklitaxel	18		0,22		0,39	0,73		

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Badanie	Leczenie	N.	ECOG ≥ 1 (%)	Przerzuty do wątroby (%)	Hemoglobina < 10 dl	Przerzuty do kości	Przerzuty do węzłów chłonnych	PD-L1	Przedział wolny od leczenia (mies.)
Stemberg 2001	Gemcytabina + Paklitaksel	41	0,92	0,07		0,10	0,17		
Suyama 2009	Gemcytabina + Paklitaksel	33	0,55	0,27		0,21	0,61		
Takahashi 2006	Gemcytabina + Paklitaksel	23	0,22	0,22	1,00	0,13	0,43		
Taku 2016	Gemcytabina + Paklitaksel	13	0,15						
Kouno 2007	Karboplatyna + Paklitaksel	31		0,39		0,16	0,29		0,58 (<6)
Soga 2007	Karboplatyna + Paklitaksel	18		0,06		0,11	0,28		
Vaishampayan 2005	Karboplatyna + Paklitaksel	44					0,36		
Uhm 2007	Paklitaksel + Cisplatyna	28	0,93	0,29		0,29	0,25		
Han 2008	MVAC	30	0,47	0,13		0,17	0,73		0,54 (<3)

BSC - najlepsze leczenie wspomagające; MVAC - metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna.



## 6.1.6 Przygotowanie zbioru danych na podstawie krzywych Kaplana-Meiera opublikowanych w badaniach

Dla każdego ramienia leczenia we wszystkich badaniach włączonych do analizy, dla których dostępne były dane opublikowane, przygotowano krzywe Kaplana-Meiera w postaci cyfrowej (Digitizeit; <http://www.digitizeit.de/>). Krzywe Kaplana-Meiera można podzielić na  $q$  kolejnych przedziałów w czasie obserwacji:  $[t_1, t_2]$ ;  $(t_2, t_3]$ , ...,  $(t_q, t_{q+1}]$  z  $t_1=0$ . Dla każdego przedziału czasu  $m=1,2,3,\dots,q$ , wyodrębnione odsetki przeżycia w przedziałach, wykorzystano do oszacowania pacjentów, u których występuje ryzyko zgonu na początku tego przedziału oraz do oszacowania liczby zgonów.

## 6.1.7 Porównanie pośrednie niwolumabu z wybranym komparatorem

Na podstawie dotychczasowych etapów przewidywane log hazardy zgonu i progresji choroby oraz przewidywane log odds dla obiektywnej i częściowej odpowiedzi na leczenie dla niwolumabu dostępne były dla każdego badania przy rozkładzie czynników prognostycznych, jak te obserwowane w badaniach dla komparatora. Przewidywana kontrola (niwolumab) dla danego badania pozwoliła na porównanie szacunkowe dla każdej konkurencyjnej interwencji względem niwolumabu. Stosowne efekty leczenia modelowano korzystając z opublikowanych modeli metaanalizy sieciowej dla wyników dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia oraz efektów o charakterze dychotomicznym, gdzie niwolumab stanowił wspólny komparator w sieci dowodów w kształcie gwiazdy. Wszystkie analizy były wykonane przy pomocy modelowania bayesowskiego i obejmowały model z parametrami, dane, prawdopodobieństwo rozkładu i wcześniejsze rozkłady.

## 6.1.8 Model, prawdopodobieństwo i rozkłady dla wyników dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia

Biorąc pod uwagę, że przewidywane krzywe przeżycia dla niwolumabu przecinają konkurencyjne krzywe przeżycia dla komparatorów, potencjalne wykorzystanie stałego współczynnika ryzyka w porównaniu terapii uznano za niewłaściwe. Względne efekty leczenia między niwolumabem i każdą z konkurencyjnych interwencji, oszacowano przy użyciu hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) zależnego od czasu. Do modelowania funkcji hazardu dla interwencji zastosowano frakcyjne modele wielomianowe, a różnicę w parametrach uznano za wielowymiarowy efekt leczenia, który został zebrany w poszczególnych badaniach w celu porównania parami (*pairwise comparisons*) obejmującego wiele badań.

Korzystając z wielowymiarowej metaanalizy sieciowej rozważano następujące konkurencyjne rozkłady przeżycia: Weibulla ( $P1=0$ ), Gompertza ( $P1=1$ ) i model wielomianowy drugiego rzędu z  $p1=0$  lub 1 oraz  $p2=-1, -0,5, 0, 0,5$  lub 1.

Modele wielomianowe drugiego rzędu są rozszerzeniem modeli Weibulla i Gompertza, i oferują funkcje hazardu o kształcie łuku lub wannicy, które naśladują rozkłady lognormalne i log-logistyczne.

W odniesieniu do względnych efektów leczenia w modelu wielomianowym drugiego rzędu założono, że leczenie ma wpływ na: 1) skalę i pierwszy kształt, 2) skalę, pierwszy i drugi kształt. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono stały hazard, gdzie parametry kształtu zostały przyjęte na 0.

Zastosowano dwumianowy rozkład prawdopodobieństwa zgonów lub przypadków progresji choroby dla każdego przedziału oraz uchwycono prognozowany log hazard dla niwolumabu dla każdego badania w wielu punktach czasowych za pomocą rozkładu normalnego na podstawie średniej i wariancji prognozowanych log hazardów. Powstałe wcześniej nieinformacyjne rozkłady wykorzystano w odniesieniu do wszystkich modeli (rozkład normalny dla pomiarów różnicy ze średnią 0, wariancja  $10^4$ ).

### 6.1.9 Model, prawdopodobieństwo i rozkłady dla wyników dychotomicznych

W zakresie efektów dotyczących odpowiedzi na leczenie, pośrednie porównanie przeprowadzono na podstawie odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń za pomocą modelu regresji z prawdopodobieństwem dwumianowym i funkcji logitowej (*logit link*). Wcześniejsze nieinformacyjne rozkłady normalne dla parametrów wykorzystano ze średnią wynoszącą 0 i wariancją - 10000. Względne efekty leczenia przedstawiono w postaci ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR).

Przewidywane log odds dla niwolumabu dla każdego z badań przedstawiono za pomocą rozkładu normalnego:

$$normal(Y_{jk}, \sigma^2_{jk})$$

gdzie  $Y$  oznacza średnią przewidywanego log odds, a  $\sigma^2$  - związaną z nimi wariancję.

### 6.1.10 Wybór modelu

Porównanie dopasowania przeżycia w badaniach dla komparatora i odpowiednich modeli wielomianowych przeprowadzono używając kryterium informacyjnego (DIC, ang. *deviance information criteria*).

Kryterium DIC stanowi miarę dopasowania modelu, która nadaje modelowi złożoność zgodnie ze wzorem:

$$DIC = \bar{D} + pD, \quad pD = \bar{D} - \hat{D}$$

$\bar{D}$  - średnia a posteriori odchylenia (*the posterior mean residual deviance*),

$pD$  - miara efektywnej liczby parametrów (*the effective number of parameters*),

$\mathcal{D}$ - odchylenie ocenione na podstawie średniej a posteriori parametrów modelu (*the deviance evaluated at the posterior mean of the model parameters*).

Zgodnie z ogólną zasadą, im bardziej złożony model, tym lepsze dopasowanie do danych przy mniejszym odchyleniu. Model z najlepszym kompromisem pomiędzy dopasowaniem a złożonością ma najmniejszą wartość DIC. Za istotną można uznać różnicę w zakresie DIC wynoszącą około 5 punktów.

### 6.1.11 Oprogramowanie

Szacowanie badanych efektów specyficznych dla badania dla niwolumabu wykonano dla każdego badania przy pomocy R. Bezpośrednie porównania przeprowadzono przy pomocy metody Monte Carlo opartej na łańcuchu Markowa zaimplementowanej w programie OpenBUGS.

## 6.2 Wyniki porównania pośredniego

### 6.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego raportowano w 26 badaniach dla 18 interwencji (patrz poniższy rysunek).

Oceniono kilka pierwszo- i drugorzędowych modeli wielomianowych pod kątem dopasowania do dostępnych danych. Zgodnie z kryterium DIC najlepsze dopasowanie oferuje drugorzędowy frakcyjny model wielomianowy opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effects*) z dwoma czynnikami zależnymi od czasu, gdzie pierwszy czynnik przekształcano do  $\ln(t)$  ( $P1=0$ ,  $P2=-1$ ; skala, kształt  $\times 1$ ).

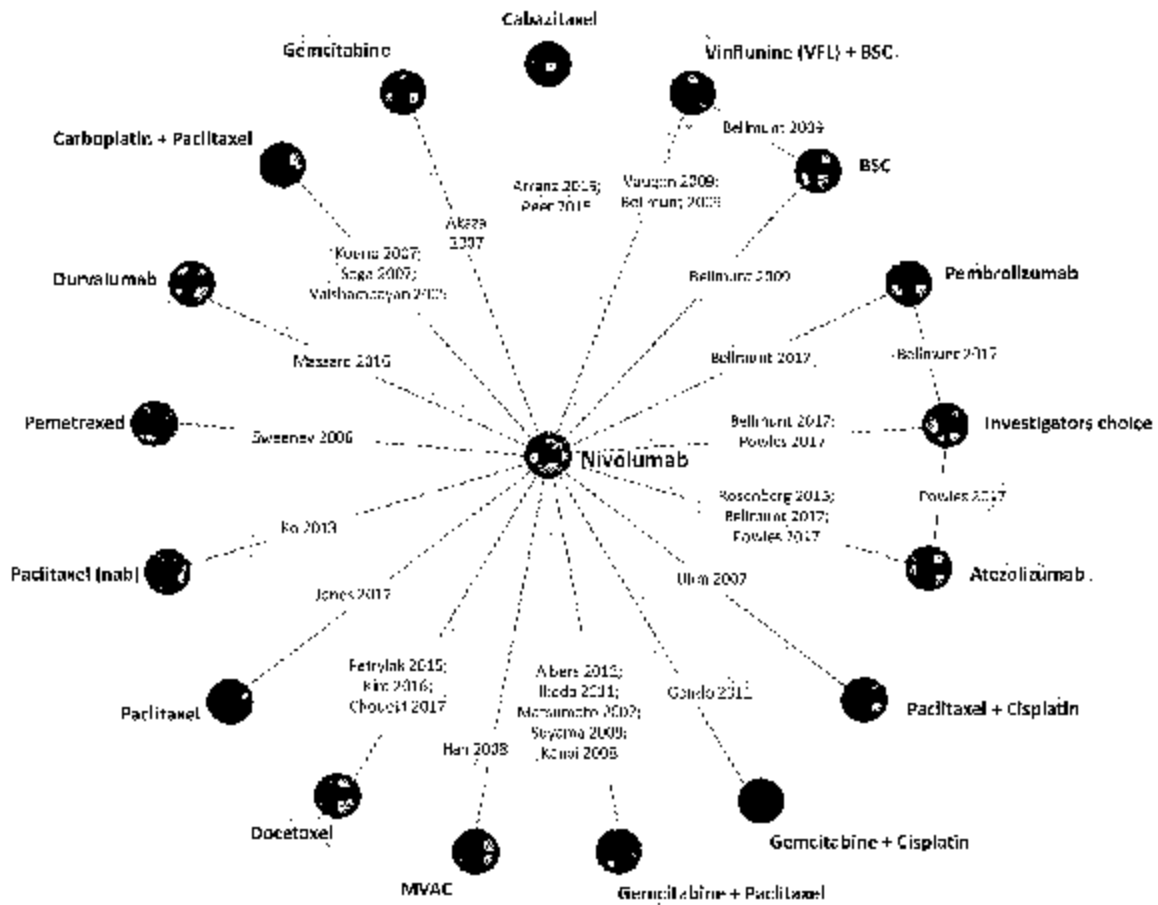
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla niwolumabu i analizowanych komparatorów (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina).

Wykazano, że stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 9 miesiąca w porównaniu do stosowania paklitakselu. Wyniki w krótszym okresie czasu były nieistotne statystycznie.

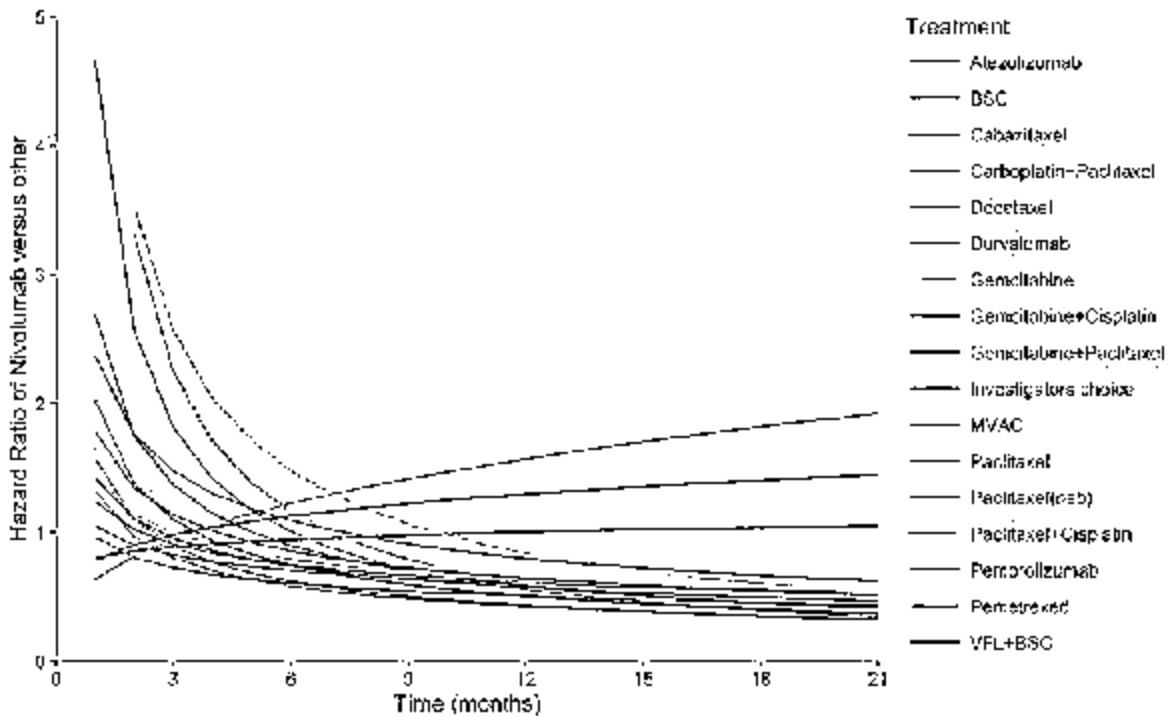
W przypadku porównania z docetakselem przeżycie całkowite było istotnie statystycznie lepsze dla niwolumabu dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 6 miesiąca, natomiast wyniki w krótszym okresie czasu nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie całkowite dla gemcytabiny dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym od 12 miesiąca.

Rys. 1. Schemat porównania przeżycia całkowitego.



Rys. 2. Szacowane współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w czasie, zgodnie z modelem wielomianowym drugiego rzędu ( $P_1=0$ ,  $P_2=-1$ ; skala, kształt x 1).



**Tab. 57. Współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu (P1=0, P2=-1; skala, kształt x 1).**

Porównanie terapii	HR zależne od czasu (95%CI)							
	1 mies.	3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.	15 mies.	18 mies.	21 mies.
niwolumab vs. paklitaksel	2,03 (0,91; 5,01) ☐	1,10 (0,74; 1,73) ☐	0,75 (0,55; 1,04) ☐	0,59 (0,41; 0,89) ⬆	0,51 (0,31; 0,83) ⬆	0,45 (0,26; 0,79) ⬆	0,40 (0,22; 0,76) ⬆	0,37 (0,19; 0,75) ⬆
niwolumab vs. docetaksel	1,05 (0,67; 1,69) ☐	0,82 (0,65; 1,06) ☐	0,70 (0,57; 0,87) ⬆	0,64 (0,50; 0,83) ⬆	0,60 (0,45; 0,82) ⬆	0,57 (0,41; 0,81) ⬆	0,55 (0,38; 0,81) ⬆	0,53 (0,36; 0,81) ⬆
niwolumab vs. gemcytabina	6,42 (1,93; 25,61) ⬇	2,25 (1,17; 4,91) ⬇	1,16 (0,77; 1,87) ☐	0,79 (0,54; 1,19) ☐	0,60 (0,39; 0,94) ⬆	0,48 (0,29; 0,81) ⬆	0,41 (0,23; 0,73) ⬆	0,35 (0,18; 0,67) ⬆

### 6.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Krzywe Kaplana-Meyera dla przeżycia wolnego od progresji choroby raportowano w 12 badaniach oceniających 10 interwencji (patrz poniższy rysunek).

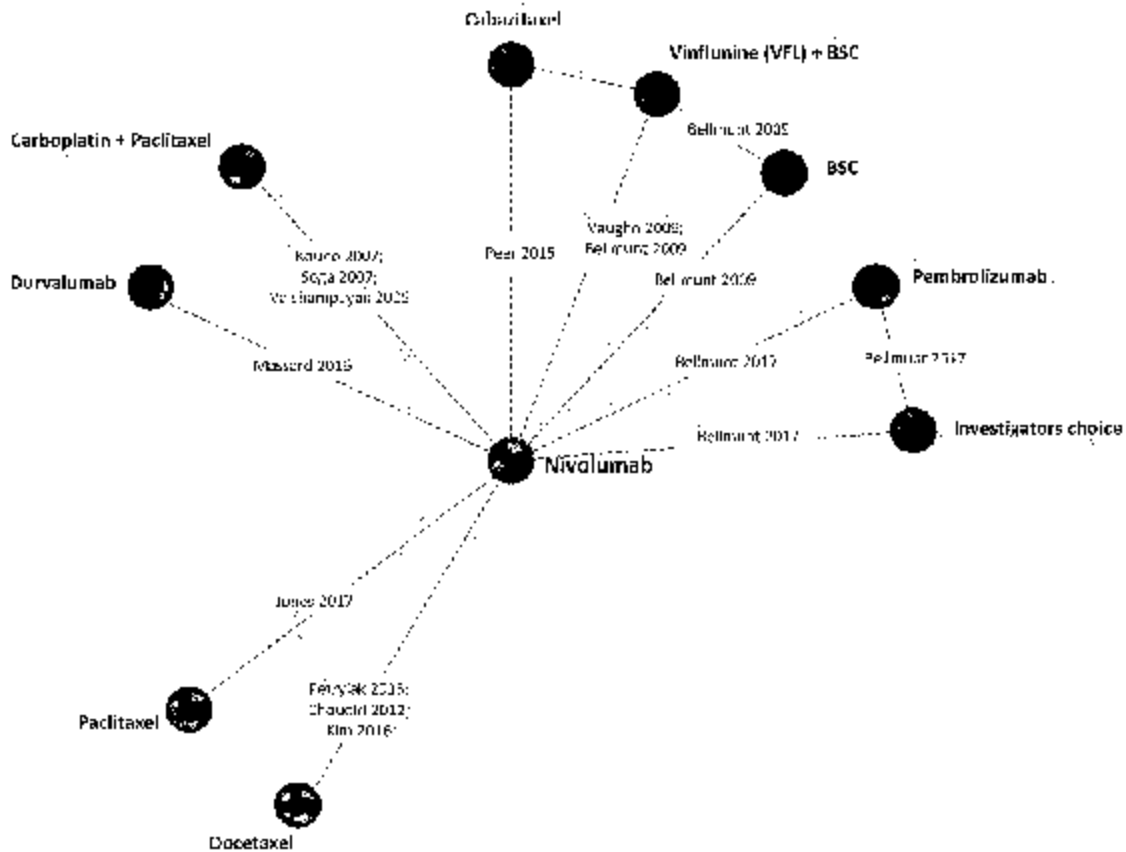
Oceniono kilka pierwszo- i drugorzędowych frakcyjnych modeli wielomianowych pod kątem dopasowania do dostępnych danych. Zgodnie z kryterium DIC najlepsze dopasowanie oferuje drugorzędowy frakcyjny model wielomianowy opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effects*) z dwoma czynnikami zależnymi od czasu, gdzie pierwszy czynnik przekształcano do  $\ln(t)$  (P1=0, P2=-1; skala, kształt x 2).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla niwolumabu i analizowanych komparatorów (paklitaksel, docetaksel). We włączonych do analizy badaniach nie przedstawiono danych dla gemcytabiny, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania niwolumabu z tym komparatorem.

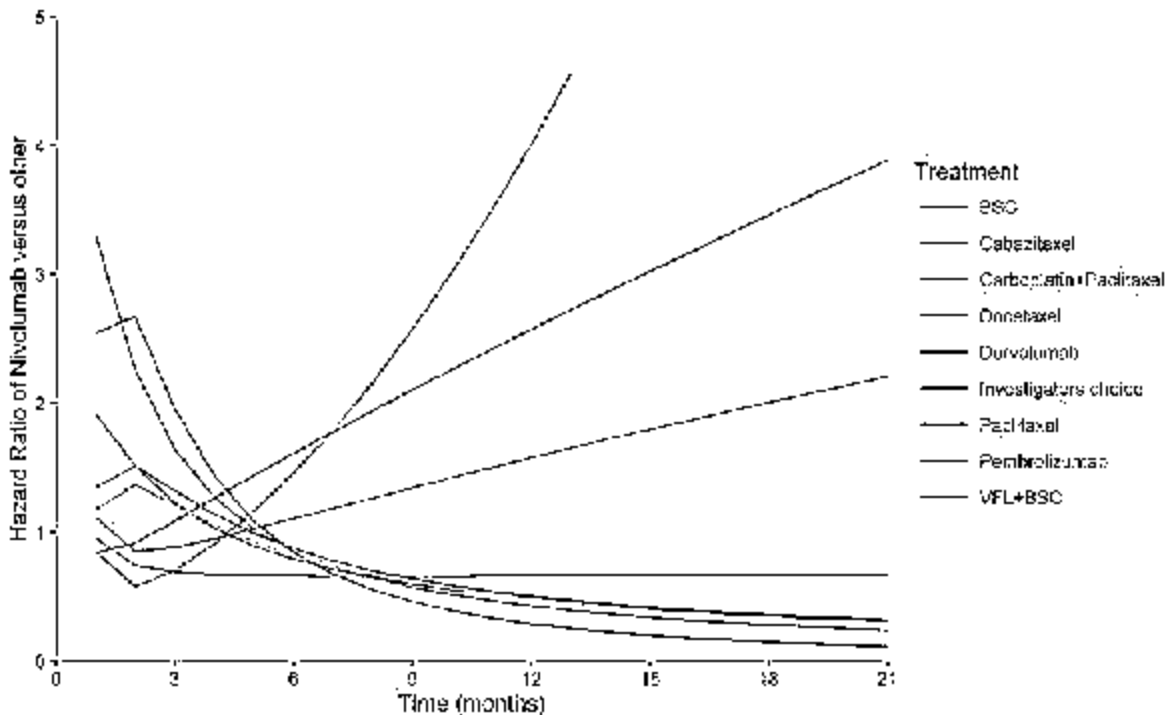
Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie wolnym od progresji choroby dla paklitakselu dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem wolnym od progresji choroby od 9 miesiąca.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczące porównania niwolumabu z docetaksem nie osiągnęły istotności statystycznej.

Rys. 3. Schemat porównania przeżycia wolnego od progresji choroby.



Rys. 4. Szacowanie współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu vs alternatywne interwencje w czasie; zgodnie z modelem wielomianowym drugiego rzędu ( $P1=0$ ,  $P2=-1$ ; skala, kształt x 2).



**Tab. 58. Współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu (P1=0, P2=-1; skala, kształt x 2).**

Porównanie terapii	HR zależne od czasu (95%CI)							
	1 mies.	3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.	15 mies.	18 mies.	21 mies.
niwolumab vs. paklitaksel	2,54 (1,05; 7,22) ↓	1,96 (1,37; 2,86) ↓	0,84 (0,61; 1,20) =	0,46 (0,30; 0,76) ↑	0,29 (0,16; 0,57) ↑↑	0,20 (0,10; 0,46) ↑↑	0,15 (0,06; 0,38) ↑↑	0,11 (0,04; 0,33) ↑↑
niwolumab vs. docetaksel	1,12 (0,70; 1,90) =	0,88 (0,69; 1,14) =	1,11 (0,72; 1,83) =	1,34 (0,67; 3,08) =	1,58 (0,62; 4,70) =	1,80 (0,58; 6,63) =	2,00 (0,54; 8,89) =	2,21 (0,52; 11,49) =

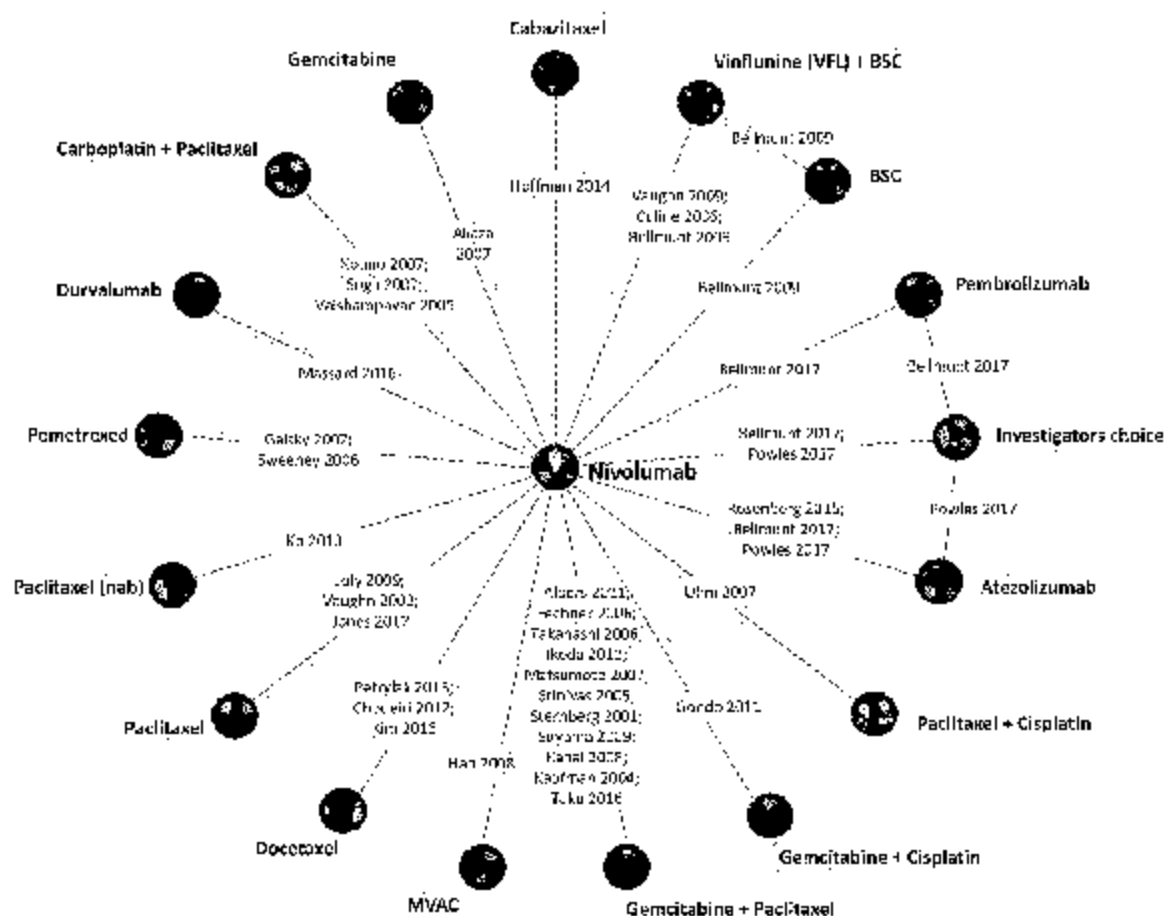
### 6.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano w 36 badaniach dotyczących 18 interwencji (patrz poniższy rysunek).

W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki ryzyka dla porównania pośredniego w modelu efektów stałych dla niwolumabu i analizowanych komparatorów (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina).

Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu i docetakselu. W przypadku porównania niwolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Rys. 5. Schemat porównania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.



Tab. 59. Szacowane ilorazy szans dla obiektywnej odpowiedzi na podstawie modelu efektów stałych.\*

Nivolumab	2,17 (1,25; 3,98)	2,79 (1,58; 5,30)	0,91 (0,45; 1,98)
0,46 (0,25; 0,80)	Paclitaksel	1,28 (0,56; 2,98)	0,42 (0,16; 1,10)
0,36 (0,19; 0,63)	0,78 (0,34; 1,78)	Docetaksel	0,33 (0,12; 0,86)
1,09 (0,51; 2,23)	2,39 (0,91; 6,08)	3,07 (1,17; 8,02)	Gemcytabina

\* - każda komórka przedstawia porównanie (iloraz szans i 95%CI) leczenia w wierszu vs leczenie w kolumnie; Wszystkie wartości na szarym polu są istotne statystycznie na poziomie 0,05; DIC: 100,9; odchylenie: 49,2.

## 6.2.4 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Częściową odpowiedź na leczenie raportowano w 34 badaniach obejmujących 18 interwencji (patrz poniższy rysunek).

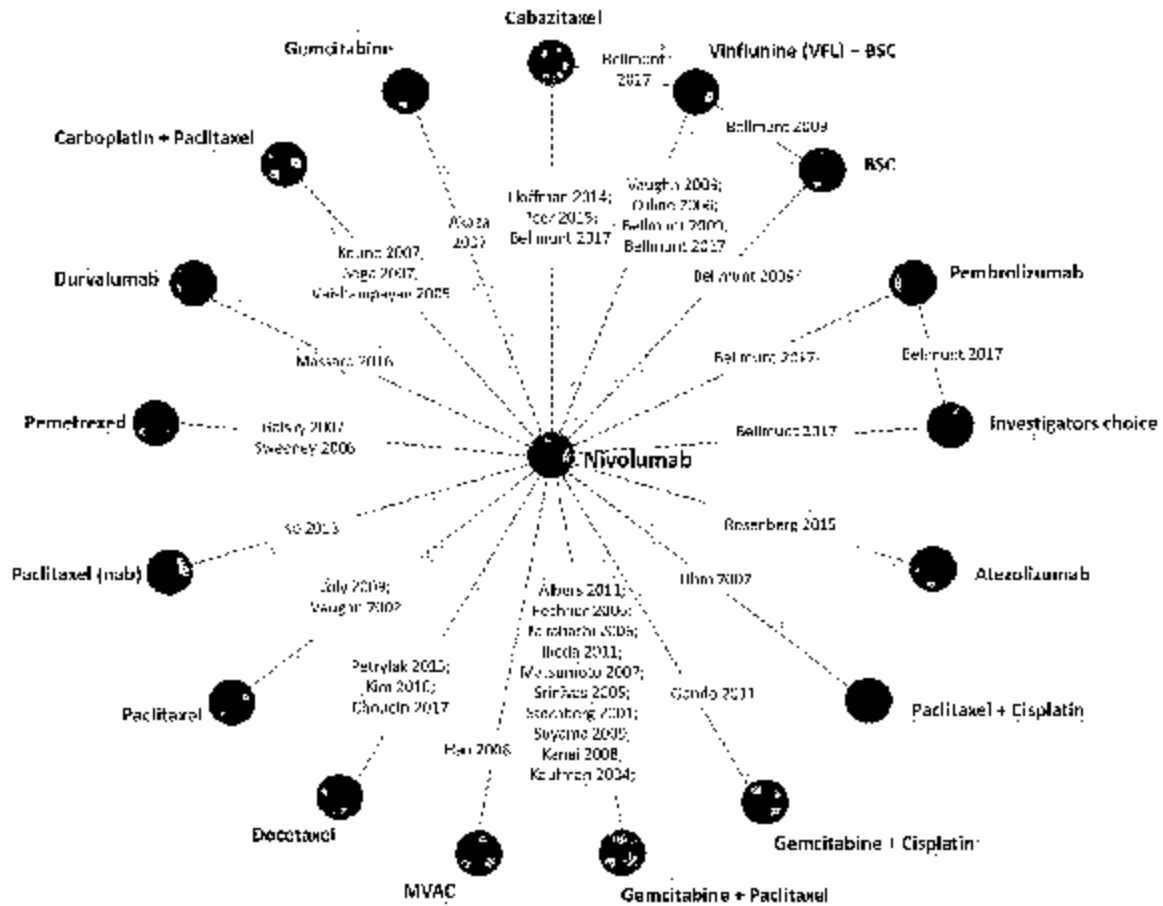
W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki ryzyka dla porównania pośredniego w modelu efektów stałych dla nivolumabu i analizowanych komparatorów (paclitaksel, docetaksel, gemcytabina).



Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe dla nivolumabu niż dla paklitakselu i docetakselu. W przypadku porównania nivolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Rys. 6. Schemat porównania częściowej odpowiedzi na leczenie.



Tab. 60. Szacowane ilorazy szans dla odpowiedzi częściowej na podstawie modelu efektów stałych.\*

Nivolumab	12,09 (1,16; 4,00)	0,69 (0,33; 1,51)	2,45 (1,06; 6,78)
0,48 (0,25; 0,86)	Docetaxel	0,33 (0,12; 0,88)	1,17 (0,40; 3,77)
1,45 (0,66; 3,01)	3,05 (1,14; 8,13)	Gemcytabina	3,57* (1,11; 12,49)
0,41 (0,15; 0,95)	0,85 (0,27; 2,48)	0,28* (0,08; 0,90)	Paklitaxel

\* każda komórka przedstawia porównanie (iloraz szans i 95%CI) leczenia w wierszu vs leczenie w kolumnie; Wszystkie wartości na szarym polu są istotne statystycznie na poziomie 0,05; DIC: 94,6; odchylenie: 44,13.

## 7 OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz wybrane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których nie łączył wspólny komparator.

Do przeglądu włączono 2 wielośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie:

- Sharma 2016 (CheckMate 032) - jednoramienne badanie otwarte,
- Sharma 2017 (CheckMate 275) - jednoramienne badanie otwarte.

Bezpieczeństwo paklitakselu - komparatora głównego oceniono na podstawie 2 badań bez grupy kontrolnej oraz na podstawie 1 badania randomizowanego:

- Joly 2009 (GETUG) - badanie jednoramienne,
- Jones 2017 (PLUTO) - randomizowane badanie otwarte,
- Vaughn 2002 - badanie jednoramienne.

Bezpieczeństwo docetakselu - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 2 badań randomizowanych oraz na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Choueiri 2012 - randomizowane badanie podwójnie zaślepione,
- Kim 2016 - badanie jednoramienne,
- Petrylak 2016 - randomizowane badanie otwarte.

Bezpieczeństwo gemcytabiny - komparatora dodatkowego oceniono na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

- Akaza 2007 - badanie jednoramienne.

**W przypadku większości badań randomizowanych do analizy bezpieczeństwa włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. Jones 2017: paklitaksel; Petrylak 2016: docetaksel; Choueiri 2012: docetaksel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań wykluczono.**

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- Poważne zdarzenia niepożądane,
- Zgony.

## 7.1 Niwolumab

Ocenę bezpieczeństwa niwolumabu przeprowadzono na podstawie dwóch wielośrodkowych otwartych badań jednoramiennych:

1. Sharma 2016 (CheckMate 032),
2. Sharma 2017 (CheckMate 275).

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.1.

### 7.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

#### **Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032):**

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 wystąpiły u 17 chorych (22%) w grupie 78 pacjentów przyjmujących niwolumab (Tab. 61).

Ponadto najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 związanymi ze stosowaniem niwolumabu były:

- podwyższona lipaza 4 (5%),
- podwyższona amylaza 3 (4%),
- zmęczenie 2 (3%),
- wysypka 2 (3%),
- duszność 2 (3%),
- zmniejszenie liczby limfocytów 2 (3%),
- obniżenie liczby neutrofilii 2 (3%).

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032), działania niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu potencjalnie związanym ze stosowaniem niwolumab to:

- zdarzenia niepożądane skóry 33 (42%),
- zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe 8 (10%),
- zdarzenia niepożądane nerek 7 (9%),
- zdarzenia niepożądane wątroby 4 (5%),
- zdarzenia niepożądane płuc 2 (3%).

#### **Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)**

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pojawiły się u 174 pacjentów w grupie 270 chorych. Zmęczenie pojawiło się u 45 pacjentów i było najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem (Tab. 62).

## 7.1.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) 2 pacjentów (3%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią niwolumabem (zapalenie płuc i trombocytopenii stopnia 4). Oba przypadki były śmiertelne i zostały dokładnie opisane w suplemencie do badania Sharma 2016 (CheckMate 032), (Tab. 61).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ale niezwiązane z leczeniem niwolumabem były raportowane u 4 pacjentów: 1 pacjent miał podwyższony poziom kreatyniny (stopień 2), 1 pacjent miał wirusowe zapalenie wątroby typu C (stopień 3), u 1 pacjenta występowała anemia (stopień 3) i u jednego wystąpiła urosepsa (stopień 3).

### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) 13 pacjentów (5%) przerwało leczenie, ponieważ terapia niwolumabem była zbyt toksyczna, (Tab. 62).

## 7.1.3 Poważne zdarzenia niepożądane

### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) poważne zdarzenia niepożądane odnotowano w 36 chorych (46%) w grupie 78 pacjentów, (Tab. 61).

Ponadto oceniono, iż 10 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią niwolumabem wystąpiło łącznie u 8 chorych (10%) i były to:

- zapalenie jelita grubego (stopień 3-4),
- biegunka (stopień 1-2),
- owrzodzenie jamy ustnej (stopień 1-2),
- nudności (stopień 3-4),
- ból w jamie ustnej (stopień 1-2),
- małopłytkowość (pacjent umarł),
- zmęczenie (stopień 3-4),
- hiponatremia (stopień 3-4),
- ostre uszkodzenie nerek (stopień 3-4),
- zapalenie płuc (pacjent umarł).

## 7.1.4 Zgony

### Badanie Sharma 2016 (CheckMate 032)

Poza postępem choroby i działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem będącymi przyczynami śmierci, odnotowano następujące zgony: trzy (4%) z nieznanymi przyczynami oraz

jeden (1%) z powodu posocznicy, który nie został uznany za związany z badanym lekiem (niwolumabem), (Tab. 61).

### Badanie Sharma 2017 (CheckMate 275)

W grupie 270 pacjentów u 138 chorych (51%) zareportowano zgon, z czego u 121 pacjentów (88%) zgon był związany z progresją choroby. Spośród 53 pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki niwolumabu, 39 chorych (74%) zmarło z powodu progresji choroby.

Z 14 zgonów niezwiązanych z postępem choroby, 11 zostało zakwalifikowanych jako zgony niezwiązane z leczeniem, a 3 jako zgony związane z leczeniem, z których wszystkie wystąpiły u pacjentów z przerzutami nowotworowymi. Jeden z pacjentów zmarł na zapalenie płuc, jeden z powodu ostrej niewydolności oddechowej, a inny z powodu niewydolności sercowo-naczyniowej, (Tab. 62).

Tab. 61. Zdarzenia niepożądane w badaniu Shama 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu.

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (n=78)			
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	46 (59%)	17 (22%)	0	17 (22%)
Poważne zdarzenia niepożądane	36 (46%)			
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia / Zgony	2 (3%)			
<b>Pozostałe zdarzenia niepożądane:</b>				
Zmęczenie	26 (33%)	2 (3%)	0	2 (3%)
Świąd	23 (29%)	0	0	0
Wysypka	12 (15%)	2 (3%)	0	2 (3%)
Podwyższona lipaza	7 (9%)	4 (5%)	0	4 (5%)
Nudności	9 (12%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Ból stawów	9 (12%)	0	0	0
Anemia	8 (10%)	0	0	0
Podwyższona amylaza	4 (5%)	3 (4%)	0	3 (4%)
Duszności	4 (5%)	1 (1%)	1 (1%)*	2 (3%)
Spadek liczby limfocytów	3 (4%)	2 (3%)	0	2 (3%)

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (n=78)			
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Hiperglukemia	4 (5%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Spadek liczby neutrofilii	1 (1%)	2 (3%)	0	2 (3%)
Spadek liczby białych krwinek	2 (3%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Hiponatremia (niedobór sodu we krwi)	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Zapalenie skóry trądzikowej	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Świszczący oddech	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Ostre uszkodzenie nerek	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Wzrost asparginianu aminotransferazy	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Ból pleców	0	1 (1%)	0	1 (1%)
Zapalenie okrężnicy	0	1 (1%)	0	1 (1%)

\* Pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc i był zaliczany do grupy 5, a nie do grupy 4, jako że śmierć wystąpiła z powodu leczenia.

Tab. 62. Zdarzenia niepożądane w badaniu Sharna 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (n=270)			
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie</b>	<b>174 (64%)</b>			
<b>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>	<b>13 (5%)</b>			
<b>Zgony</b>	<b>138 (51%)</b>			
<b>Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>				
Zmęczenie	40 (15%)	5 (2%)	0	5 (2%)
Świąd	25 (9%)	0	0	0
Biegunka	19 (7%)	5 (2%)	0	5 (2%)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Zdarzenia niepożądane	Niwolumab (n=270)			
	Stopień 1-2, n (%)	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Zmniejszony apetyt	22 (8%)	0	0	0
Niedoczynność tarczycy	21 (8%)	0	0	0
Nudności	18 (7%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Wysypka	13 (5%)	3 (1%)	0	3 (1%)
Astenia	12 (4%)	4 (1%)	0	4 (1%)
Pyreksja	15 (6%)	0	0	0
<b>Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>				
Skórne	43 (16%)	4 (1%)	0	4 (1%)
Endokrynologiczne	38 (14%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Gastrologiczne	19 (7%)	6 (2%)	0	6 (2%)
Pulmonologiczne	7 (3%)	3 (1%)	0	3 (1%)
ZN ze strony wątroby	5 (2%)	5 (2%)	0	5 (2%)
ZN ze strony nerek	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)

## 7.2 Paklitaksel - komparator główny

Ocenę bezpieczeństwa paklitakselu - komparatora głównego przeprowadzono na podstawie 2 badań bez grupy kontrolnej oraz na podstawie 1 badania randomizowanego:

1. Joly 2009 (GETUG) - badanie jednoramienne,
2. Jones 2017 - randomizowane badanie otwarte,
3. Vaughn 2002 - badanie jednoramienne.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.2.

W przypadku badania randomizowanego Jones 2017 do analizy włączono jedynie ramię paklitakselu.

### 7.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących paklitaksel zostały przedstawione w Tab. 63. Najczęściej raportowano ból 17 (39%) oraz astenię 6 (14%). Były to zdarzenia niepożądane stopnia 3.

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 zdarzenia niepożądane związane z terapią paklitaksellem zostały przedstawione w Tab. 64. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były m.in: zmęczenie, neutropenia, łysienie i nudności.

#### Badanie Vaughn 2002

Badanie Vaughn 2002 wskazuje, iż terapia paklitaksellem była dobrze tolerowana. Zdarzenia niepożądane związane z terapią paklitaksellem zostały przedstawione w Tab. 65. Neutropenia i trombocytopenia były łagodne i występowały rzadko. Anemia wystąpiła z większą częstością. Najczęściej u pacjentów występowała neutropenia i astenia, jednak ich toksyczność była ograniczona do stopnia 1-2 u większości pacjentów.

### 7.2.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia odnotowano u 6 pacjentów (13%), Tab. 63.

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 5 pacjentów (7,8%) przerwało badanie z powodu toksyczności a 28 chorych (42,8%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby; Tab. 64.

#### Badanie Vaughn 2002



W badaniu Vaughn 2002 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

### 7.2.3 Zgony

#### Badanie Joly 2009 (GETUG)

W badaniu Joly 2009 (GETUG) w grupie pacjentów przyjmujących paklitaksel raportowano 5 zgonów (11%), Tab. 63.

#### Badanie Jones 2017

W badaniu Jones 2017 nie podano liczby chorych przyjmujących paklitaksel, u których odnotowano zgon.

#### Badanie Vaughn 2002

W badaniu Vaughn 2002 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpił zgon podczas terapii paklitakselą.

Tab. 63. Zdarzenia niepożądane w badaniu Joly 2009 (GETUG) dla paklitakselu (komparator główny).

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=44)	
	Sto pień: 3, n.(%)	Sto pień: 4, n.(%)
<b>Przerwanie leczenia</b>		
Progresja choroby	28/45 (68%)	
Zdarzenia niepożądane	6/45 (13%)	
Zgony	5/45 (11%)	
Przerwanie leczenia zgodne z protokołem po 6 lub 7 cyklu	4/45 (9%)	
Inne	1/45 (2%)	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>		
Wymioty	1 (2%)	0
Infekcje	2 (4%)	0
Duszność	2 (4%)	0
Neuropatia obwodowa	1 (2%)	0
Dezorientacja	1 (2%)	0
Depresja	0	1 (2%)

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=44)	
	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
Astenia	6 (14%)	0
Ból	17 (39%)	0
Neutropenia	1 (2%)	2 (4%)
Anemia	3 (7%)	2 (4%)
Transaminazy	1 (2%)	0
Fosfataza alkaliczna	1 (2%)	0
Kreatynemia	2 (4%)	1 (2%)

Tab. 64. Zdarzenia niepożądane w badaniu Jones 2017 dla paklitakselu (komparator główny).

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=64)	
	Stopień 3, n (%)	Stopień 4, n (%)
<b>Przerwanie leczenia</b>		
Toksyczność leku	5 (7,8%)	
Progresja choroby	28 (42,8%)	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>	<b>94 (73%)</b>	<b>27 (21%)</b>
Neutropenią	36 (28%)	6 (5%)
Trombocytopenia	2 (2%)	0
Hipofosfatemia	38 (29%)	6 (5%)
Podwyższona transaminaza alaniny	34 (26%)	2 (2%)
Nadciśnienie	0	0
Łysienie	41 (32%)	0
Nudności	41 (32%)	0
Anoreksja	16 (12%)	0
Biegunka	27 (21%)	2 (2%)

Zdarzenia: niepożądane	Paklitaksel (n=64)	
	Stożenie 3, n (%)	Stożenie 4, n (%)
Zmieniony smak	5 (4%)	0
Zmęczenie	72 (56%)	5 (4%)
Zapalenie błony śluzowej	20 (16%)	2 (2%)
Neuropatia	38 (29%)	2 (2%)

Tab. 65. Zdarzenia niepożądane w badaniu Vaughn 2002 dla paklitakselu (komparator główny).

Zdarzenia: niepożądane	Paklitaksel (n=30)	
	Stożenie 1-2, n (%)	Stożenie 3-4, n (%)
<b>Zdarzenia: niepożądane związane z leczeniem</b>		
Neutropenia	5 (17%)	0
Trombocytopenia	5 (17%)	0
Anemia	27 (90%)	4 (13%)
Neuropatia	18 (60%)	1 (3%)
Astenia	15 (50%)	2 (7%)
Mięśniowo-szkieletowe	6 (20%)	1 (3%)
Choroba paznokcia	2 (7%)	0
Biegunka	4 (13%)	1 (3%)
Anoreksja	5 (17%)	1 (3%)
Łysienie	8 (27%)	0

### 7.3 Docetaksel - komparator dodatkowy

Ocenę bezpieczeństwa docetakselu - komparatora dodatkowego przeprowadzono na podstawie 2 badań randomizowanych oraz na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

1. Choueiri 2012 - randomizowane badanie podwójnie zaślepienie,
2. Kim 2016 - badanie jednoramienne,
3. Petrylak 2016 - randomizowane badanie otwarte.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.2.3.

W przypadku badań randomizowanych Choueiri 2012 oraz Petrylak 2016 do analizy włączono jedynie ramię docetakselu.

### **7.3.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

#### **Badanie Choueiri 2012**

W badaniu Choueiri 2012 hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione w Tab. 66. W grupie pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) najczęściej występowała neutropenia 10 (14%) oraz zmęczenie 10 (14%).

#### **Badanie Kim 2016**

W badaniu Kim 2016 hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione w Tab. 67. Najczęściej występującym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była anemia 16 (52%). Natomiast zdarzenia niehematologiczne były na ogół łagodne. Podczas badania zmęczenie zareportowano u 16 pacjentów (52%) i było ono najczęstszą przyczyną związaną ze zmniejszeniem dawki docetakselu.

#### **Badanie Petrylak 2016**

W badaniu Petrylak 2016 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$  zaobserwowano łącznie u 30 pacjentów (67%), (Tab. 68). Ponadto u 10 chorych (22%) odnotowano zdarzenia niepożądane, które powodowały modyfikację dawki docetakselu.

### **7.3.2 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**

#### **Badanie Choueiri 2012**

W badaniu Choueiri 2012 nie podano liczby chorych u których zareportowano zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

#### **Badanie Kim 2016**

W badaniu Kim 2016 3 pacjentów (10%) przerwało badanie z powodu toksyczności a 28 chorych (90%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby, (Tab. 67).

#### **Badanie Petrylak 2016**

W badaniu Petrylak 2016 w grupie pacjentów przyjmujących docetaksel u 7 chorych (16%) odnotowano zdarzenia niepożądane, które powodowały przerwanie leczenia. Jedną z głównych przyczyn przerwania terapii było zmęczenie 3 (6,7%), (Tab. 68).

### 7.3.3 Poważne zdarzenia niepożądane

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 nie podano liczby chorych, u których odnotowano poważne zdarzenia niepożądane.

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 nie podano liczby chorych, u których odnotowano poważne zdarzenia niepożądane.

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 u 19 pacjentów (42%) raportowano poważne zdarzenia niepożądane, Tab. 68.

### 7.3.4 Zgony

#### Badanie Choueiri 2012

W badaniu Choueiri 2012 w grupie chorych przyjmujących docetaksel z placebo nie zareportowano zgonów (Tab. 66).

#### Badanie Kim 2016

W badaniu Kim 2016 w grupie pacjentów przyjmujących docetaksel odnotowano jeden zgon z powodu krwawienia podtwardówkowego, który rozwinął się 3 dni po pierwszej dawce docetakselu, (Tab. 67).

#### Badanie Petrylak 2016

W badaniu Petrylak 2016 w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki docetakselu odnotowano łącznie 3 zgony (6,7%), (Tab. 68).

Tab. 66. Zdarzenia niepożądane w badaniu Choueiri 2012 dla docetakselu (komparator do dawkowy).

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel+placebo (n=72)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3-4 n (%)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	15 (21%)	14 (19%)
Anemia	2 (3%)	1 (1%)
Neutropenia	10 (14%)	10 (14%)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	26 (36%)	18 (25%)
Biegunka	0	0

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel + placebo (n=72)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3-4 n (%)
Zmęczenie	10 (14%)	4 (6%)
Wysypka / wrażliwość na światło*	2 (3%)	0
Infekcje	5 (7%)	4 (6%)
Neuropatia	2 (3%)	0
Nieprawidłowości elektrolitów	4 (6%)	4 (6%)

\*p<0,05 dla wszystkich stopni ZN.

Tab. 67. Zdarzenia niepożądane w badaniu Kim 2016 dla docetakselu (komparator dodatkowy).

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel (n=31)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3-4 n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>		
Progresja choroby	28 (90%)	
Toksyczność leku	3 (10%)	
Zgony	1 (3%)	
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>		
Anemia	16 (52%)	0
Leukopenia	5 (16%)	0
Neutropenia	2 (6%)	0
Trombocytopenia	3 (10%)	1 (3%)
Neutropenia z gorączką	bd	0
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>		
Biegunka	4 (13%)	0
Anoreksja	13 (42%)	2 (6%)
Nudności	8 (26%)	0

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel (n=31)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3-4 n (%)
Wymioty	1 (3%)	0
Zapalenie jamy ustnej	4 (13%)	0
Zmęczenie	16 (52%)	4 (13%)
Łysienie	11 (35%)	0
Neuropatia obwodowa	9 (29%)	0
Wysypka	7 (23%)	0
Bóle mięśni	10 (32%)	0
Infekcje	3 (10%)	2 (6%)
Zmiany paznokci	5 (16%)	0

Tab. 68. Zdarzenia niepożądane w badaniu Petrylak 2016 dla docetakselu (komparator do datkowy).

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel (n=45)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień ≥3 n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>	<b>7 (16%)</b>	
<b>Zgony</b>	<b>3 (6,7%)</b>	
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>	<b>19 (42%)</b>	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>		
Zdarzenia niepożądane łącznie	45 (100%)	30 (67%)
Zdarzenia niepożądane powodujące modyfikację dawki docetakselu	10 (22%)	
Zmęczenie*	36 (80%)	6 (13%)
Biegunka	11 (24%)	1 (2,2%)

Zdarzenia niepożądane	Docetaksel (n=45)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień ≥3, n (%)
Duszność	11 (24%)	3 (6,7%)
Zakażenie dróg moczowych	9 (20%)	1 (2,2%)
Odwodnienie	8 (18%)	2 (4,4%)
Zapalenie jamy ustnej	7 (16%)	0
Niedociśnienie	6 (13%)	3 (6,7%)
Zapalenie płuc	4 (8,9%)	4 (8,9%)
Sepsa	3 (6,7%)	3 (6,7%)
Zatorowość płucna	2 (4,4%)	1 (2,2%)
Niedrożność jelit*	1 (2,2%)	1 (2,2%)
Hiponatremia	1 (2,2%)	0
<b>Hematologiczne</b>		
Neutropenia*	19 (42%)	16 (36%)
Gorączka neutropeniczna	6 (13%)	6 (13%)
Anemia*	11 (24%)	3 (6,7%)
Leukopenia*	9 (20%)	6 (13%)
Trombocytopenia*	4 (8,9%)	0
<b>Szczególne zdarzenia niepożądane</b>		
Krwawienie lub krwotok	12 (27%)	1 (2,2%)
Epistaksja	4 (8,9%)	0
Krwotok (ang. GI hemorrhage)	2 (4,4%)	0
Obrzęk	14 (31%)	1 (2,2%)
Nudności	12 (27%)	0
Wymioty	7 (16%)	0
Żyłny zespół zakrzepowo-zatorowy*	5 (11%)	1 (2,2%)



Zdarzenia niepożądane	Docetaksel (n=45)	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień ≥3, n (%)
Nadciśnienie*	3 (6,7%)	0
Reakcja związana z infuzją*	2 (4,4%)	0
Uszkodzenie nerek*	8 (18%)	2 (4,4%)
Proteinuria	1 (2,2%)	0
Perforacja (ang. GI perforation)	0	0
Tętniak zakrzepowozatorowy*	2 (4,4%)	2 (4,4%)

Tabela przedstawia zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów lub ze specjalnym zainteresowaniem, niezależnie od przyczyny, zgodnie z preferowanymi warunkami lub kategorii skonsolidowanych; \* Kategorie skonsolidowane.

## 7.4 Gemcytabina - komparator dodatkowy

Ocenę bezpieczeństwa gemcytabiny - komparatora dodatkowego przeprowadzono na podstawie 1 badania bez grupy kontrolnej:

1. Akaza 2007 - badanie jednoramienne.

Metodykę badań ze wskazaniem okresu obserwacji przedstawiono w rozdz. 4:2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie w 13.2.4.

### 7.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu Akaza 2007 hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione w Tab. 69. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia. W grupie chorych przyjmujących gemcytabinę nie zareportowano zgonów.

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane w badaniu Akaza 2007 dla gemcytabiny (komparator dodatkowy).

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=44)	
	Stopień 1-4, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
<b>Hematologiczne</b>		
Neutropenia	38 (86,4%)	22 (50,0%)
Leukopenia	37 (84,1%)	9 (20,5%)

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=44)	
	Stopień 1-4, n:(%)	Stopień 3-4, n:(%)
Anemia	27 (61,4%)	5 (11,4%)
Trombocytopenia	36 (81,8%)	3 (6,8%)
<b>Niehematologiczne</b>		
Podwyższona alanina aminotransferazy	14 (31,8%)	1 (2,3%)
Podwyższony γ-GTP	11 (25,0%)	1 (2,3%)
Podwyższony A1-P	7 (15,9%)	1 (2,3%)
Podwyższony asparaginian aminotransferazy	18 (40,9%)	0
Podwyższony LDH	10 (22,7%)	0
Podwyższona bilirubina	3 (6,8%)	0
Nudności	24 (54,5%)	2 (4,5%)
Wymioty	14 (31,8%)	1 (2,3%)
Zaparcie	7 (15,9%)	0
Biegunka	4 (9,1%)	0
Złe samopoczucie	10 (22,7%)	1 (2,3%)
Pyreksja	20 (45,5%)	0
Zmęczenie	14 (31,8%)	0
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	7 (15,9%)	0
Ból klatki piersiowej	3 (6,8%)	0
Utrata wagi	8 (18,2%)	0
Anoreksja	22 (50,0%)	4 (9,1%)
Utrata apetytu	3 (6,8%)	0
Ból stawów	3 (6,8%)	0
Ból głowy	6 (13,6%)	0
Dysgeusia (zły smak)	4 (9,1%)	0

Zdarzenia niepożądane	Paklitaksel (n=44)	
	Stopień 1-4, n:(%)	Stopień 3-4, n:(%)
Kaszel	3 (6,8%)	0
Wysypka	10 (22,7%)	1 (2,3%)
Świąd	7 (15,9%)	0
Łysienie	5 (11,4%)	0

γ-GTP, γ-glutamylotranspeptydazy; Al-P, fosfataza alkaliczna; LDH, mleczan dehydrogenazy.

## 7.5 Tabelaaryczne zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa

Tab. 70. Tabela ryczone zestawienie zdarzeń niepożądanych w badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny.

Badanie	Populacja, N	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Powazne zdarzenia niepożądane, n (%)	Zgony, n (%)
<b>Niwolumab</b>					
Sharma 2016 (CA209032)	78	17 (22%)*	2 (3%)	36 (46%)	2 (3%)
Sharma 2017 (CA209275)	270	174 (64%)	13 (5%)	bd	138 (51%)
<b>Paklitaksel - komparator główny</b>					
Joly 2009 (GETUG)	44	bd**	6/45 (13%)	bd	5/45 (11%)
Jones 2017 (PLUTO)	64	bd**	bd	bd	bd
Vaughn 2002	30	bd**	bd	bd	bd
<b>Docetaksel - komparator dodatkowy</b>					
Choueiri 2017	72	bd**	bd	bd	bd
Kim 2016	31	bd**	bd	bd	1 (0,03%)
Petrylak 2016	45	45 (100%)†	7 (16%)	19 (42%)	3 (6,7%)
<b>Gemcytabina - komparator dodatkowy</b>					
Akaza 2007	44	bd**	bd	bd	bd

\*ZN stopnia 3-4; \*\*poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione w Tab. 63; Tab. 64; Tab. 65; Tab. 66; Tab. 67; Tab. 69; wszystkie stopnie.

## **8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

### **8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu niwolumabu w terapii chorych z rakiem urotelialnym nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

### **8.2 Europejska Agencja Leków**

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym.

### **8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków**

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii w leczeniu chorych z rakiem urotelialnym.

## 9 Ograniczenia

W celu porównania niwolumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Metodologię przeglądu PHE opisano w rozdziale 6, natomiast oryginalna wersja metodologii opracowanej przez Precision Health Economics została przedstawiona w aneksie 13.8.

Precision Health Economics pierwotnie przeprowadził wyszukiwanie z datą odcięcia do maja 2016 r. a następnie dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w maju 2017 r. Wyszukiwanie pierwotne było kompleksowe i dotyczyło porównania niwolumabu z chemioterapią standardową (większość dostępnych terapii w leczeniu raka urotelialnego, niezależnie od aktualnej praktyki klinicznej) w analizowanym wskazaniu. Strategie wyszukiwania PHE zostały przedstawione w aneksie 13.9 (appendix A).

W celu odnalezienia aktualnych (dodatkowych) badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą od 1 stycznia 2017 r. do 9 września 2017 r.

Przeglądy aktualizacyjne dotyczyły porównania niwolumabu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) w analizowanym wskazaniu, dlatego zostały zawężone względem słów kluczowych dotyczących komparatora.

Ponadto aktualizacja z datą od 1 stycznia 2017 r. zachodzi na datę przeszukiwania Precision Health Economics (3 miesiące) i niweluje ryzyko pominięcia istotnych publikacji.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących niwolumab w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina).

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest typ badań dla niwolumabu, które zostały zidentyfikowane i włączone do niniejszej analizy (badania jednoramienne). Ze względu na dostępność badań jednoramiennych dla niwolumabu, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą regresji. Brak możliwości numerycznego porównania innymi metodami, powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń zarówno danych (heterogeniczność populacji) jak i samej metody analitycznej.

Włączenie do niniejszego przeglądu badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników. Ograniczeniem tych badań jest niepełna dojrzałość danych klinicznych dla niwolumabu co wynika z krótkiego czasu obserwacji pacjentów.

Zarówno w badaniach Shama 2016 (CheckMate 032) jak i Shama 2017 (CheckMate 275) górną wartość 95% przedziału ufności nie została osiągnięta w przypadku mediany przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów, a badaniu CheckMate 275 również w populacji pełnej.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów nie zostały przedstawione w badaniach: Sharma 2016 (CheckMate 032), Choueiri 2012, Kim 2016, Petrylak 2016 oraz Akaza 2007.

Ponadto pośrednie porównanie w raporcie Precision Health Economics oparte na regresji wyników nie jest tak trafne, jak metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *Network Meta-analysis*) badań RCT, ponieważ nie ma pewności, czy jakikolwiek nieznan lub niezmierny czynnik prognostyczny nieobecny w modelu regresji wyników mógł mieć wpływ na badanie wyniki. Trafność tego podejścia zależy od tego, jak dobrze opracowane modele predykcyjne opisują badanie efekty.

Dodatkowe ograniczenie stanowi fakt, że nie we wszystkich badaniach raportowano początkowe wartości dla czynników w modelach predykcyjnych będące przedmiotem zainteresowania. Na przykład w wielu badaniach nie raportowano poziomu hemoglobiny pomimo tego, że w literaturze uznawane jest jej znaczenie w roli czynnika prognostycznego.

Cztery jednoramienne badania zidentyfikowane podczas systematycznego przeglądu literatury w raporcie PHE wykluczono ze względu na inny preparat paklitakselu i odmiennego, niż zdefiniowany w pytaniu badawczym, kontekstu leczenia podtrzymującego winfluninę. Choć usunięcie tych badań było mocno uzasadnione, nie przeprowadzono analizy wrażliwości oceniającej włączenie tych badań.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia należy jednak podkreślić, że w terapiach onkologicznych, szczególnie w terapiach kolejnych linii (zaawansowanych postaci choroby), **analiza kliniczna oparta o badania jednoramienne nie jest wyjątkiem i pomimo ograniczeń technologie otrzymują pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT** (np. rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2016 z dn. 6.07.2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: *Iclusig (ponatynib)* w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia *ph+*) **lub pomimo negatywnych rekomendacji są objęte finansowaniem ze środków publicznych** (np. *bosutynib*).

## 10 Dyskusja

W celu porównania niwolumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Metodologię przeglądu PHE opisano w rozdziale 6, natomiast oryginalna wersja metodologii opracowanej przez Precision Health Economics została przedstawiona w aneksie 13.9.

**Precision Health Economics** pierwotnie przeprowadził wyszukiwanie z datą odcięcia do maja 2016 r. a następnie dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w maju 2017 r. Wyszukiwanie pierwotne było kompleksowe i dotyczyło porównania niwolumabu z chemioterapią standardową (większość dostępnych terapii w leczeniu raka urotelialnego, niezależnie od aktualnej praktyki klinicznej) w analizowanym wskazaniu. Strategie wyszukiwania PHE zostały przedstawione w aneksie 13.9 (appendix A).

W celu odnalezienia aktualnych (dodatkowych) badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą od 1 stycznia 2017 r. do 9 września 2017 r.

Przeglądy aktualizacyjne dotyczyły porównania niwolumabu ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) w analizowanym wskazaniu, dlatego zostały zawężone względem słów kluczowych dotyczących komparatora.

Ponadto aktualizacja z datą od 1 stycznia 2017 r. zachodzi na datę przeszukiwania Precision Health Economics (3 miesiące) i niweluje ryzyko pominięcia istotnych publikacji.

Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na badaniach klinicznych z randomizacją. W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe. W tej sytuacji, możliwe było wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z badań jednoramiennych II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, i przeprowadzenie porównania pośredniego opartego na regresji.

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics i zostało przedstawione w rozdz. 6.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano:

- 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (2 publikacje + 1 abstrakt dotyczący oceny jakości życia),



- 2 badania bez grupy kontrolnej oraz 1 badanie randomizowane dla paklitakselu - komparatora głównego (3 publikacje + 1 abstrakt),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oraz 2 badania randomizowane dla docetakselu - komparatora dodatkowego (3 publikacje + 2 abstrakty),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego (1 publikacja).

**W przypadku większości badań randomizowanych do analizy włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. Jones 2017: paklitaxel; Petrylak 2016: docetaxel; Choueiri 2012: docetaxel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań wykluczono.**

Populację w badaniach stanowili chorzy z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których postępowała choroba po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w aneksie 13.1.

Charakterystykę badań włączonych do analizy z uwzględnieniem, liczebności populacji oraz mediany okresu obserwacji oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny mediana wieku pacjentów była zbliżona. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności choroby wg ECOG  $\geq 1$  oraz z przerzutami nowotworu do wątroby i kości był największy w badaniach dla paklitakselu i docetakselu. Dodatkowo mając na uwadze pozostałe kategorie danych należy podkreślić, iż populacje w analizowanych badaniach były heterogeniczne, stąd wyniki porównań pośrednich niezależnie do stosowanej metody należy interpretować z ostrożnością.

W analizie skuteczności oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla niwolumabu, tj.:

- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR),
- Częściowa odpowiedź na leczenie (PR),
- Dodatkowe punkty końcowe
  - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
  - Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
  - Stabilna choroba (SD),
  - Progresja choroby (PD),
  - Jakość życia.

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- Poważne zdarzenia niepożądane,
- Zgony.

**Badania Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) wskazują, że monoterapia niwolumabem u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których postępowała choroba po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest skuteczna i bezpieczna.**

W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **9,7 mies. [95%CI: 7,26; 16,16]**, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była równa **2,8 mies. [95%CI: 1,5-5,9]**.

W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) monoterapia niwolumabem była związana z klinicznie znaczącą potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (19,6% [95%CI: 15,0-24,9]). W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **8,74 mies. [95%CI: 6,05- nie osiągnięto]** a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,0 mies. [95%CI: 1,87-2,63]**.

Należy jednak zauważyć, iż czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego i dlatego wciąż przeżycie całkowite (OS) jest istotnym punktem końcowym dla badań klinicznych w onkologii.

Podstawowym założeniem zastosowania PFS do oceny wartości leczenia systemowego przeciwnowotworowego jest twierdzenie, że jeżeli leczenie opóźnia progresję choroby, to chory żyje dłużej. Jednakże jak dotąd jedynie w kilku nowotworach wykazano, że wyniki PFS korelują z OS i w nich PFS może stanowić istotny punkt zastępczy dla OS – dotyczy to zaawansowanego raka jelita grubego, raka żołądka, raka nerki i raka jajnika (Saad 2010, Shitara 2012, Büyse 2007, Sherrill 2012). Co więcej, w 3 badaniach klinicznych III fazy z losowym doбором chorych do zastosowania immunoterapii stwierdzono, nieco wbrew intuicji, że pomimo braku poprawy PFS wykazano wydłużenie OS (badanie z sipuleucelem T w zaawansowanym raku gruczołu krokowego i 2 badania z ipilimumabem u chorych na zaawansowane czerniaki) (Kantoff 2010, Hodi 2010, Robert 2011).

Publikacja Prof. Rutkowskiego (Rutkowski 2016) wskazuje, iż z zastosowaniem PFS związanych jest wiele zagrożeń. Przede wszystkim dla wiarygodności PFS konieczna jest obiektywna ocena progresji choroby poprzez zaślepienie ramion badawczych, ocena odpowiedzi na leczenie w dokładnie tych samych punktach czasowych (gdyż inaczej prowadzi to do assessment time bias, jeżeli czas oceny ulega wahaniom lub jest niewłaściwy), niezależna ocena (np. radiologiczna), wyeliminowanie subiektywnej oceny progresji w badaniach obrazowych czy przy zastosowaniu markerów i właściwa ocena progresji (vide kryteria Choi versus RECIST w ocenie odpowiedzi na leczenie imatinibem w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego – GIST czy kryteria odpowiedzi immunologicznej przy leczeniu ipilimumabem chorych na czerniaki, uwzględniające zjawisko tzw. pseudoprogresji choroby). Innymi słowy, jeżeli opóźniona zostanie ocena PFS w badaniach obrazowych (np. z powodu awarii sprzętu), może to prowadzić do niewłaściwej oceny czasu progresji choroby (Rutkowski 2016).

Ponadto w trakcie leczenia niektórych nowotworów obserwuje się tak zwaną pseudoprogresję, czyli pozorny wczesny postęp choroby, po którym często następuje długotrwała regresja. Zjawisko to występuje między innymi u około 10% chorych otrzymujących immunoterapię. Wystąpienie pseudoprogresji może sprawiać trudności w

ocenie, odpowiedzi na leczenie według powszechnie przyjętych kryteriów, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (Duchnowska 2017).

Pomimo że FDA i EMA coraz częściej akceptują PFS jako główny punkt końcowy w wielu badaniach klinicznych z randomizacją (szczególnie ich wynikiem jest istotna duża bezwzględna wartość poprawy PFS), to w większości przypadków nie opiera się to na istniejących danych, że poprawa PFS przekłada się na poprawę OS lub jakości życia – nadal złotym standardem dla rejestracji nowych terapii jest istotne statystycznie wydłużenie OS i/lub jakości życia (QoL). **W chwili obecnej można przyjąć, że OS jest bezwzględnie najlepszym punktem końcowym oceny leczenia, gdy mediana przeżycia po progresji choroby podczas leczenia jest krótka i nie przekracza 12 miesięcy** (Rutkowski 2016).

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone przez Precision Health Economics w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) wskazują, iż **niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z paklitakselem, docetakselem i gemcytabiną, głównie w długofalowej obserwacji. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z paklitakselem. Także w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) wykazano, że niwolumab może mieć przewagi nad paklitakselem i docetakselem.**

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania niwolumabu dają podstawy do ostrożnego wnioskowania o przewadze tego leku nad paklitakselem i docetakselem jednak wyłącznie w długofalowej obserwacji oraz możliwej przewadze względem gemcytabiny w zakresie analizowanych punktów końcowych, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Pośrednie porównanie w raporcie Precision Health Economics oparte na regresji wyników nie jest tak trafne, jak metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *Network Meta-analysis*) badań RCT, ponieważ nie ma pewności, czy jakikolwiek nieznan lub niezmierny czynnik prognostyczny nieobecny w modelu regresji wyników mógł mieć wpływ na badane wyniki. Trafność tego podejścia zależy od tego, jak dobrze opracowane modele predykcyjne opisują badanie efekty.

Należy dodatkowo podkreślić, iż w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniony przez 262 pacjentów (97%) na początku i końcu leczenia charakteryzował się ogólnie dobrymi wynikami: co najmniej 75% wszystkich ocen przez pierwsze 49 tygodni leczenia (zakres 75-86). Wyniki jakości życia określone jako zmiany w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywały się na tym samym poziomie, a ogólny status zdrowia ulegał dalszej poprawie do końca 41 tygodnia. **Wyniki badań opartych na kwestionariuszu EQ-5D z wizualną skalą analogową wypełnionym przez 259 pacjentów (96%) na początku leczenia wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia do 9 tygodnia ze stałą poprawą do końca 41 tygodnia.** Zarówno wyniki, jak i oceny zostały podane za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych na kolejnych wizytach. Ponadto **jakość życia pacjentów pozostała na tym samym poziomie lub poprawiła się w czasie leczenia niwolumabem.**

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy dwóch otwartych jednoramiennych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a stosowanie leku w wielu wskazaniach **potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.**

**Brak opracowań wtórnych oraz badań skuteczności praktycznej nie daje możliwości odniesienia się do wyników, które uzyskano na podstawie badań włączonych do analizy.**

Po dacie (9.09.2017 r.) przeszukiwania bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination dodatkowo zidentyfikowano **badanie Petrylak 2017**, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu - komparatora dodatkowego, uwzględnionego w niniejszej analizie.

Badanie Petrylak 2016 (RANGE) jest wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby.

Populację badaną stanowili pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wyniki skuteczności wybranych punktów końcowych, które uzyskano w ramieniu z docetakselem (n=267) były następujące:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): mediana 2,76 mies. [2,60-2,96],
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR): odsetek pacjentów 31 (14%),
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): mediana 9,9 tyg. (6,0-20,9).

Można przypuszczać, iż włączenie badania Petrylak 2017 (RANGE) do porównania pośredniego przeprowadzonego przez Precision Health Economics nie wpłynie na końcowe wyniki oraz wnioskowanie, które zostało przedstawione w niniejszej analizie.

W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego największym ograniczeniem niniejszej analizy jest typ badań dla niwolumabu, które zostały zidentyfikowane i włączone do przeglądu (badania jednoramienne). Włączenie do niniejszego przeglądu badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników.

Należy jednak zauważyć, iż rejestracja leków onkologicznych przez Europejską Agencję Leków w oparciu wyłącznie o badania jednoramienne ma miejsce od 2006 roku i jest częstą praktyką. Ponadto w terapiach onkologicznych, szczególnie w terapiach kolejnych linii (zaawansowanych postaciach chorób), **analiza kliniczna oparta o badania jednoramienne nie jest wyjątkiem i pomimo ograniczeń technologie otrzymują pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT** (np. rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2016 z dn. 6.07.2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia ph+”), (Tab. 71) **lub pomimo negatywnych rekomendacji są objęte finansowaniem ze środków publicznych** (np. bosutynib, wiśmodegib).

**Tab. 71. Wybrane pozytywne rekomendacje refundacyjne Prezesa AOTMiT dla leków onkologicznych z oceną skuteczności na badaniach jednoramiennych.**

Substancja czynna	Pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT
ponatynib	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr.38/2016 z dn. 6.07.2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego „ <b>Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia ph+</b> ”.
crisantaspase	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 15/2016 z dnia 24 marca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erwinase, crisantaspasum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10

<b>Substancja czynna</b>	<b>Pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT:</b>
	000 j.m./fiolkę, 5 fiolek w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w <b>leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli.</b>

Mając na uwadze aspekty analizowane powyżej, należy wyraźnie podkreślić, iż pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka urotelialnego, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2017 roku jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (NCCN 2017). Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Dodatkowo Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych.

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

W celu porównania niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, ze zdefiniowanymi komparatorami (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina) wykonano aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Precision Health Economics na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia od 1.01.2017 do 9.09.2017.

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych. W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z leczonym uprzednio zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym zidentyfikowano jedynie jednoramienne badania kliniczne oraz wybrane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których nie łączył wspólny komparator. Badania te nie mogły być zintegrowane w formie dowodów pod kątem przeprowadzenia standardowej metaanalizy sieciowej, ponieważ nie było możliwe określenie wpływu czynników prognostycznych i naturalnego przebiegu choroby na wyniki końcowe. W sytuacji, gdy nie można wykonać standardowej metaanalizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, możliwe jest wykorzystanie danych z poziomu pacjenta (*individual patient-level data*) z każdego z badań, takich jak jednoramienne badanie II fazy CheckMate 275 i badanie I/II fazy CheckMate 032, do przeprowadzenia porównania pośredniego opartego na regresji wyników:

Pośrednie porównanie niwolumabu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu zostało przeprowadzone przez Precision Health Economics i zostało przedstawione w rozdz. 6.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano:

- 2 wieloośrodkowe otwarte badania kliniczne dla niwolumabu, które zostały przeprowadzone w pojedynczej grupie (2 publikacje + 1 abstrakt dotyczący oceny jakości życia),
- 2 badania bez grupy kontrolnej oraz 1 badanie randomizowane dla paklitakselu - komparatora głównego (3 publikacje + 1 abstrakt),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oraz 2 badania randomizowane dla docetakselu - komparatora dodatkowego (3 publikacje + 2 abstrakty),
- 1 badanie bez grupy kontrolnej dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego (1 publikacja).

**W przypadku większości badań randomizowanych do analizy włączono jedynie pojedyncze ramiona badań (tj. Jones 2017: paklitaksel; Petrylak 2016: docetaksel; Choueiri 2012: docetaksel), podczas gdy ramiona obejmujące interwencje niebędące przedmiotem badań wykluczono.**

Do analizy nie włączono żadnych opracowań wtórnych/raportów HTA oraz badań skuteczności praktycznej dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

## WYNIKI OCENY SKUTECZNOŚCI

### Niwolumab

#### o Przeżycie całkowite (OS)

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **9,7 mies. [95%CI: 7,26; 16,16]**,
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **9,9 mies. [95%CI: 7,0- nie osiągnięto]**,
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **16,2 mies. [95%CI: 7,6- nie osiągnięto]**.
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) w przypadku mediany okresu obserwacji 7,0 mies. (IQR 2,96- 8,77), mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **8,74 mies. [95%CI: 6,05- nie osiągnięto]**,
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **5,95 mies. [95%CI: 4,30- 8,08]**,
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: **11,30 mies. [95%CI: 8,74- nie osiągnięto]**.

#### o Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,8 mies. [95%CI: 1,5-5,9]**. W przypadku 12 miesięcznego okresu obserwacji przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 21% [95%CI: 12-31]:
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,8 mies. [95%CI: 1,4-6,5]**,
  - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1% mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **5,5 mies. [95%CI: 1,4-11,2]**.
- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła: **2,0 mies. [95%CI: 1,87-2,63]**.

- Nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  oraz  $\geq 1\%$ .
- **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u **19 chorych (24,4%)** obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) obserwowano u **11 chorych (26,2%)**, natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : u **6 chorych (24,0%)**.
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u **52 chorych (19,6%)** zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) obserwowano u **23 chorych (16,1%)**, natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : u **29 chorych (23,9%)**.
- **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u **14 chorych (18%)** obserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  częściową odpowiedź na leczenie (PR) obserwowano u 10 chorych (24%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : u 2 chorych (8%).
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u **46 chorych (17%)** zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  częściową odpowiedź na leczenie (PR) obserwowano u 46 chorych (15%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : u 24 chorych (20%).

#### **Dodatkowe punkty końcowe**

- **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 9,4 mies. [IQR: 5,7-12,5].
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) oraz w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $<1\%$  i  $\geq 1\%$ , mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta.



- **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wynosiła 1,5 mies. [95%CI: 1,2-4,1].
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) mediana czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) wynosiła 1,87 mies. [95%CI: 1,81-1,97].
- **Stabilna choroba (SD)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u 22 chorych (28%) obserwowano stabilną chorobę (SD).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% stabilną chorobę (SD) obserwowano u 11 chorych (26%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 8 chorych (32%).
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u 60 chorych (23%) zaobserwowano stabilną chorobę (SD).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% stabilną chorobę (SD) obserwowano u 25 chorych (18%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: u 35 chorych (29%).
- **Progresja choroby (PD)**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=78) u 30 chorych (38%) obserwowano progresję choroby (PD).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% progresję choroby (PD) obserwowano u 18 chorych (43%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: progresję choroby zareportowano u 8 chorych (32%).
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w ogólnej populacji pacjentów przyjmujących niwolumab (n=265) u 104 chorych (39%) zaobserwowano progresję choroby (PD).
    - W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <1% progresję choroby (PD) obserwowano u 67 chorych (47%), natomiast u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%: progresję choroby zareportowano u 37 chorych (30%).
- **Jakość życia**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) nie przedstawiono wyników dotyczących jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab.
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniony przez 262 pacjentów (97%) na początku i końcu leczenia charakteryzował się ogólnie dobrymi wynikami: co najmniej 75% wszystkich ocen

przez pierwsze 49 tygodni leczenia (zakres 75-86). Wyniki jakości życia określone jako zmiany w stosunku do wartości wyjściowej utrzymywały się na tym samym poziomie, a ogólny status zdrowia ulegał dalszej poprawie do końca 41 tygodnia. **Wyniki badań opartych na kwestionariuszu EQ-5D z wizualną skalą analogową wypełnionym przez 259 pacjentów (96%) na początku leczenia wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia do 9 tygodnia ze stałą poprawą do końca 41 tygodnia.** Zarówno wyniki, jak i oceny zostały podane za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych na kolejnych wizytach. Ponadto **jakość życia pacjentów pozostała na tym samym poziomie lub poprawiła się w czasie leczenia niwolumabem.**

- W abstrakcie Necchi 2017, w którym przedstawiono wyniki z badania Sharma 2017 (CheckMate 275) z grupy 270 pacjentów leczonych niwolumabem, do oceny jakości życia zakwalifikowano 168 chorych (62%), u których oceniono jakość życia na początku badania oraz w trakcie leczenia. Istotna statystycznie poprawa ( $p < 0,05$ ) średnich wyników podskal EORTC QLQ-C30 mierzących funkcjonowanie emocjonalne oraz społeczne; ogólny status zdrowia/jakość życia; nudności/wymioty; ból; duszności; bezsenność; utratę apetytu; zaparcia; oraz biegunkę, została zaobserwowana w  $\geq 1$  punktach czasowych. W wynikach podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie zaobserwowano istotnego statystycznie pogorszenia, z wyjątkiem funkcji poznawczych. **Statystycznie znacząca i klinicznie istotna poprawa (w oparciu o minimalnie istotną różnicę 7) w EQ-5D VAS została odnotowana pomiędzy 17 a 41 tygodniem. Użyteczności (utility index score) oszacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L w oparciu o brytyjską klasyfikację (UK tariff) były stałe (brak szczegółowych danych).**

## **Paklitaksel – komparator główny**

- o **Przeżycie całkowite (OS)**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.
  - W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel ( $n=65$ ) wyniosła **8,0 mies. [80%CI: 6,9-9,7]**. Ponadto u 56 chorych (86%) zaobserwowano zgon.
  - W badaniu Vaughn 2002 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel ( $n=31$ ) wyniosła **7,2 miesiące**.
- o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.
  - W badaniu Jones 2017 mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel ( $n=65$ ) wyniosła **4,1 mies. [80%CI: 3,0-5,6]**. Ponadto u 62 chorych (95%) zaobserwowano zgon lub progresję choroby.
  - W badaniu Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

o **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u **4 chorych (9%)** zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
- W badaniu Jones 2017 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano u **9 pacjentów (13,9%)** przyjmujących paklitaksel (n=65).
- W badaniu Vaughn 2002 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano u **8 pacjentów (26%)** przyjmujących paklitaksel (n=31).

o **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u **3 chorych (7%)** zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).
- W badaniu Jones 2017 nie przedstawiono odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.
- W badaniu Vaughn 2002 częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano u **5 pacjentów (16%)** przyjmujących paklitaksel (n=31).

**Dodatkowe punkty końcowe**

o **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel wynosiła 28 dni [zakres 25-34].
- W badaniach Jones 2017 i Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

o **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)**

- W badaniach Joly 2009 (GETUG), Jones 2017 i Vaughn 2002 nie przedstawiono mediany czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących paklitaksel.

o **Stabilna choroba (SD)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 17 chorych (38%) zareportowano stabilną chorobę (SD).
- W badaniu Jones 2017 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących paklitaksel ze stabilną chorobą.
- W badaniu Vaughn 2002 stabilną chorobę (SD) zaobserwowano u 8 pacjentów (26%) przyjmujących paklitaksel (n=31).

o **Progresja choroby (PD)**

- W badaniu Joly 2009 (GETUG) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=45) u 24 chorych (53%) zareportowano progresję choroby (PD).

- W badaniu Jones 2017 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących paklitaksel (n=65) u 28 chorych (44%) zaobserwano progresję choroby (PD).
- W badaniu Vaughn 2002 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących paklitaksel u których odnotowano progresję choroby.
- **Jakość życia**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) ocenę jakości życia przeprowadzono u 35 pacjentów. **Podczas chemioterapii paklitakselem nie zaobserwowano pogorszenia wyników dotyczących różnych płaszczyzn jakości życia (QOL). Paklitaksel nie wywołał działania toksycznego wpływając negatywnie na jakość życia w oparciu o podskale taksanu (taxane subscales) modułu Kwestionariusza Oceny Terapii Nowotworowej z użyciem taksanu (FACT-Taxane).** U 17% (6 z 35) pacjentów jakość życia uległa poprawie przynajmniej na jednej płaszczyźnie (z całkowitą zmianą wyników  $\geq +5$  punktów). Wśród 21 pacjentów z wymierną reakcją lub stabilizacją, 10% (2 z 21) wykazało poprawę jakości życia, a 14% (3 z 21) zmniejszyło spożycie środków przeciwbólowych. Badanie wskazuje, iż 24% (5 z 21) pacjentów objętych terapią paklitakselem uzyskało paliatywną korzyść kliniczną.

#### **Docetaksel – komparator do dawkowy**

- **Przeżycie całkowite (OS)**
  - W badaniu Choueiri 2012 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel z placebo (n=72) wyniosła **7,03 mies.**
  - W badaniu Kim 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=31) wyniosła **8,3 mies. [95%CI: 5,9-10,6].**
  - W badaniu Petrylak 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła **9,2 mies. [95%CI: 5,7-11,7].**
- **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**
  - W badaniu Choueiri 2012 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel z placebo (n=72) wyniosła **1,58 mies.**
  - W badaniu Kim 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=31) wyniosła **1,4 mies. [95%CI: 1,3-1,6].**
  - W badaniu Petrylak 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła **2,8 mies. [95%CI: 1,9-3,6].**
- **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**

- W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) **u 8 chorych (7%)** odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
- W badaniu Kim 2016 obiektywną odpowiedź na leczenie (OR) zaobserwowano **u 2 chorych (6%)** przyjmujących docetaksel (n=31).
- W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) **u 4 chorych (8,9%)** odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
- **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**
  - W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) **u 1 chorego (1,3%)** odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).
  - W badaniu Kim 2016 częściową odpowiedź na leczenie (PR) zaobserwowano **u 2 chorych (6,4%)** przyjmujących docetaksel (n=31).
  - W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) **u 4 chorych (8,9%)** odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

#### **Dodatkowe punkty końcowe**

- **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**
  - W badaniu Choueiri 2012 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.
  - W badaniu Kim 2016 nie przedstawiono mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel. Czas odpowiedzi na leczenie wynosił od 3 mies. do 7,8 mies.
  - W badaniu Petrylak 2016 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=45) wyniosła 9,1 tyg. [IQR: 6,0-16,0].
- **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)**
  - W badaniach Choueiri 2012, Kim 2016 i Petrylak 2016 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w populacji pacjentów przyjmujących docetaksel.
- **Stabilna choroba (SD)**
  - W badaniu Choueiri 2012 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) **u 5 chorych (13,5%)** odnotowano stabilną chorobę (SD).
  - W badaniu Kim 2016 stabilną chorobę (SD) zaobserwowano **u 9 chorych (29%)** przyjmujących docetaksel (n=31).
  - W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) **u 22 chorych (49%)** odnotowano stabilną chorobę (SD).
- **Progresja choroby (PD)**
  - W badaniu Choueiri 2012 nie podano odsetka pacjentów przyjmujących docetaksel u których odnotowano progresję choroby (PD).

- W badaniu Kim 2016 progresję choroby (PD) zaobserwowano u 3 chorych (10%) przyjmujących docetaksel (n=31).
- W badaniu Petrylak 2016 w populacji przyjmującej docetaksel (n=45) u 15 chorych (33%) odnotowano progresję choroby (PD).
- o **Jakość życia**
  - W badaniach Choueiri 2012, Kim 2016 i Petrylak 2016 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

## **Gemcytabina – komparator dodatkowy**

- o **Przeżycie całkowite (OS)**
  - W badaniu Akaza 2007 mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) wyniosła **12,6 mies. [95%CI: 7,9-14,4]**.
- o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**
  - W badaniu Akaza 2007 nie zaprezentowano wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji chorych przyjmujących gemcytabinę.
- o **Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)**
  - W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) **u 11 chorych (25%)** zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (OR).
- o **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**
  - W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) **u 11 chorych (25%)** zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PR).

## **Dodatkowe punkty końcowe**

- o **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**
  - W badaniu Akaza 2007 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) wyniosła 7,5 mies. [95%CI: 4,5-10,3].
- o **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)**
  - W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR).
- o **Stabilna choroba (SD)**
  - W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono odsetka pacjentów przyjmujących gemcytabinę u których zaprezentowano stabilną chorobę (SD) podczas badania.
- o **Progresja choroby (PD)**
  - W badaniu Akaza 2007 w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących gemcytabinę (n=44) u 20 chorych (45%) zaobserwowano progresję choroby (PD).

o **Jakość życia**

- W badaniu Akaza 2007 nie przedstawiono danych na temat oceny jakości życia pacjentów przyjmujących docetaksel.

**Wyniki porównania pośredniego Precision Health Economics**

o **Przeżycie całkowite (OS)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Wykazano, że stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 9 miesięcy w porównaniu do stosowania paklitakselu. Wyniki w krótszym okresie czasu były nieistotne statystycznie.

**Niwolumab vs Docetaksel**

- W przypadku porównania z docetakselem przeżycie całkowite było istotnie statystycznie lepsze dla niwolumabu dla 3-miesięcznych przedziałów czasowych od 6 miesięcy, natomiast wyniki w krótszym okresie czasu nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Niwolumab vs Gemcytabina**

- Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie całkowite dla gemcytabiny dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym od 12 miesięcy.

Tab. 72. Współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu (P1=0, P2=-1; skala, kształt x 1).

Porównanie terapii	HR zależne od czasu (95%CI)							
	1 mies.	3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.	15 mies.	18 mies.	21 mies.
niwolumab vs. paklitaksel	2,03 (0,91; 5,01) ▬	1,10 (0,74; 1,73) ▬	0,75 (0,55; 1,04) ▬	0,59 (0,41; 0,89) ⬆	0,51 (0,31; 0,83) ⬆	0,45 (0,26; 0,79) ⬆	0,40 (0,22; 0,76) ⬆	0,37 (0,19; 0,75) ⬆
niwolumab vs. docetaksel	1,05 (0,67; 1,69) ▬	0,82 (0,65; 1,06) ▬	0,70 (0,57; 0,87) ⬆	0,64 (0,50; 0,83) ⬆	0,60 (0,45; 0,82) ⬆	0,57 (0,41; 0,81) ⬆	0,55 (0,38; 0,81) ⬆	0,53 (0,36; 0,81) ⬆
niwolumab vs. gemcytabina	6,42 (1,93; 25,61) ⬇	2,25 (1,17; 4,91) ⬇	1,16 (0,77; 1,87) ▬	0,79 (0,54; 1,19) ▬	0,60 (0,39; 0,94) ⬆	0,48 (0,29; 0,81) ⬆	0,41 (0,23; 0,73) ⬆	0,35 (0,18; 0,67) ⬆

o **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Wykazano istotnie statystycznie lepsze przeżycie wolnym od progresji choroby dla paklitakselu dla dwóch pierwszych 3-miesięcznych przedziałów czasowych, jednak **stosowanie niwolumabu związane było z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem wolnym od progresji choroby od 9 miesiąca.**

#### Niwolumab vs Docetaksel

- Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczące porównania niwolumabu z docetakselem nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Niwolumab vs Gemcytabina

- We włączonych do analizy badaniach nie przedstawiono danych dla gemcytabiny, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania niwolumabu z tym komparatorem.

Tab. 73. Współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu (P1=0, P2=-1; skala, kształt x 2).

Porównanie terapii	HR zależne od czasu: (95%CI)							
	1 mies.	3 mies.	6 mies.	9 mies.	12 mies.	15 mies.	18 mies.	21 mies.
niwolumab vs. paklitaksel	2,54 (1,05; 7,22) ↓	1,96 (1,37; 2,86) ↓	0,84 (0,61; 1,20) =	0,46 (0,30; 0,76) ↑	0,29 (0,16; 0,57) ↑	0,20 (0,10; 0,46) ↑	0,15 (0,06; 0,38) ↑	0,11 (0,04; 0,33) ↑
niwolumab vs. docetaksel	1,12 (0,70; 1,90) =	0,88 (0,69; 1,14) =	1,11 (0,72; 1,83) =	1,34 (0,67; 3,08) =	1,58 (0,62; 4,70) =	1,80 (0,58; 6,63) =	2,00 (0,54; 8,89) =	2,21 (0,52; 11,49) =

#### o Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)

##### Niwolumab vs Paklitaksel

- Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu.**

##### Niwolumab vs Docetaksel

- Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla docetakselu.**

##### Niwolumab vs Gemcytabina

- W przypadku porównania niwolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Tab. 74. Szacowane ilorazy szans dla obiektywnej odpowiedzi na podstawie modelu efektów stałych.\*

Niwolumab	2,17 (1,25; 3,98)	2,79 (1,58; 5,30)	0,91 (0,45; 1,98)
0,46 (0,25; 0,80)	Paklitaksel	1,28 (0,56; 2,98)	0,42 (0,16; 1,10)



0,36 <sup>†</sup> (0,19; 0,63) <sup>†</sup>	0,78 (0,34; 1,78)	Docetaksel	0,33 <sup>†</sup> (0,12; 0,86) <sup>†</sup>
1,09 (0,51; 2,23)	2,39 (0,91; 6,08)	3,07 <sup>†</sup> (1,17; 8,02) <sup>†</sup>	Gemcytabina

\* każda komórka przedstawia porównanie (iloraz szans i 95%CI) leczenia w wierszu vs leczenie w kolumnie; Wszystkie wartości na szarym polu są istotne statystycznie na poziomie 0,05; DIC: 100,9; odchylenie: 49,2.

o **Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**

**Niwolumab vs Paklitaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla paklitakselu**.

**Niwolumab vs Docetaksel**

- Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie było **istotnie statystycznie większe dla niwolumabu niż dla docetakselu**.

**Niwolumab vs Gemcytabina**

- W przypadku porównania niwolumabu z gemcytabiną nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Tab. 75. Szacowane ilorazy szans dla odpowiedzi częściowej na podstawie modelu efektów stałych.\*

<b>Niwolumab</b>	<b>2,09</b> (1,16; 4,00)	<b>0,69</b> (0,33; 1,51)	<b>2,45</b> (1,06; 6,78)
0,48 <sup>†</sup> (0,25; 0,86) <sup>†</sup>	Docetaksel	0,33 <sup>†</sup> (0,12; 0,88) <sup>†</sup>	1,17 (0,40; 3,77)
1,45 (0,66; 3,01)	3,05 <sup>†</sup> (1,14; 8,13) <sup>†</sup>	Gemcytabina	3,57 <sup>†</sup> (1,11; 12,49) <sup>†</sup>
0,41 <sup>†</sup> (0,15; 0,95) <sup>†</sup>	0,85 (0,27; 2,48)	0,28 <sup>†</sup> (0,08; 0,90) <sup>†</sup>	Paklitaksel

\* każda komórka przedstawia porównanie (iloraz szans i 95%CI) leczenia w wierszu vs leczenie w kolumnie; Wszystkie wartości na szarym polu są istotne statystycznie na poziomie 0,05; DIC: 94,6; odchylenie: 44,13.

**WYNIKI OCENY BEZPIECZENSTWA:**

**Niwolumab**

o **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 wystąpiły u 17 chorych (22%).
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pojawiły się u 174 pacjentów (64%).

o **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**

- W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) 2 pacjentów (3%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią niwolumabem (zapalenie płuc i trombocytopenii stopnia 4).
- W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) 13 pacjentów (5%) przerwało leczenie, ponieważ terapia niwolumabem była zbyt toksyczna.
- o **Poważne zdarzenia niepożądane**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) poważne zdarzenia niepożądane odnotowano w 36 chorych (46%).
- o **Zgony**
  - W badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) poza postępem choroby i działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem będącymi przyczynami śmierci, odnotowano następujące zgony: trzy (4%) z nieznanych przyczyn oraz jeden (1%) z powodu posocznicy, który nie został uznany za związany z badanym lekiem (niwolumabem).
  - W badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) w grupie 270 pacjentów u 138 chorych (51%) zareportowano zgon, z czego u 121 pacjentów (88%) zgon był związany z progresją choroby. Spośród 53 pacjentów, którzy zmarli w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki niwolumabu, 39 chorych (74%) zmarło z powodu progresji choroby. Z 14 zgonów niezwiązanych z postępem choroby, 11 zostało zakwalifikowanych jako zgony niezwiązane z leczeniem, a 3 jako zgony związane z leczeniem, z których wszystkie wystąpiły u pacjentów z przerzutami nowotworowymi. Jeden z pacjentów zmarł na zapalenie płuc, jeden z powodu ostrej niewydolności oddechowej, a inny z powodu niewydolności sercowo-naczyniowej.

## **Paklitaksel – komparator główny**

- o **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) najczęściej raportowano ból 17 (39%) oraz astenię 6 (14%). Były to zdarzenia niepożądane stopnia 3.
  - W badaniu Jones 2017 (PLUTO) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były m.in: zmęczenie, neutropenia, łysienie i nudności.
  - W badaniu Vaughn 2002 najczęściej u pacjentów występowała neutropenia i astenię, jednak ich toksyczność była ograniczona.
- o **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia odnotowano u 6 pacjentów (13%).
  - W badaniu Jones 2017 (PLUTO) 5 pacjentów (7,8%) przerwało badanie z powodu toksyczności a 28 chorych (42,8%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

- W badaniu Vaughn 2002 nie podano liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
- **Zgony**
  - W badaniu Joly 2009 (GETUG) w grupie pacjentów przyjmujących paklitaksel zareportowano 5 zgonów (11%).
  - W badaniach Jones 2017 (PLUTO) i Vaughn 2002 nie podano liczby chorych przyjmujących paklitaksel, u których odnotowano zgon.

## **Docetaksel – komparator do dawkowy**

- **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**
  - W badaniu Choueiri 2012 w grupie pacjentów przyjmujących docetaksel (n=72) najczęściej występowała neutropenia 10 (14%) oraz zmęczenie 10 (14%).
  - W badaniu Kim 2016 najczęściej występującym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była anemia 16 (52%). Natomiast zdarzenia niehematologiczne były na ogół łagodne. Podczas badania zmęczenie zareportowano u 16 pacjentów (52%) i było ono najczęstszą przyczyną związaną ze zmniejszeniem dawki docetakselu.
  - W badaniu Petrylak 2016 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$  zaobserwowano łącznie u 30 pacjentów (67%). Ponadto u 10 chorych (22%) odnotowano zdarzenia niepożądane, które powodowały modyfikację dawki docetakselu.
- **Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia**
  - W badaniu Choueiri 2012 nie podano liczby chorych u których zareportowano zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.
  - W badaniu Kim 2016 3 pacjentów (10%) przerwało badanie z powodu toksyczności a 28 chorych (90%) przerwało leczenie z powodu progresji choroby.
  - W badaniu Petrylak 2016 w grupie pacjentów przyjmujących docetaksel u 7 chorych (16%) odnotowano zdarzenia niepożądane, które powodowały przerwanie leczenia. Jedną z głównych przyczyn przerwania terapii było zmęczenie 3 (6,7%).
- **Poważne zdarzenia niepożądane**
  - W badaniach Choueiri 2012 i Kim 2016 nie podano liczby chorych u których odnotowano poważne zdarzenia niepożądane.
- **Zgony**
  - W badaniu Choueiri 2012 w grupie chorych przyjmujących docetaksel z placebo nie zareportowano zgonów.
  - W badaniu Kim 2016 w grupie pacjentów przyjmujących docetaksel odnotowano jeden zgon z powodu krwawienia podtwardówkowego.
  - W badaniu Petrylak 2016 w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki docetakselu odnotowano łącznie 3 zgony (6,7%).

### **Gemcytabina – komparator dodatkowy**

- o **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**
  - W badaniu Akaza 2007 najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia
- o **Zgony**
  - W grupie chorych przyjmujących paklitaksel nie zareportowano zgonów.

## 12 Wnioski

Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających stosowanie niwolumabu w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego, a zatem nie było możliwe przeprowadzenie standardowej metaanalizy sieciowej opartej na badaniach klinicznych z randomizacją.

Ze względu na dostępność badań jednoramiennych dla niwolumabu, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą regresji. Brak możliwości numerycznego porównania innymi metodami, powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń zarówno danych (heterogeniczność populacji) jak i samej metody analitycznej.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzone przez Precision Health Economics w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) wskazują, iż **niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z paklitakselem, docetakselem i gemcytabiną, głównie w długofalowej obserwacji. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) niwolumab może być lepszą opcją terapeutyczną w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z paklitakselem. Także w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) wykazano, że niwolumab może mieć przewagi nad paklitakselem i docetakselem.**

Powyższe wyniki porównania skuteczności stosowania niwolumabu dają podstawy do ostrożnego wnioskowania o przewadze tego leku nad paklitakselem i docetakselem głównie w długofalowej obserwacji oraz możliwej przewadze względem gemcytabiny w zakresie analizowanych punktów końcowych, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ponadto wyniki badania CheckMate 275 wskazują, że punkty oceniane pod kątem jakości życia pacjentów przyjmujących niwolumab, za pomocą kwestionariusza: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D (w wersji EQ-5D-3L) w trakcie leczenia pozostają stabilne **z tendencją do poprawy jakości życia (w niektórych domenach obserwowano istotną statystycznie poprawę).**

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy dwóch otwartych jednoramiennych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a stosowanie leku w wielu wskazaniach **potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.**

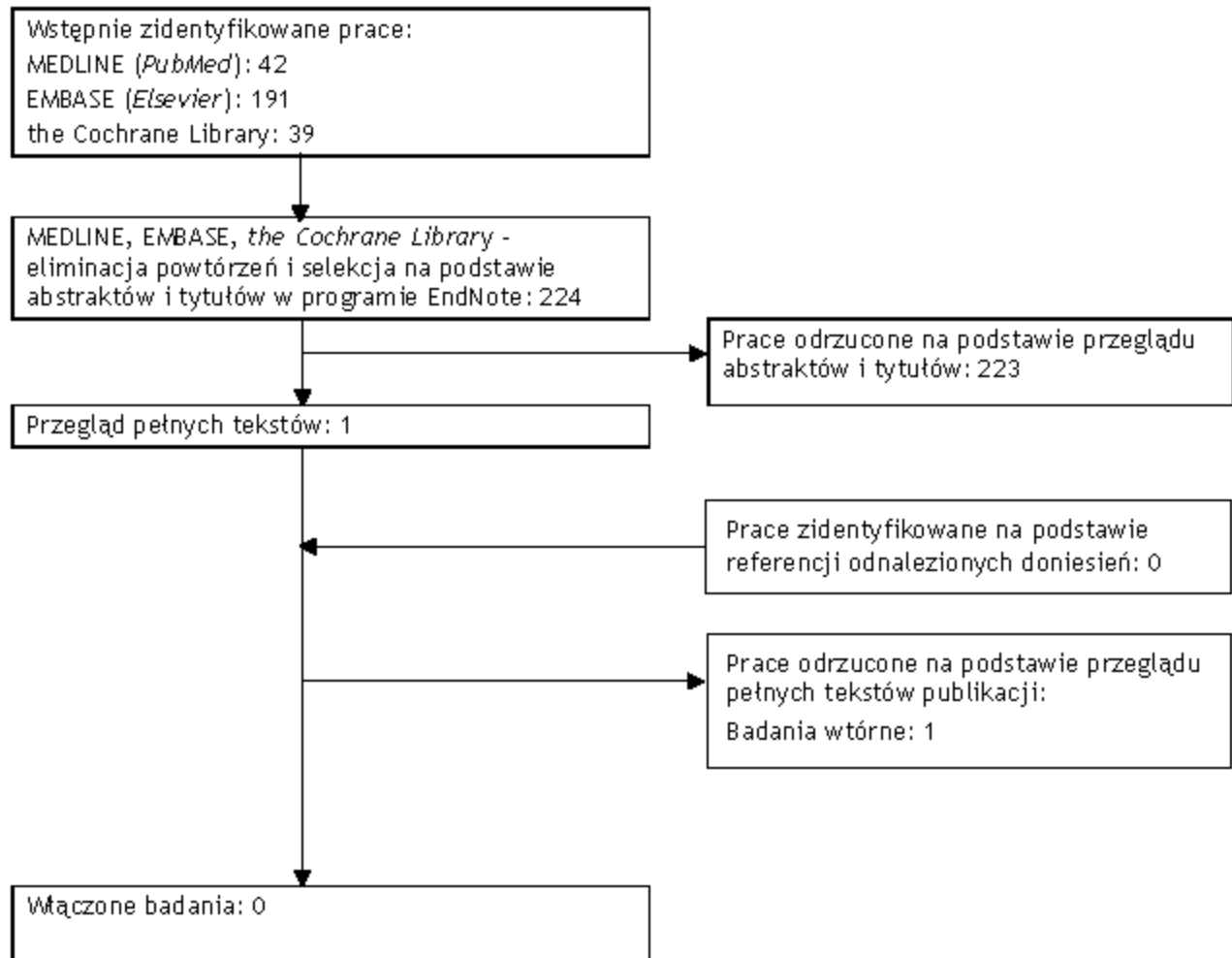
Należy wyraźnie podkreślić, iż pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka urotelialnego, brak jest nowoczesnych terapii w postaciach zaawansowanych. Niwolumab został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2017 roku jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia raka urotelialnego lokalnie zaawansowanego (lub przerzutowego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (NCCN 2017). Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z rakiem urotelialnym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych opcji leczenia.

Dodatkowo Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z rakiem urotelialnym, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, czerniak, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

## 13 Aneks

### 13.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej

Ryc 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, (diagram QUOROM/PRISMA).



## 13.2 Charakterystyki populacji

### 13.2.1 Charakterystyka populacji w badaniach dla niwolumabu

Tab. 76. Charakterystyka populacji w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032).

Charakterystyka	Niwolumab (n=78)
<b>Wiek (lata)</b>	<b>65,5 (31-85)</b>
<65	37 (47%)
≥65 i <75	31 (40%)
≥75	10 (13%)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	54 (69%)
Kobiety	24 (31%)
<b>Rasa</b>	
Biała	72 (92%)
Czarna lub afroamerykańska	4 (5%)
Azjatycka	1 (1%)
Inna	1 (1%)
<b>Palenie papierosów</b>	
Obecnie lub poprzednio	48 (62%)
Nigdy	29 (37%)
Brak danych	1 (1%)
<b>Liczba poprzednich schematów leczenia</b>	
1	26 (33%)
2-3	42 (54%)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

<b>Charakterystyka</b>	<b>Niwolumab<sup>†</sup> (n=78)</b>
>3	10 (13%)
<b>Skala sprawności wg ECOG</b>	
0	42 (54%)
1	36 (46%)
<b>Początkowa choroba przerzutowa</b>	
Narządy wewnętrzne	61 (78%)
Wątroba	20 (26%)
Tylko węzły chłonne	13 (17%)
<b>Początkowe stężenie hemoglobiny w osoczu (g/dl)</b>	
<10	11 (14%)
≥10	67 (86%)
<b>Liczba czynników ryzyka Bellmūta*</b>	
0	27 (35%)
1	39 (50%)
2	8 (10%)
3	4 (5%)
<b>Ekspresja guza PD-L1</b>	
Możliwy do oszacowania	67 (86%)
<1%	42 (54%)
≥1%	25 (32%)
<5%	53 (68%)
≥5%	14 (18%)
Nieokreślone, niedostępne lub brakujące	11 (14%)

Dane są medianami (zakres) lub liczbami (%). Niektóre procenty nie sumują się do 100 z powodu zaokrąglania.

\*Skala sprawności wg ECOG > 0, przerzuty do wątroby, zajęcie narządów wewnętrznych (definiowane jako wątroba, płuca, kości lub dowolny węzeł chłonny); zaangażowanie tylko węzła chłonnego i stężenie hemoglobiny <10 g/dl.



**Tab. 77. Charakterystyka populacji w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275).**

<b>Charakterystyka</b>	<b>Nivolumab (n=270)</b>
<b>Wiek (zakres), mediana, lata</b>	<b>66 (38-90)</b>
<65	122 (45%)
≥65 i <75	110 (41%)
≥75 i <85	35 (13%)
≥85	3 (1%)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	211 (78%)
Kobiety	59 (22%)
<b>Rasa</b>	
Biała	231 (86%)
Czarna lub afroameykańska	30 (11%)
Azjatycka	2 (1%)
Inna	7 (3%)
<b>Skala sprawności wg ECOG</b>	
0	145 (54%)
≥1*	125 (46%)
<b>Początkowe przerzuty (według oceny BRC)</b>	
Wątroba	75 (28%)
Narządy wewnętrzne†	227 (84%)
Tylko węzły chłonne	43 (16%)
Ośrodkowy układ nerwowy‡	1 (<1%)
<b>Hemoglobina wyjściowa (g/L)‡</b>	
<100	48 (18%)
≥100	222 (82%)
<b>Poprzednie terapie§</b>	

Charakterystyka	Niwolumab (n=270)
Platyna w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym (uzupełniającym)¶	92 (34%)
Platyną w leczeniu zaawansowanym lub w przypadku przerzutowego raka¶	177 (66%)
Schemat stosowania oparty na cisplatynie tylko w leczeniu zaawansowanym lub w przypadku przerzutowego raka	105 (39%)
Schemat stosowania oparty na karboplatynie tylko w leczeniu zaawansowanym lub w przypadku przerzutowego raka	71 (26%)
Schemat stosowania oparty zarówno na cisplatynie, jak i karboplatynie w leczeniu zaawansowanym lub w przypadku przerzutowego raka	1 (<1%)
<b>Liczba po przednich schematów leczenia</b>	
0	77 (29%)
1	114 (42%)
2	57 (21%)
≥3	22 (8%)

Dane są w n (%) chyba, że określono inaczej. BIRC (ang. blinded independent central review) - niezależny komitet oceniający w warunkach zaślepienia. EOCG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) - skala sprawności wg EOCG. \*U jednego pacjenta odnotowano 3 w skali sprawności wg EOCG. †Nie związany z naczyniami wewnętrznymi, jeśli pacjent miał zajęte węzły chłonne lub moczowód lub cewkę moczową lub miedniczkę nerkową. ‡Zgodnie z protokołem, MRI mózgu przed pierwszą dawką był wymagany u pacjentów z przerzutem do mózgu. §n = 269 w poprzedniej terapii. ¶Ostatnia terapia platynowa a następnie nawrót lub progresja.

### 13.2.2 Charakterystyka populacji w badaniach dla paklitakselu - komparatora głównego

Tab. 78. Charakterystyka populacji w badaniu Joly 2009 (GETUG).

Charakterystyka	Paklitaksel (n=45)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	36
Kobiety	9

<b>Charakterystyka</b>	<b>Paklitaksel (n=45)</b>
<b>Wiek (zakres), mediana, lata</b>	64 (47-79)
<b>Skala sprawności wg WHO</b>	
0-1	37 (82)
2	8 (18)
<b>Miejsce pierwszego guza</b>	
Pęcherz moczowy	38 (84)
Inne	7 (12)
<b>Histologia</b>	
Rak przejściowo-komórkowy	43 (96)
Rak przejściowy in situ	1 (2)
Nieznana	1 (2)
<b>Miejsce rzutu</b>	
Miejscowe	3 (7)
Odległe przerzuty	42 (93)
<b>Liczba miejsc przerzutowych</b>	
1	14 (33)
2	15 (36)
≥ 3	13 (31)
<b>Miejsce przerzutowe</b>	
Węzły	23 (55)
Płućny	22 (52)
Wątroba	16 (38)
Kości	14 (33)
Tkanki miękkie	2 (5)
Mózgowy	1 (2)

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Charakterystyka	Paklitaksel (n=45)
Inne	8 (19)
<b>Poprzednie leczenie</b>	
Chirurgiczne	39 (87)
Naświetlanie	16 (36)
Chemioterapia	45 (100)
Wspomagające leczenie	32 (71)
Paliatywne	13 (29)
Schemat leczenia gemcytabina/platyną	40 (89)

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - skala sprawności wg ECOG.

**Tab. 79. Charakterystyka populacji w badaniu Jones 2017.**

Charakterystyka	Paklitaksel (n=65)
Mężczyźni	75
Wiek, lata	70 (63;77)
<b>Rasa</b>	
Biała	91
Azjatycka	3
Afro-karaibska	2
Inna	4
<b>Skala sprawności wg ECOG</b>	
0	39
1	52
2	9
Pierwotny pęcherz moczowy	66
Choroba T4 (stopień zaawansowania nowotworu) przy diagnozowaniu	20

Charakterystyka	Paklitaksel (n=65)
Przerzuty do wątroby	29
Przerzuty do węzłów chłonnych	45
Czas od ostatniej terapii platyną do randomizacji, dni	146 (65-244)
≤ 6 miesięcy od poprzedniego leczenia do progresji choroby	75
Czas od pierwotnej diagnozy do randomizacji, dni	444 (325-661)

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - skala sprawności wg ECOG.

Tab. 80. Charakterystyka populacji w badaniu Vaughn 2002.

Charakterystyka	Paklitaksel (n=31)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	26
Kobiety	5
<b>Wiek, lata</b>	
Średnia	66
Zakres	48-83
<b>Skala sprawności wg ECOG</b>	
0	15 (48)
1	12 (39)
2	4 (13)
<b>Histologia</b>	
Rak przejściowo-komórkowy	27 (87)
Rak nieprzejściowo-komórkowy	4 (13)
<b>Miejsce pierwotnego guza</b>	
Pęcherz moczowy	29 (94)
Inne (moczowód lub miedniczka nerkowa)	2 (6)

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

<b>Charakterystyka</b>	<b>Paklitaksel (n=31)</b>
<b>Liczba miejsc przerzutów</b>	
1	9 (29)
2	8 (26)
≥3	14 (45)
<b>Miejsca przerzutów</b>	
Narządy wewnętrzne (bez wątroby)	20 (65)
Wątroba	14 (45)
Tkanki miękkie	20 (65)
Kości	10 (32)
<b>Wcześniejsza terapia</b>	
1. Chemioterapia wspomagająca	5 (16)
2. Chemioterapia zaawansowanej choroby	
M/AC	12 (39)
Paklitaksel/karboplatyna	4 (13)
Cisplatyna	2 (6)
Paklitaksel/karboplatyna/gemcytabina	2 (6)
M/A/karboplatyna	3 (10)
Inny	8 (26)
3. Radioterapia	13 (42)

ECOG PS (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group.

### 13.2.3 Charakterystyka populacji w badaniach dla docetakselu - komparatora dodatkowego

Tab. 81. Charakterystyka populacji w badaniu Choueiri 2012.

Charakterystyka	Docetaksel plus Placebo, (n=72)
Wiek $\geq 65$	33 (45,8)
Mężczyźni	49 (68,1)
Skala sprawności wg ECOG PS 1	38 (52,8)
Przerzuty do narządów wewnętrznych	46 (63,9)
Przerzuty do wątroby	27 (37,5)
PS 1 i/lub przerzuty do wątroby	55 (76,4)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych ( $\geq 1$ )	28 (38,9)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych ( $> 2$ )	10 (13,9)
Wcześniejsza cystektomia	36 (50)
Wcześniejsza radioterapia	15 (20,8)
Wcześniejszy paklitaksel	8 (11,1)
Hemoglobina $< 10\text{g/dL}^*$	6 (8,5)
Wynik czynników ryzyka wg Bellmuta $> 0^{\dagger}$	49 (69)

\* $p < 0,05$ ; ECOG PS (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group.

Tab. 82. Charakterystyka populacji w badaniu Kim 2016.

Charakterystyka	Docetaksel (n=31)
<b>Wiek</b>	
Mediana, lata (zakres)	64 (40-79)
$\geq 65$	15 (48)
Mężczyźni	24 (77)
Skala sprawności wg ECOG PS 1	31 (100)

<b>Charakterystyka</b>	<b>Docetaksel (n=31)</b>
<b>Pierwotne miejsce nowotworu</b>	
Pęcherz moczowy	18 (58)
Moczowód	7 (23)
Miedniczka nerkowa	6 (19)
<b>Miejsce przerzutów</b>	
Narządy wewnętrzne	19 (61)
Wątroba	10 (32)
Płuca	10 (32)
Kości	7 (23)
Węzły chłonne	28 (90)
Hemoglobina < 10 g/dL	7 (23)
<b>Albumina; g/dL</b>	
Mediana (zakres)	4,3 (3,6-5,0)
<b>Linia leczenia</b>	
2	26 (84)
3	5 (16)
<b>Czas od ostatniej chemioterapii</b>	
< 3 mies	11 (36)
3 do < 6 mies	10 (32)
≥ 6 mies	10 (32)
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa	6 (19)
Wcześniejsza radioterapia	10 (32)
<b>Ustawienie wcześniejszej chemioterapii</b>	
Przerzuty*	29 (94)
przedoperacyjny	2 (6)



Charakterystyka	Docetaksel (n=31)
<b>Wcześniejszy schemat chemioterapii*</b>	
Gemcytabina/cisplatyna	27 (87)
Gemcytabina/karboplatyna	2 (7)
CMW	2 (7)
<b>Liczba czynników ryzyka**</b>	
1	12 (39)
2	12 (39)
3-4	7 (23)

CMW - cisplatyna, metotreksat, winblastyna; ECOG PS (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; \*obejmuje 10 pacjentów z systematycznym nawrotem po radykalnej cystektomii lub nefreureterektomii; \*\*obejmuje czas od ostatniej chemioterapii: <3 miesiące, ECOG PS> 0, hemoglobina <10 g / dl, oraz wystąpienie przerzutów do wątroby.

Tab. 83. Charakterystyka populacji w badaniu Petrylak 2016.

Charakterystyka	Docetaksel (n=45)
<b>Mediana wieku (IQR), lata*</b>	69;0 (29-84)
<b>Grupy wiekowe</b>	
18-65	16 (36)
≥65	29 (64)
<b>Mediana wagi (IQR), kg</b>	75,3 (51-121)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	35 (78)
Kobiety	10 (22)
<b>ECOG PS*</b>	
0	17 (38)
1	26 (58)
2	1 (2,2)
Brakujące	1 (2,2)

Charakterystyka	Docetaksel (n=45)
<b>Rasa</b>	
Biała	36 (80)
Azjatycka	5 (11)
Czarna lub afroamerykańska	2 (4,4)
Inne	2 (4,4)
<b>Przeznuty do narządów wewnętrznych:</b>	
Tak	29 (64)
Nie	16 (36)
<b>Wczesniejsza terapia</b>	
Chemioterapia	45 (100)
Zabieg operacyjny	40 (89)
Radio terapia	5 (11)
Immunoterapia	0
<b>Mediana czasu od poprzedniej platyny</b>	4,6 (2,3;6,8)
<b>Nawrót w ciągu 12 miesięcy od poprzedniej terapii</b>	44 (98)

EOCG PS (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - Skala sprawności wg według Eastern Cooperative Oncology Group.

### 13.2.4 Charakterystyka populacji w badaniach dla gemcytabiny - komparatora dodatkowego

Tab. 84. Charakterystyka populacji w badaniu Akaza 2007.

Charakterystyka	Gemcytabina (n=44)
<b>Płeć</b>	
Mężczyźni	32 (72,7%)
Kobiety	12 (27,3%)

Charakterystyka	Gemcytabina: (n=44)
<b>Wiek</b>	
<65	21 (47,7%)
≥65	23 (52,3%)
<b>ECOG PS</b>	
0	30 (68,2%)
1	12 (27,3%)
2	2 (4,5%)
<b>Kliniczny stopień zaawansowania nowotworu</b>	
III	1 (2,3%)
IV	9 (20,5%)
Nawrót po operacji	34 (77,3%)
<b>Pierwotne wystąpienie nowotworu</b>	
Pęcherz moczowy	20 (45,5%)
Miedniczka nerkowa-moczowód	24 (54,5%)
<b>Miejsca przerzutów</b>	
Płuca	17 (38,6%)
Węzły chłonne (głęboko osadzone)	16 (36,4%)
Węzły chłonne (powierzchnowy)	11 (25,0%)
Kości	9 (20,5%)
Inne	8 (18,2%)
Wątroba	6 (13,6%)
<b>Wcześniejsze schematy chemioterapii</b>	
M-VAC	35 (79,5%)
MEC	4 (9,1%)
M-VAC plus inne preparaty	4 (9,1%)

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Charakterystyka	Gemcytabina: (n=44)
Inne†	1 (2,3%)

EOCG PS (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; MVAC, metotreksat, winblastyna, cisplatyna; MEC, metotreksat, epirubicyna, cisplatyna; † metotreksat, etopozyd, cisplatyna.

## 13.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - o właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - o poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - o badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - o opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - o opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanie ryzyko błędu,
  - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 13.4 Spis badań włączonych

Tab. 85. Spis badań włączonych do części głównej analizy.

Nr.	Oznaczenie	Publikacja
<b>Nivolumab (2 publikacje + 1 abstrakt)</b>		
1.	Sharma 2016 (CheckMate 032)	Sharma P., Callahan M.K., Böhm P., Kim J., Spiliopoulou P., Calvo E., Pillai R.N., Ott P.A., de Braud F., Morse M., Le D.T., Jaeger D., Chan E., Harbison C., Lin C.-S., Tschaike M., Azrilevich A., Rosenberg J.E. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016 17:11 (1590-1598)
2.	Sharma 2017 (CheckMate 275)	Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J., Plimack E.R., Vaena D., Grimm M.O., Bračarda S., Aranz J.Á., Pal S., Ohya C., Sad A., Qu X., Lambert A., Krishnan S., Azrilevich A., Galsky M.D. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2017 18:3 (312-322)
		Necchi A., Grimm M.O., Retz M., Aranz Arija J. A., Bračarda S., Bedke J., Baron A., D., Sharma P., Galsky M.D., Vaena D., A., Kálinka-Warzocha E., Cwikiel M., Pal S., K., Morales R., Taylor F., McCullough Gooden K., Plimack E. R. Health-related quality of life as a marker of treatment benefit with nivolumab in platinum-refractory patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma from CheckMate 275. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 35:15 supplement:4526-4526. <b>abstrakt</b>
<b>Paclitaxel (3 publikacje + 1 abstrakt)</b>		
3.	Joly 2009	Joly F, Houede N, Noal S, et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. 2009(1938-0682 (Electronic)).
4.	Jones 2017	Jones RJ, Hussain SA, Protheroe AS, et al. Randomized Phase II Study Investigating Pazopanib Versus Weekly Paclitaxel in Relapsed or Progressive Urothelial Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(16):1770-1777.
		Powles T, Hussain SA, Protheroe A, et al. PLUTO: A randomised phase II study of pazopanib versus paclitaxel in relapsed urothelial tumours. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; 2016. <b>abstrakt</b>
5.	Vaughn 2002	Vaughn DJ, Broome C, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. 2002(0732-183X (Print)).
<b>Docetaxel (3 publikacje + 2 abstrakty)</b>		
6.	Choueiri 2012	Choueiri TK, Ross R, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. 2012(1527-7755 (Electronic)).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	Choueri 2017	Choueri TK, Hahn NM, Werner L, Regan MM, Rosenberg J, investigators B, Borealis-2. A randomized phase II study of OGX-427 (apatorsen) plus docetaxel versus docetaxel alone in platinum-resistant metastatic urothelial cancer (mUC) (Hoosier Cancer Research Network GU12-160). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017; 35(6 suppl):289-289. <b>abstrakt</b>
7.	Petrylak 2016	Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2016; 34(13):1500-1509.  Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. 2508: Three-arm phase II randomized trial of docetaxel monotherapy or combined with ramucirumab or icrucumab in second-line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>Eur J Cancer</i> . 2015; 51: 5476. <b>abstrakt</b>
8.	Kim 2016	Kim YS, Lee SI, Park SH, et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>Clinical genitourinary cancer</i> . 2016; 14(1):76-81.
<b>Gemcytabina (1 publikacja)</b>		
9.	Akaza 2007	Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyayaga N, Taniai H. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: A Japanese experience. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 2007; 37(3):201-206.

Tab. 86. Spis badań włączonych do porównania pośredniego PHE.

Badanie	Publikacje
Sharma 2016 (CheckMate 032)	Rosenberg J, Bono P, Kim J, et al. Niwolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Updated efficacy by subgroups and safety results from the CheckMate 032 study. <i>Annals of Oncology</i> . 2016; 27(suppl 6): 784P. Sharma P, Bono P, Kim JW, et al. Efficacy and safety of niwolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study. <i>ASCO Meeting Abstracts</i> . 2016; 34(15_suppl): 4501.
Sharma 2017 (CheckMate 275)	Necchi A, Grimm MO, Retz M, et al. Health-Related Quality of Life As a Marker of Treatment Benefit With Niwolumab In Platinum-Refractory Patients With Metastatic Or Unresectable Urothelial Carcinoma From CheckMate 275. 2017. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Niwolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2017; 18(3):312-322.
Bellmunt 2017 (Keynote-045)	Bajorin D, de Wit R, Vaughn D, et al. Planned Survival Analysis From KEYNOTE-045: Phase 3, Open-Label Study of Pembrolizumab (Pembro) Versus Paclitaxel, Docetaxel, Or Vinflunine In Recurrent, Advanced Urothelial Cancer (UC). 2017. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2017; 376(11): 1015-1026. de Wit R, Bajorin D, Bellmunt J, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Pembrolizumab (Pembro) Vs Chemotherapy (Chemo) For Previously Treated Advanced Urothelial Cancer (UC) In KEYNOTE-045. 2017.



Badanie	Publikacje
	Vaughn D, Bellmunt J, de Wit E, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) In the KEYNOTE-045 Study of Pembrolizumab Versus Investigator-Choice Chemotherapy For Previously Treated Advanced Urothelial Cancer: 2017.
Bellmunt 2017	Bellmunt J, Pal-SK, Hanzhe Z, Tayama D, Chang D, Hoffman-Censits JH. Atezolizumab (Atezo) In Platinum-Treated Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma (MUC): Safety Analysis From an Expanded Access Study. 2017.
Rosenberg 2015 (IMwigo210)	<p>Dreicer R, Hoffman-Censits JH, Flaig TW, et al. Updated efficacy and &gt; 1-y follow up from IMwigo210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). American Society of Clinical Oncology; 2016.</p> <p>Dreicer R, Hoffman-Censits JH, Flaig TW, et al. Updated efficacy and &gt; 1-y follow up from IMwigo210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). ASCO Meeting Abstracts. 2016;34(15_suppl):4515.</p> <p>Dreicer R, van der Heijden MS, Grivas P, et al. Primary analysis of IMwigo 210: Atezolizumab in platinum-treated advanced urothelial carcinoma. The Journal of Urology. 2016;195(4):e654.</p> <p>Hoffman-Censits JH, Grivas P, Van Der Heijden MS, et al. IMwigo 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). American Society of Clinical Oncology; 2016.</p> <p>Loriot Y, Rosenberg J, Powles T, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMwigo210 study. Annals of Oncology. 2016;27(suppl 6):783P.</p> <p>Perez-Gracia JL, Loriot Y, Rosenberg J, et al. Atezolizumab (atezo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Outcomes by prior therapy. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(6_suppl):323-323.</p> <p>Rosenberg J, Petrylak D, Abidoye O, et al. 21LBA Atezolizumab in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Results from a pivotal multicenter phase II study (IMwigo 210). Eur J Cancer. 2015;51:5720.</p> <p>Rosenberg JE, Petrylak DP, Heijden MSVD, et al. PD-L1 expression, Cancer Genome Atlas (TCGA) subtype, and mutational load as independent predictors of response to atezolizumab (atezo) in metastatic urothelial carcinoma (mUC; IMwigo210). Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):104-104.</p>
Powles 2017 (IMwigo211)	Powles T. IMwigo211: a phase III randomized study examining atezolizumab vs chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. Paper presented at: 2nd Special Conference EAC AACR SIC2017; Florence, Italy.
Massard 2016	<p>Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. American Society of Clinical Oncology; 2016.</p> <p>Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(6_suppl):286-286.</p>
Joly 2009	Joly F, Houede N, Noal S, et al. Do patients with advanced urothelial carcinoma benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study. 2009(1938-0682. (Electronic)).
Jones 2017 (PLUTO)	<p>Jones RJ, Hussain SA, Protheroe AS, et al. Randomized Phase II Study Investigating Pazopanib Versus Weekly Paclitaxel in Relapsed or Progressive Urothelial Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(16):1770-1777.</p> <p>Powles T, Hussain SA, Protheroe A, et al. PLUTO: A randomised phase II study of pazopanib versus paclitaxel in relapsed urothelial tumours. American Society of Clinical Oncology; 2016.</p>
Vaughn 2002	Vaughn DJ, Broome C, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. 2002(0732-183X (Print)).
Bellmunt 2009	<p>Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Annals of Oncology. 2013;24(6):1466-1472.</p> <p>Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing</p>

Badanie	Publikacje
	<p>regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2009;27(27):4454-4461.</p> <p>Harshman LC, Fougeray R, Choueiri TK, et al. The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine. <i>Br J Cancer</i>. 2013;109(10):2548-2553.</p> <p>Krajewski KM, Fougeray R, Bellmunt J, et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. <i>Eur J Cancer</i>. 2012;48(10):1495-1502.</p>
Bellmunt 2017 (SECAVIN)	Bellmunt J, Kerst JM, Morales R, et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(6_suppl):285-285.
Culine 2006	Culine S, De Santis M, Bui B, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. 2006(0007-0920 (Print)).
Vaughn 2009	Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. <i>Cancer</i> . 2009;115(18):4110-4117.
Choueiri 2012	Choueiri TK, Ross R, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. 2012(1527-7755 (Electronic)).
Choueiri 2017 (Borealis-2)	Choueiri TK, Hahn MM, Werner L, Regan MM, Rosenberg J, investigators B. Borealis-2: A randomized phase II study of OGX-427 (apatorsen) plus docetaxel versus docetaxel alone in platinum-resistant metastatic urothelial cancer (mUC) (Hoosier Cancer Research Network GU12-160). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(6_suppl):289-289.
Petrylak 2016	<p>Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2016;34(13):1500-1509.</p> <p>Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. 2508 Three-arm phase II randomized trial of docetaxel monotherapy or combined with ramucirumab or icrucumab in second-line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>Eur J Cancer</i>. 2015;51:5476.</p>
Kim 2016	Kim YS, Lee SI, Park SH, et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>Clinical genitourinary cancer</i> . 2016;14(1):76-81.
Arija 2015	<p>Arija JAA, del Muro XG, Perez-Valderrama B, et al. JEVTC: Phase II trial of cabazitaxel (Cbz) in patients (pt) with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC), who progressed before 12 months after cisplatin-based chemotherapy--A Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) study. <i>ASCO Meeting Abstracts</i>. 2015;33(15_Suppl):4525.</p> <p>Arija JAA, Vazquez-Estevéz S, Perez-Valderrama B, et al. 2623 Prospective validation of prognostic classifications in patients (pt) progressing to first-line chemotherapy in metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC). <i>Eur J Cancer</i>. 2015;51:5520.</p> <p>Durán I, García del Muro X, Vázquez-Estevéz S, et al. Safety of cabazitaxel (Cbz) in patients (pt) with metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC) progressing to cisplatin-based chemotherapy: Results from the JEVTC-SOGUG Study. <i>ASCO Meeting Abstracts</i>. 2015;33(15_suppl):e15537.</p>
Hoffman-Censits 2014	Hoffman-Censits JH, Vaughn DJ, Lin J, et al. A phase II study of cabazitaxel in patients with urothelial carcinoma who have disease progression following platinum-based chemotherapy. <i>ASCO Meeting Abstracts</i> . 2014;32(15_suppl):e15519.
Peer 2015	Peer A, Neumann A, Keizman D, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase II trial of cabazitaxel as second-line treatment for patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC). <i>ASCO Meeting Abstracts</i> . 2015;33(15_suppl):e15531.
Galsky 2007	Galsky MD, S M, Iasonos A, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of pemetrexed as second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. 2007(0167-6997 (Print)).
Sweeney 2006	Sweeney CJ, Roth B, Kabbavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. 2006(1527-7755 (Electronic)).

Badanie	Publikacje
Ko 2013	Ko YJ, Caril C, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. 2013(1474-5488 (Electronic)).
Akaza 2007	Akaza H, Naito S, Usami M, Miki T, Miyanaga N, Taniai H. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after cisplatin-containing therapy: A Japanese experience. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2007;37(3):201-206.
Gondo 2011	Gondo T, Ohori M, Fäu - Hamada R, Hamada R Fäu - Tanaka A, et al. The efficacy and safety of gemcitabine plus cisplatin regimen for patients with advanced urothelial carcinoma after failure of M-VAC regimen. 2011(1437-7772 (Electronic)).
Albers 2011	Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. 2011(1569-8041 (Electronic)).
Fechner 2006	Fechner G, Sienèr R, Reimann M, Kobalz L, Albers P. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). 2006(1368-5031 (Print)).
Ikeda 2011	Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K-I, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. 2011(1465-3621 (Electronic));
Kanai 2008	Kanai K, Ohigashi T, Miyajima A, Nakagawa K, Nakashima J, Oya M. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. 2008(1341-9625 (Print)).
Kaufman 2004	Kaufman DS, Carducci M, Kuzel TM, et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. 2004(1078-1439 (Print)).
Matsumoto 2007	Matsumoto K, Irie A, Satoh T, Okazaki M, Iwamura M, Baba S. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. 2007(0919-8172 (Print)).
Srinivas 2005	Srinivas S, Guardino AE. A nonplatinum combination in metastatic transitional cell carcinoma. 2005(1537-453X (Electronic)).
Sternberg 2001	Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. 2001(0008-543X (Print)).
Suyama 2009	Suyama T, Ueda T, Fukasawa S, et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. 2009(1465-3621 (Electronic)).
Takahashi 2006	Takahashi T, Higashi S, Nishiyama H, et al. Biweekly paclitaxel and gemcitabine for patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based regimen. 2006(0368-2811 (Print)).
Taku 2016	Taku N, Keitaro I, Ryosuke A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel as third line chemotherapy: A feasible option for metastatic urothelial carcinoma patients The Journal of Urology. 2016; 195(4):e74.
Kouno 2007	Kouno T, M A, Yonemori K, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. 2007(0302-2838 (Print)).
Soga 2007	Soga N, Onishi T, Arima K, Sugimura Y. Paclitaxel Carboplatin chemotherapy as a second-line chemotherapy for advanced platinum resistant urothelial cancer in Japanese cases. 2007(0919-8172 (Print)).
Vaishampayan 2005	Vaishampayan UN, Faulkner J, Small EJ, et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. 2005(0008-543X (Print)).
Uhm 2007	Uhm JE, Kim WS, Choi HY, et al. Paclitaxel with cisplatin as salvage treatment for patients with previously treated advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. 2007(1476-5586 (Electronic)).

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

---

<b>Badanie</b>	<b>Publikacje</b>
Han 2008	Han KS, Joung J, Kim TS, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. 2008(0007-0920 (Print)).

## 13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 87. Spis badań wykluczonych z przeglądu przeprowadzonego w ramach aktualizacji z datą odcięcia 9.09.2017 r.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania randomizowane jednoramienne (5)</b>		
1.	Michaelson, M. D., C. Hu. A Phase 1/2 Trial of a Combination of Paclitaxel and Trastuzumab with Daily Irradiation or Paclitaxel Alone with Daily Irradiation after Transurethral Surgery for Noncystectomy Candidates with Muscle-Invasive Bladder Cancer (Trial Nrg Oncology Rtog 0524). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 97(5): 995-1001	Niewłaściwy komparator
2.	Quinn, D., J. Bellmunt. Keynote-045: Open-Label, Phase 3 Study of Pembrolizumab Versus Investigator's Choice of Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 13.	Niewłaściwy komparator
3.	Quinn, D., D. J. Vaughn. Health-Related Quality of Life (Hrql) of Pembrolizumab Vs Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer (Uc) in Keynote-045. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 13.	Niewłaściwy komparator
4.	Vaughn, D. J., J. Bellmunt. Health-Related Quality of Life (Hrql) in the Keynote-045 Study of Pembrolizumab Versus Investigator-Choice Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. Journal of Clinical Oncology 35(6).	Niewłaściwy komparator
5.	Powles, T., J. E. Gschwend. Phase 3 Keynote-361 Trial: Pembrolizumab (Pembro) with or without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced Urothelial Cancer. Journal of Clinical Oncology 35(15).	Niewłaściwy komparator
<b>Opracowania wtórne (1)</b>		
1.	Rijnders, M., R. de Wit. Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers. Eur Urol 72(3): 411-423.	Brak interwencji

Tab. 88. Spis badań wykluczonych z porównania pośredniego PHE.

Nr*	Publikacja - referencja
1.	Arija J.A. A., Del Muro X.G., Perez-Valderrama B., Vazquez-Estevez S., Sala N., Fita M.J.J., Lainez N., Noguerón E., Font A., Isabel Sáez M., Maroto P., Diaz E. G., Méndez-Vidal M.J., Criado M.P.L., Pinto A., Quintela M.L., Del Alba A.G., Luque R., Brea M.L., Duran I. JEVTC: Phase II trial of cabazitaxel (Cbz) in patients (pt) with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC), who progressed before 12 months after cisplatin-based chemotherapy-A Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) study. Journal of Clinical Oncology 2015;33:15 SUPPL. 1
2.	Duran I., Del Muro X.G., Vazquez-Estevez S., Perez-Valderrama B., Climent M.A., Lainez N., Sala N., Sáez M.I., Rey J.P.M., Noguerón E., Font A., Diaz E. G., Pinto A., Méndez-Vidal M.J., Quintela M.L., Lopez Criado M.P., Santander C., Del Alba A.G., Luque R., Aranz J.A. Safety of cabazitaxel (Cbz) in patients (pt) with metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC) progressing to cisplatin-based

Nr*	Publikacja - referencja
	chemotherapy: Results from the JEVTC-SOGUG Study. Journal of Clinical Oncology 2015 33:15 SUPPL. 1
3.	Font A., Pérez-Valderrama B., Virizueta J.A., Polo S.H., Climent M.A., Arija J.A.A., Guzman J.C.V., Del Mar L.Lorente M., Lainez N., Mellado B., Del Alba A.G., Diaz E.G., Castellano D., Herranz U.A., Domenech M., Del Muro X.G., Puente J., Morales R., Garcia-Donas J., Bellmunt J. Randomized, placebo-controlled phase II trial (MAJA): Efficacy results of maintenance vinflunine after cisplatin chemotherapy (CT) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC)- SOGUG 2011-02. Journal of Clinical Oncology 2016 34 Supplement 15
4.	Font A., Pérez-Valderrama B., Virizueta J.A., Polo S.H., Climent M.A., Arija J.A.A., Guzman J.C.V., Del Mar L.Lorente M., Lainez N., Mellado B., Del Alba A.G., Diaz E.G., Castellano D., Herranz U.A., Domenech M., Del Muro X.G., Puente J., Morales R., Garcia-Donas J., Bellmunt J.  Randomized, placebo-controlled phase II trial (MAJA): Efficacy results of maintenance vinflunine after cisplatin chemotherapy (CT) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC)- SOGUG 2011-02. Journal of Clinical Oncology 2016 34 Supplement 15
5.	Massard C., Gordon M.S., Sharma S., Raffi S., Wainberg Z.A., Luke J.J., Curiel T.J., Colon-Otero G., Hamid O., Sanborn R.E., O'Donnell P.H., Drakaki A., Kurland J., Rebalatto M.C., Jin X, Blake-Haskins J.A., Gupta A.K., Segal N.H.  Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer  Journal of Clinical Oncology 2016 34 Supplement 15
6.	Arranz Arija J.A., Vazquez-Estevez S., Perez-Valderrama B., Garcia Del Muro X., Láinez Milagro N., Sala N., Juan Fita M.J., Nogueiron E., Sáez M.I., Maroto Rey P., Font A., Gallardo Díaz E., Méndez- Vidal M.J., Lopez Criado M.P., Lázaro Quintela M., Pinto Marin A., González Del Alba A., Luque Caro R., Santander Lobera C., Duran Martínez I.  Prospective validation of prognostic classifications in patients (pt) progressing to first-line chemotherapy in metastatic transitional-cell carcinoma (mTCC). European Journal of Cancer 2015 51 SUPPL. 3 (S520)
7.	De Wit M., De Geeter P., Galli L., Hegele A., Schrader M., Schenck M., Vom Dorp F., Bolten M., Fahlenkamp D., Hampel C., Krause S., Riggi M., Fougeray R., De Almeida C., Edlich B., Pichler A.  Vinflunine maintenance treatment following first-line therapy of advanced urothelial carcinoma-results from the JASiMA trial.  European Journal of Cancer 2015 51 SUPPL. 3 (S527)
8.	García Donas Jiménez J., Pérez Valderrama B., Font Pous A., Virizueta.Echaburu J.A., Climent Durán M.A., Hernando Polo S., Mellado González B., Láinez Milagro N., González Del Alba Baamonde M.A., Arranz Arija J.A., Villa Guzmán J.C., Llorente Ostiategui M.D.M., Castellano Gauna D., Gallardo Díaz E., García Del Muro Solars X., Anido Herranz U., Domènech Santasusana M., Puente Vázquez J., Pérez Gracia J.L., Bellmunt Molins J.  MAJA trial: Maintenance vinflunine post cisplatin chemotherapy (CT) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). Preliminary analysis of a randomized placebo controlled phase II trial. SOGUG 2011-02. EudraCT 2011-001271-39  European Journal of Cancer 2015 51 SUPPL. 3 (S524-S525)
9.	Perez-Gracia J.L., Loriot Y., Rosenberg J. E., Powles T., Necchi A., Hussain S. A., Morales R., Retz M., Niegisch G., Duran I., Theodore C., Grande E., Thastrom AC., Li S., Abidoye O. O., Van Der Heijden M. S.

Nr*	Publikacja - referencja
	<p>Atezolizumab (atezo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Outcomes by prior therapy.</p> <p>Journal of Clinical Oncology 2017 35:6 supplement 323-323</p>
10.	<p>Bellmunt J., Pal S.K., Zheng H., Tayama D., Chang D., Hoffman-Censits J.H.</p> <p>Atezolizumab (atezo) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Safety analysis from an expanded access study.</p> <p>Journal of Clinical Oncology 2017 35:15 Supplement 1</p>
11.	<p>Quinn D., Vaughn D.J., Bellmunt J., De Wit R., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Culine S., Stemberg C.N., Mai Y., Li H., Perini R., Bajorn D.F.</p> <p>Health-related quality of life (HRQOL) of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in keynote-045</p> <p>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2017 13 Supplement 1 (56)</p>
12.	<p>Rosenberg J.E., Petrylak D.P., Van Der Heijden M.S., Necchi A., O'Donnell P.H., Loria Y., Retz M., Perez-Gracia J.L., Bellmunt J., Grivas P., Joseph R.W., Fong L., Kadel E.E., Boyd Z., Nickles D., Frampton G.M., Bourgon R., Hegde P.S., Mariathasan S., Powles T.</p> <p>PD-L1 expression, cancer genome atlas (TCGA) subtype, and mutational load as independent predictors of response to atezolizumab (ATEZO) in metastatic urothelial carcinoma (mUC; IMvigor210)</p> <p>Journal of Clinical Oncology 2016 34 Supplement 15</p>
13.	<p>Loria Y., Rosenberg J.E., Powles T.B., Necchi A., Hussain S., Morales R., Retz M., Niegisch G., Duran I., Theodore C., Perez-Gracia J.L., Grande Pulido E., Thaström A., Danner B., Mariathasan S., Abidoye O., Van Der Heijden M.</p> <p>Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study</p> <p>Annals of Oncology 2016 27 Supplement 6</p>
14.	<p>Loria Y., Rosenberg J.E., Powles T.B., Necchi A., Hussain S., Morales R., Retz M., Niegisch G., Duran I., Theodore C., Perez-Gracia J.L., Grande Pulido E., Thaström A., Danner B., Mariathasan S., Abidoye O., van der Heijden M.</p> <p>Atezolizumab (atezo) in platinum (plat)-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Updated OS, safety and biomarkers from the Ph II IMvigor210 study.</p> <p>Annals of Oncology 2016 27 supplement 6-783P.</p>
15.	<p>Dreicer R., Hoffman-Censits J.H., Flaig T.W., Grande E., Balmanoukian A.S., Von Amsberg G., Theodore C., Chowdhury S., Bracarda S., Clement J.M., Yu E.Y., Kalebasty A.R., Niegisch G., Culine S., Gordon M.S., Cui N., Mariathasan S., Legrand F.A., Abidoye O.O., Petrylak D.P.</p> <p>Updated efficacy and &gt; 1-y follow up from IMvigor210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC)</p> <p>Journal of Clinical Oncology 2016 34 Supplement 15</p>
16.	<p>Dreicer R., Van Der Heijden M.S., Grivas P., Hoffman-Censits J., Loria Y., Retz M., Vogelzang N.J., Perez-Gracia J.L., Kalebasty A.R., Bracarda S., Yu E.Y., Hoimes C., Bellmunt J., Quinn D.I., Petrylak D.P., Hussain S.A., Cui N., Mariathasan S., Legrand F., Rosenberg J.E.</p> <p>Primary analysis of IMvigor 210: Atezolizumab in platinum-treated advanced urothelial carcinoma</p>

Nr*	Publikacja - referencja
	Journal of Urology 2016 195:4-SUPPL. 1 (e654)
17.	<p>García-Donas J., Font A., Pérez-Valdemama B., Virizueta J.A., Climent M.Á., Hernando-Polo S., Arranz J.Á., del Mar Llorente M., Lainez N., Villa-Guzmán J.C., Mellado B., del Alba A.G., Castellano D., Gallardo E., Anido U., del Muro X.G., Domènech M., Puente J., Morales-Barrera R., Pérez-Gracia J.L., Bellmunt J.</p> <p>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</p> <p>The Lancet Oncology 2017 18:5 (672-681)</p>
18.	<p>Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E., von der Maase H., Schutz F.A., Salhi Y., Culine S., Choueiri T.K.</p> <p>Long-term survival results of a randomized phase iii trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy</p> <p>Annals of Oncology 2013 24:6 (1466-1472)</p>
19.	<p>Harshman L.C., Fougerey R., Choueiri T.K., Schutz F.A., Salhi Y., Rosenberg J.E., Bellmunt J.</p> <p>The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine</p> <p>British Journal of Cancer 2013 109:10 (2548-2553)</p>
20.	<p>Harshman L.C., Fougerey R., Choueiri T.K., Schutz F.A., Salhi Y., Rosenberg J.E., Bellmunt J.</p> <p>The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine</p> <p>British Journal of Cancer 2013 109:10 (2548-2553)</p>
21.	<p>Krajewski K.M., Fougerey R., Bellmunt J., Pons F., Schutz F.A.B., Rosenberg J.E., Salhi Y., Choueiri T.K.</p> <p>Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine</p> <p>European Journal of Cancer 2012 48:10 (1495-1502)</p>
22.	<p>Lee J.-L., Ahn J.-H., Park S.H., Lim H.Y., Kwon J.H., Ahn S., Song C., Hong J.H., Kim C.-S., Ahn H.</p> <p>Phase II study of a cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel for patients with advanced urothelial cancer previously treated with gemcitabine and platinum</p> <p>Investigational New Drugs 2012 30:5 (1984-1990)</p>
23.	<p>Srinivas S., Guardino A.E.</p> <p>A nonplatinum combination in metastatic transitional cell carcinoma</p> <p>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 2005 28:2 (114-118)</p>
24.	<p>Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W.M., Pili R., Petrylak D., Sternberg C.N., Smith D.C., Ringuette S., De Wit E., Pautret V., George C.</p> <p>Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Results of a large phase 2 study</p> <p>Cancer 2009 115:18 (4110-4117)</p>



## 13.6 Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniu Sharma 2017

### Badanie Sharma 2017 (Checkmate 275)

Jakość życia związana ze zdrowiem chorych na raka została ustalona przez Europejską Organizację do Badań i Leczenia Raka (EORTC) przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D, a także wizualnej skali analogowej określających zmiany ogólnego stanu zdrowia. Ocen dokonano po zapisaniu się, lecz przed podaniem niwolumabu w pierwszym dniu, potem w każdym 4 cyklu trwającym do 48 tygodni, a później w każdym 6 cyklu do czasu wystąpienia postępu choroby lub przerwania leczenia.

Zmienne ciągle zostały zestawione ze statystykami opisowymi. Wyniki uzyskane skalą EORTC QLQ-C30 zostały przekształcone do przedziału 0-100 tak, aby wyższe wartości odpowiadały wyższemu poziomowi reakcji. Wyższe wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia i sprawności oznaczają lepszą jakość życia niż niższe wyniki, a wyższe wyniki skali objawów odpowiadają wyższemu obciążeniu chorobą niż niższe wyniki. Znaczące klinicznie zmiany wyniosły 10 punktów. Wyniki kwestionariusza z wizualną skalą analogową EQ-5D także mieściły się w przedziale od 0 do 100, z 0 oznaczającym najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia i 100 określającym najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Znaczące klinicznie zmiany wyniosły 7 punktów.

**Kwestionariusz EORTC QLQ C30 (wersja 3.0)** został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej.

Kwestionariusz zawiera pięć skal ocenających stan funkcjonalny, odnoszących się do:

- Funkcjonowania fizycznego,
- Pełnienia ról społecznych,
- Funkcjonowania emocjonalnego,
- Pamięci i koncentracji,
- Funkcjonowania społecznego,

trzy skale ocenające objawy chorobowe:

- Zmęczenie,
- Nudności i wymioty,
- Ból,

a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia.

Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań ocenających takie objawy chorobowe jak:

- Utrata apetytu,
- Dusznosci,

- Bezsenność,
- Zaparcia,
- Biegunka,
- Trudności finansowe choroby.

**Kwestionariusz EQ-5D** jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, składa się z dwóch części.

Pierwsza z nich opisowa (EQ-5D UK index) obejmuje ocenę w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.

Druga część (EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

## 13.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 89. Krytyczna ocena badania

Sharma 2016 (CheckMate 032)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont, czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy I/II przeprowadzone w pojedynczej grupie	16 ośrodków w 5 krajach (Finlandia, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	78*	niwolum ab 3mg/kg co 2 tygodnie (n=78)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>◦ Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>◦ Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) definiowana w badaniu jako najlepsza odpowiedź z całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z postępującą chorobą i po przynajmniej jednym schemacie chemioterapii opartej na pochodnych platyny leczenia raka przerzutowego, lokalnie zaawansowanego,</li> <li>• odnotowany nawrót choroby w ciągu 1 roku od zakończenia terapii platyną neoadjuwantową lub adjuwantową,</li> <li>• pacjenci, którzy odmówili przed badaniem standardowego leczenia przerzutów (stadium IV) chemioterapią lub choroba nie była miejscowo leczona,</li> <li>• lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny wg skali sprawności ECOG od 0 do 1,</li> <li>• choroba potwierdzona rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową,</li> <li>• wyniki podstawowych badań laboratoryjnych tj: liczba białych krwinek; neutrofilii, płytek krwi hemoglobina,</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerzuty do mózgu,</li> <li>• poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne,</li> <li>• historia lub aktywność,</li> <li>• znanej lub podejranej choroby autoimmunologicznej (tłuszczowica, typ 1), cukrzyca, niedoczynność tarczycy spowodowana przez</li> <li>• autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.</li> </ul>		

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Sharma 2016 (CheckMate 032)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>kreatynina w surowicy, aminotransferaza alaniny, asparaginian aminotransferazy, całkowita bilirubina, albumina, lipaza oraz amylaza.</li> </ul>	
Komentarz:	
* W okresie od 5 czerwca 2014 r. do 24 kwietnia 2015 r. do badania włączono 86 pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Pacjenci przyjmowali niwolumab w monoterapii. 78 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę leczenia.	

Sharma 2017 (CheckMate 275)					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	63 ośrodków w 11 krajach (m.in. Australia, Belgia, Czechy, Finlandia, Niemcy, Włochy, Japonia, Polska, Hiszpania, Szwecja, USA)	265**	niwolumab 3mg/kg co 2 tygodnie (n=265)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)*               <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR)</li> </ul> </li> <li>*Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) definiowana w badaniu jako najlepsza odpowiedź z potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.</li> <li>Jakość życia</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadiuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny,</li> <li>pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG od 0 do 1,</li> <li>palatywna radioterapia zakończona na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku,</li> <li>podstawowa ocena laboratoryjna w celu określenia kwalifikowalności:</li> <li>białe komórki krwi, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina, aminotransferaza alaninowa, bilirubina, stężenie kreatyniny) w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z nieleczoneymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania,</li> <li>z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby,</li> <li>nowotwór, który pojawił się w ciągu ostatnich 3 lat,</li> <li>poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, choroby autoimmunologiczne:</li> <li>bliznowica, cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, tuszczycza,</li> <li>immunosupresyjne leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami w ciągu 14 dni przed badaniem,</li> <li>leczenie za pomocą jakiegokolwiek chemioterapii lub radioterapii w ciągu 28 dni przed badaniem.</li> </ul>		
Komentarz:					

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

**Shamir 2017 (CheckMate 275)**

\*\* Od 9 marca 2015 r. do 16 października 2015 r. w sumie do badania zakwalifikowano 270 pacjentów, a 265 chorych było ocenionych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii niwolumabem;

**Joly 2009 (GETUG)**

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont, czasowy)	Intencja	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	Francja	45†	paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> , 3 razy w ciągu dwóch tygodni (n = 45)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Wskaźnik kontroli choroby (DCR) definiowany jako całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna choroba.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>Czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
<b>Kryteria włączenia:</b>			<b>Kryteria wykluczenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z rakiem urotelialnym z mierzalną progresją choroby po poprzedniej linii chemioterapii w kierunku zaawansowanej choroby, z oczekiwaną długością życia <math>\geq 3</math> miesięcy,</li> <li>stan sprawności wg światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 0-2,</li> <li>hematologiczne parametry o normalnym poziomie referencyjnym, poziom bilirubiny w surowicy <math>\leq 1,5</math> granice normy (NL) oraz aminotransferazy i fosfatazy zasadowe <math>&lt; 2,5</math> NL.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z przerzutami do mózgu ze stopniem neuropatii <math>\geq 2</math>.</li> </ul>		
<b>Komentarz:</b>					
† Od lipca 2002 r. do sierpnia 2003 r. włączono w sumie 50 chorych. W chwili rozpoczęcia badania, 5 pacjentów nie było ocenianych (2 pacjentów włączono, ale nigdy nie otrzymał i leczenia, 1 pacjent miał gruczolakorak nerki, a 2 odmówiło leczenia po włączeniu).					

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Jones 2017					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Cena jakości badania
wieloośrodkowe randomizowane badanie II fazy typu open label	24 ośrodki w Wielkiej Brytanii	65	A. paklitaksel tygodniowo (80 mg/m <sup>2</sup> ) przez 3 kolejne tygodnie, po czym 1 tydzień bez leczenia (n=65) B. pazopanib w dawce 800 mg (n=66)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> <li>Jakość życia</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia:			Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci uczestniczący w tym badaniu mieli: histologicznie potwierdzonego raka z nabłonka przejściowego pęcherza, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (T4b i/ lub N1-3 i / lub M1),</li> <li>choroba postępująca w trakcie lub po dawkowaniu chemioterapii platynowej dla choroby zaawansowanej (pacjenci mogli mieć dwa dawkowania zawierające platynę, jeśli jedno z nich było stosowane jako adiuwantywne/ neoadiuwantywne leczenie), z postępem choroby określonym radiologicznie miejscowo,</li> <li>mierniaka choroba wg kryteriów oceny odpowiedzi dotyczących guzów litych (RECIST) 1.1,</li> <li>odpowiednia czynność organu (czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek),</li> <li>podpisana i opatrzona datą świadoma zgoda na udział w badaniu,</li> <li>stan sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej 0 lub 1.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z rozpoznaną chorobą serca lub GI, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,</li> <li>historią krwawienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub poważnej operacji w ciągu 6 tygodni,</li> <li>pacjenci z nieleczalnymi przerzutami do mózgu,</li> <li>wcześniejszy nowotwór czy wcześniejsza ekspozycja na taksan</li> <li>wykluczono chemioterapię lub terapię skierowaną przeciwko VEGF.</li> </ul>		
Komentarz:					
..					

Vaughn 2002					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Cena jakości badania
badanie kliniczne II fazy	USA	31	paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> ; 4 razy w ciągu 2 tygodni (n=31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia:			Kryteria wykluczenia:		

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Vaughn 2002	
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z histologicznie potwierdzonym dwuwymiarowo mierzalnym rakiem (każde badanie histologiczne) urotelialnym (pęcherza, miedniczki nerkowej, oraz moczowodu); przebieg choroby miejscowej i z przerzutami,</li> <li>pacjenci na pewno przeszli jedno wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej, określone jako pojedyncze dawkowanie chemioterapii,</li> <li>pacjenci może otrzymali wcześniej chemioterapię adiuwantywną,</li> <li>pacjenci może otrzymali wcześniej leczenie z użyciem taksanów,</li> <li>wymagane było, aby pacjenci posiadali stan sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej 0 do 2,</li> <li>odpowiednie czynności hematologiczną, nerkową i wątrobową,</li> <li>oczekiwana długość życia wszystkich pacjentów wynosiła 3 miesiące lub dłużej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z przednim promieniowaniem do ponad 30% pacjentów</li> <li>szpiku kostnego i choroby z uprzednio występującą neuropatią obwodową stopnia 2 lub więcej,</li> <li>pacjenci z poważną chorobą serca, która nie była odpowiednio kontrolowana.</li> </ul>
Komentarz: -	

Choueiri 2012					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zasłепione badanie kliniczne II fazy	16 ośrodków w USA	75±	<p>A. docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, 3-tyg. cykl + vandetanib 100 mg, 3-tyg. cykl (n=70)</p> <p>B. docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, 3-tyg. cykl + placebo (n=72)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, postęp choroby udokumentowany przez badającego po chemioterapii platynowej, 18 lat, oraz stanu sprawności (PS) wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG) 0 lub 1,</li> <li>nie pozwalano na wcześniejsze leczenie ukierunkowane na docetaksel oraz VEGF,</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z niekontrolowanymi zaburzeniami rytmu QTc<sub>z</sub> ≥ 480 ms na ekranowaniu EKG,</li> <li>stężenie potasu w surowicy poniżej 4 mmol / l (pomimo suplementacji).</li> </ul>		

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Choueiri 2012	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie początkowo nie pozwalało na wcześniejsze używanie paklitakselu, ale z powodu początkowego wolnego wskaźnika przyrostu, badanie zostało zmienione, aby na to pozwolić.</li> <li>• ogólnie, pozwolono na aż trzy terapie systemowe (udzielone w przerzucie i/ lub w ciągu dwóch lat ustawię adiuwantowych lub neoadiuwantowych),</li> <li>• wymagano, aby pacjenci posiadali odpowiednią funkcję hematologiczną, wątrobową oraz nerkową (obliczony klirens kreatyniny 30mL/min wg wzoru Cockcroft-Gaulta);</li> <li>• pacjenci z nowotworem przerzutowym ośrodkowego układu nerwowego mogli zostać włączeni, jeśli byli leczeni dłużej niż 4 tygodnie przed restrycją, bezobjawowi, oraz mieli stabilny rezonans magnetyczny mózgu po zakończeniu leczenia.</li> </ul>	
Komentarz:	
± W okresie od lutego 2007 do maja 2010 do badania włączono łącznie 149 pacjentów (docetaksel + wandeetanib (n=74); docetaksel + placebo (n=75).	

Kim 2016					
Metoda badania	Liçba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe*	Ocena jakości badania
badanie kliniczne fazy II przeprowadzone w pojedynczej grupie	Korea Południowa	31	docetaksel 30 mg/m <sup>2</sup> 1-godz. wlew w dniach 1-18 co 3 tyg. (n=31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia *			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie potwierdzony rak urotelialny z przerzutami z mierzalną (m) zmianą (ami),</li> <li>• wiek ≥ 18 lat;</li> <li>• stan sprawności (PS) wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG) 0 lub 1,</li> <li>• udokumentowany postęp po przynajmniej jednej wcześniejszej chemioterapii platynowej dla choroby zaawansowanej lub z przerzutami (leczenie adiuwantywne lub neoadiuwantywne jako pierwszy wybór leczenia w przypadku, gdy pacjent poczynił postępy w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki),</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie tasanami (docetaksel i paklitaksel),</li> <li>• przerzuty do mózgu,</li> <li>• inny nowotwór.</li> </ul>		



Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Kim 2016 <sup>4</sup>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednie czynności szpiku kostnego (bezwartunkowa liczba neutrofil <math>\geq 1,500</math> /mL oraz liczba płytek <math>\geq 100,000</math> /mL), prawidłowa czynność wątroby (bilirubina <math>\leq 1,5</math> górna granica normy [ULN] oraz wątrobowe transaminazy <math>\leq 3</math> ULN) oraz czynności nerkowe (kreatynina w surowicy <math>&lt; 1,5</math> mg/dL),</li> <li>• oczekiwana długość życia przynajmniej 3 miesiące.</li> </ul>	
Komentarz:	
-	

Petrylak 2016 <sup>4</sup>					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe randomizowane badanie otwarte II fazy oceniające docetaksel vs. docetaksel + ramucirumab vs. docetaksel + icrucumab	32 ośrodki w Kanadzie i USA	45y	<p>A. docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu (n=45)</p> <p>B. docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> + ramucirumab 10 mg/kg w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu,</p> <p>C. docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu + icrucumab 12 mg/kg w dniu 1 i 8 każdego 3-tyg. cyklu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</li> <li>o Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</li> <li>o Stabilna choroba (SD)</li> </ul> </li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z rakiem urotelialnym z przerzutami lub miejscowo zaawansowanym i nieoperacyjnym pęcherza, cewki moczowej, moczowodu lub miedniczki nerkowej, którzy spodziewają się poprawy podczas, lub w ciągu 12 miesięcy od pierwszego wyboru chemioterapii platynowej w ustawieniu neoadiuwantywnym, adiuwantywnym, miejscowo zaawansowanym, lub z przerzutami,</li> <li>• Kluczowe kryterium włączenia to stan sprawności (PS) wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG) 0 lub 1.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• więcej niż jeden wcześniejszy systemowy schemat leczenia przerzutowego,</li> <li>• wcześniejsza terapia taksanami (z wyjątkiem paklitakselu);</li> </ul>		
Komentarz:					

Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

#### **Petrylak 2016**

y Między 12 kwietnia 2011.a 10 lutym 2014 losowo włączono do badania 148 pacjentów; ramie A: docetaksel (n=49); ramie B: ramucirumab + docetaksel (n=49); ramie c: icrucumab + docetaksel (n=50).

#### **Akaza 2007**

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horizont, czasowy)	Intencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II typu open label	16 ośrodków w Japonii	44††	gemcytabina 1000 mg/m <sup>2</sup> iv (30 min) przez 28 dni (1 cykl): 3 kolejne tyg. leczenia (podanie: dni 1, 8, 15), następnie tydzień bez leczenia (n=44)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> </ul>	Wg Cochrane
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z potwierdzonym histologicznie i cytologicznie rakiem urotelialnym,</li> <li>• pacjenci z zaawansowaną lub przerzutową chorobą, która wykazywała cechy nawrotu lub progresji po leczeniu pierwszym schematem opartym na platynach,</li> <li>• pacjenci musi mieć przynajmniej jedną rozpoznaną mierzalną zmianę w tomografii komputerowej lub za pomocą rezonansu magnetycznego,</li> <li>• stan sprawności (PS) wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG) 0-2,</li> <li>• szacunkową długość życia co najmniej 3 miesiące i wiek pomiędzy 20-74.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z napromieniowaną zmianą lub uszkodzeniem, które wystąpiły w uprzednio naświetlonym obszarze.</li> </ul>		
Komentarz:					
†† Od stycznia 2004 do czerwca 2005 do badania włączono w sumie 46 pacjentów (2 pacjentów wyłączono przed podaniem pierwszej dawki leku).					

## 13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 90. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.4	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią, opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2, 4.2	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2		

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odstęka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście.	Tak

## 13.9 Metodyka przeglądu systematycznego literatury i metaanaliza (Precision Health Economics)

### 1 Methodology

#### 1.1 Evidence base

The target population of interest was adult patients ( $\geq 18$  years) with advanced, metastatic or unresectable UC with a history of treatment for advanced disease (i.e. second- or subsequent line patients). The outcomes of interest included OS and PFS, as Kaplan Meier (KM) curves, objective response, and PR. Study designs of interest included RCTs and single-arm clinical trials.

**Table 1** outlines the IPD that was provided by BMS corresponding to the nivolumab phase II single-arm trial (CheckMate 275) and phase I/II single-arm trial (CheckMate 032), as well as study-level data identified from an SLR including 10 RCTs and 32 single-arm phase II clinical trials. These studies were identified in a systematic literature review of RCTs and single-arm clinical trials, which was based on a search performed in May 2016 that was updated in May 2017 (Additional details regarding the SLR are presented in **Appendix A**).

For most RCTs included, only the single-arm of interest was included in the analysis (i.e. PLUTO: paclitaxel; Petrylack 2015: docetaxel; Choueiri 2012: docetaxel; Choueiri 2017: docetaxel), whereas the arms with interventions not of interest were excluded. The only RCTs where both separate arms were of interest related to Keynote-045 (pembrolizumab versus investigator's choice), IMvigor 211 (atezolizumab versus investigator's choice), Bellmunt 2017 (vinflunine versus capecitabine), and Bellmunt 2009 (vinflunine versus best supportive care).

One trial by Choueiri et al 2012 was excluded from the OS analysis because it allowed for cross-over, which may overestimate OS due to subsequent treatments after cross-over. Similarly, in CheckMate 032 patients who went on to receive subsequent treatment with ipilimumab post-progression were censored.

Regimens that consisted of the same agents but vary regarding dosing and/or schedules were grouped together in the analysis, which is summarized in **Appendix A**. Variation in dosing and scheduling was not expected to be a treatment effect modifier. Given that most of these regimens were not approved for this indication, variations in dosing were not expected to exceed differences observed in real world practice. It should be noted that these assumptions implied pooling both arms of the RCTs by Albers et al. 2011 and Fechner et al. 2006 regarding alternative dosing/schedules of gemcitabine in combination with paclitaxel. Finally, although the distribution of chemotherapies in the investigator's choice arm of IMvigor211 was not reported it was assumed to be similar to the investigator's choice chemotherapy arm of the Keynote-011, as the three interventions and doses were consistent (i.e. docetaxel, paclitaxel, and vinflunine).

**Table 1: Evidence base of studies and interventions to be included in the indirect comparisons**

Treatment	Study	Design	Centers	Population	Intervention(s) included in analysis
Nivolumab	Sharma 2016 (CheckMate 032) <sup>6,6</sup>	Phase III open-label single-arm trial evaluating nivolumab	Multinational	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma whose disease progressed after previous platinum-based chemotherapy	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks (n=78)
Nivolumab	Sharma 2017 CheckMate 275 <sup>7,8</sup>	Phase II open-label single-arm trial (ongoing) evaluating nivolumab	Multinational	Metastatic or surgically unresectable urothelial cancer with disease progression or recurrence following treatment with a platinum agent	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks (n=265)
Pembrolizumab	Bellmunt 2017 (Keynote-045) <sup>9,12</sup>	Phase III open-label RCT	Multinational	Advanced urothelial cancer that recurred or progressed after platinum-based chemotherapy	Pembrolizumab 200 mg; 21-day cycle (n=270) vs. investigator' choice (paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> and vinflunine 320 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle) (n=272)
Atezolizumab	Bellmunt 2017 <sup>13</sup>	Single-arm open label	USA	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	Atezolizumab 1200 mg, 3-week cycle (n=214)
Atezolizumab	Rosenberg 2015 (Mvigor210) <sup>14,21</sup>	Phase II single-arm	USA	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	Atezolizumab 1200 mg, 3-week cycle (n=310)
Atezolizumab	Powles 2017 (Mvigor211) <sup>22</sup>	Phase III open-label RCT	Multinational	Platinum-treated advanced urothelial carcinoma	Atezolizumab 1200 mg, 3-week cycle (n=467).vs.. vinflunine, docetaxel, paclitaxel, 3-week cycle (n=464)
Durvalumab	Massard 2016 <sup>23,24</sup>	Phase III open label single-arm	Multinational	Inoperable or metastatic urothelial bladder cancer with no prior anti-PD-1/PD-L1 exposure	Durvalumab 10- mg/kg, 2-week cycle (n=191)
Paclitaxel	Joly 2009 <sup>25</sup>	Phase II single-arm	France	Advanced urothelial carcinoma	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> , 3 times in two weeks (n=45)
Paclitaxel	Jones 2017 (PLUTO) <sup>26,27</sup>	Phase II open-label RCT (2012-2014) Recruitment terminated prematurely (Oct 2014)	24 centers in UK	Locally advanced or metastatic transitional-cell carcinoma of the bladder, renal pelvis, ureter, or urethra who had progressive disease during or after one prior platinum-based chemotherapy regimen for advanced disease (patients may have had two platinum-containing regimens if one of these was administered as adjuvant/neoadjuvant treatment)	Weekly paclitaxel (80 mg/m <sup>2</sup> ) for 3 consecutive weeks, followed by one week without treatment (n=65)
Paclitaxel	Vaughn 2002 <sup>28</sup>	Phase II single-arm	USA	Urothelial cancer who had received one prior systemic chemotherapy regimen for advanced disease that had evidence of disease progression	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> , 4 times in two weeks (n=31)

Treatment	Study	Design	Centers	Population	Intervention(s) included in analysis
Vinflunine	Bellmunt 2009 <sup>29,32</sup>	Phase III open-label RCT (2003-06)	Multinational	Advanced transitional cell carcinoma of urothelial tract after a platinum-containing regimen	Vinflunine 320mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks + BSC (n=253) vs. BSC (n=117)
Vinflunine	Bellmunt 2017 (SECAVIN) <sup>33</sup>	Phase II/III open label randomized controlled trial	Multinational	Metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium	Vinflunine 250-320 mg/m <sup>2</sup> (n=35) vs: cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> , every 3 weeks (n=35)
Vinflunine	Culine 2006 <sup>34</sup>	Phase II single-arm open label	Europe	Advanced transitional cell carcinoma of the bladder	Vinflunine 280-320 mg/m <sup>2</sup> , every 3 weeks (n=51)
Vinflunine	Vaughn 2009 <sup>35</sup>	Phase II single-arm study evaluating vinflunine	USA	Advanced or metastatic urothelial carcinoma (excluding pure non-transitional histologies) not amenable to definitive regional/local therapy, with progression within 12 months last dose platinum-containing chemotherapy (metastatic, adjuvant, or neoadjuvant setting)	Vinflunine 15 to 20-minute intravenous every 3 weeks (280 increased to 320 mg/m <sup>2</sup> in cycle 2 or 320 mg/m <sup>2</sup> which could be reduced to 280 mg/m <sup>2</sup> or 250 280 mg/m <sup>2</sup> ) (n=151)
Docetaxel	Choueiri 2012 <sup>36</sup>	Phase II double-blind randomized controlled trial	USA	Platinum-pretreated metastatic urothelial cancer	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=72) or docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> and vandetanib 100 mg, 3-week cycle (n=70)
Docetaxel	Choueiri 2017 (Borealis-2) <sup>37</sup>	Phase II open label randomized controlled trial	USA	Metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (n=101)
Docetaxel	Petrylack 2016 <sup>38,39</sup>	Phase II open-label RCT (2011-2014) evaluating docetaxel vs. docetaxel + ramucirumab vs. docetaxel + icrucumab	32 centers in Canada and USA	Metastatic or locally advanced and unresectable urothelial carcinoma (of bladder, urethra, ureter, or renal pelvis) who experienced progression during or within 12 months of first-line platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, locally advanced, or metastatic setting	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> intravenously on day 1 of a 3-week cycle (n=45)
Docetaxel	Kim 2016 <sup>40</sup>	Phase II single-arm study (2010-2012)	Multicenter South Korea	Metastatic urothelial carcinoma who have progressed after at least one previous platinum-based chemotherapy for advanced or metastatic disease (adjuvant or neoadjuvant counted if progression within 6 months of last dose)	Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> 1-hour infusion on days 1 and 8 every 3 weeks (n=31)
Cabazitaxel	Arija 2015 <sup>41</sup>	Phase II open label single-arm	Japan	Advanced or metastatic transitional-cell carcinoma who progressed before 12 months after cisplatin-based chemotherapy	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=71)
Cabazitaxel	Hoffman-Censits 2014 <sup>42</sup>	Phase II open label single-arm	USA	Urothelial carcinoma who have disease progression following platinum-based chemotherapy	Cabazitaxel 20-25 mg/m <sup>2</sup> (n=14)

Treatment	Study	Design	Centers	Population	Intervention(s) included in analysis
Cabazitaxel	Peer 2015 <sup>45</sup>	Phase II open label single-arm	Israel	Second-line treatment for patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=19)
Pemetrexed	Galsky 2007 <sup>46</sup>	Phase II single-arm	USA	Second-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=13)
Pemetrexed	Sweeney 2006 <sup>47</sup>	Phase II open label single-arm	USA	Second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=47)
Nab-Paclitaxel	Ko 2013 <sup>48</sup>	Phase II open label single-arm	Canada	Second-line treatment of locally advanced or metastatic measurable urothelial carcinoma	nab-Paclitaxel 260 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=48)
Gemcitabine	Akaza 2007 <sup>49</sup>	Phase II single-arm study (2004-2005)	16 centers in Japan	Advanced or metastatic transitional cell carcinoma of urothelium with evidence of recurrence or progression after first-line platinum-based regimen	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously (30 min) over a 28-day period (1 cycle); 3 consecutive weeks of treatment (administration: days 1, 8, 15) followed by a week of rest (n=44)
Gemcitabine + cisplatin	Gondo 2011 <sup>50</sup>	Open-label single-arm	Japan	Advanced urothelial carcinoma after failure of M-VAC regimen	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> three times and cisplatin 35 mg/m <sup>2</sup> twice, 4-week cycle (n=33)
Gemcitabine + paclitaxel	Albers 2011 <sup>51</sup>	Phase III open-label RCT	Germany	Advanced bladder cancer	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> twice and paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> once, 3-week cycle (n=96)
Gemcitabine + paclitaxel	Fechner 2006 <sup>52</sup>	Phase II RCT	Germany	Second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> twice or gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> once, 3-week cycle (n=30)
Gemcitabine + paclitaxel	Ikeda 2011 <sup>53</sup>	Single-arm	Japan	Advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> three times, paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> once, 3-week cycle (n=24)
Gemcitabine + paclitaxel	Kanai 2008 <sup>54</sup>	Phase II single-arm	Japan	Advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy	Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> and gemcitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> , 2-week cycle (n=20)
Gemcitabine + paclitaxel	Kaufman 2004 <sup>55</sup>	Phase II single-arm	USA	Locally advanced or metastatic urothelial cancer	Gemcitabine 3000 mg/m <sup>2</sup> and paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-week cycle (n=56)
Gemcitabine + paclitaxel	Matsumoto 2007 <sup>56</sup>	Single-arm	Japan	Second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> three times and paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> once, 3-week cycle (n=10)
Gemcitabine + paclitaxel	Srinivas 2005 <sup>57</sup>	Phase II single-arm	USA	Histologic-proven metastatic bladder cancer who had measurable disease	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> and paclitaxel 110 mg/m <sup>2</sup> , 4-week cycle (n=18)



Treatment	Study	Design	Centers	Population	Intervention(s) included in analysis
Gemcitabine + paclitaxel	Stemberg 2001 <sup>68</sup>	Open-label single-arm	Italy and Israel	Advanced or metastatic who had received prior cisplatin-based systematic chemotherapy	Gemcitabine 2500-3000 mg/m <sup>2</sup> and paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-week cycle (n=41)
Gemcitabine + paclitaxel	Suyama 2009 <sup>69</sup>	Open-label single-arm	Japan	Advanced or metastatic urothelial carcinoma who had received platinum-based chemotherapy	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> three times and paclitaxel 180 mg/m <sup>2</sup> once, 4-week cycle (n=33)
Gemcitabine + paclitaxel	Takahashi 2006 <sup>60</sup>	Single-arm	Japan	Advanced urothelial cancer who were ineligible for cisplatin-based chemotherapy	Gemcitabine 2500 mg/m <sup>2</sup> and paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> , 2-week cycle (n=23)
Gemcitabine + paclitaxel	Taku 2016 <sup>61</sup>	Single-arm	Not specified	Third-line metastatic urothelial carcinoma	Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> and paclitaxel 110 mg/m <sup>2</sup> twice, 28-day cycle (n=13)
Paclitaxel + carboplatin	Kouno 2007 <sup>62</sup>	Phase II open label single-arm	Japan	Advanced transitional cell cancer with evidence of progressive or recurrent disease after MVAC therapy	Carboplatin and paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> six times, 7-week cycle (n=31)
Paclitaxel + carboplatin	Soga 2007 <sup>63</sup>	Single-arm	Japan	Second-line chemotherapy for advanced platinum resistant urothelial cancer	Carboplatin and paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=18)
Paclitaxel + carboplatin	Vaishampayan 2005 <sup>64</sup>	Phase II single-arm	USA	Cisplatin-pretreated metastatic or locally advanced unresectable transitional cell carcinoma or the urothelial tract	Carboplatin and paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=44)
Paclitaxel + cisplatin	Uhm 2007 <sup>65</sup>	Phase II single-arm	South Korea	Previously treated advanced transitional cell carcinoma or the urothelial tract	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> and cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> , 3-week cycle (n=28)
Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin	Han 2008 <sup>66</sup>	Single-arm	South Korea	Advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy	Cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> , doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> once and methotrexate 30 mg/m <sup>2</sup> , vinblastine 3 mg/m <sup>2</sup> three times, 4-week cycle (n=30)

BSC: Best supportive care; RCT: Randomized controlled trial; USA: United States

## 1.2 Outcome regression-based indirect comparison

### 1.2.1 Multivariable outcomes regression model for nivolumab

We identified a multivariable regression model for nivolumab (index intervention) based on the IPD from a phase II single-arm trial (CheckMate 275) and a phase III single-arm trial (CheckMate 032) for each outcome of interest. Given how similar CheckMate 275 and CheckMate 032 were in terms of inclusion criteria and patient characteristics, it was not necessary to include a study-level factor in the model. Results of a model including study-level random effect had a negligible impact on the model estimates and the goodness of fit (**Appendix B**). For OS and PFS, a Cox regression was performed, whereas for objective response and PR a logistic regression was performed.

### 1.2.2 Cox model for time-to-event outcomes

The regression model for time-to-event outcomes as a function of relevant covariates using IPD was developed using the Cox proportional hazards framework:

$$\ln(h_x) = \beta_{0t} + \sum_{c=1}^C \beta_c^x x_{ci} \quad (1)$$

where  $(h_x)$  reflected the underlying hazard rate at time point  $t$  for subject  $i$ ,  $(\beta_{0t})$  was the baseline log-hazard at time  $t$ ,  $(x_c)$  was the covariate value for covariate  $c$  for subject  $i$ , and  $\beta_c^x$  reflected the impact of covariate  $c$  on the log hazard. The Cox model is semi-parametric because we assumed that the baseline hazard follows a particular survival function, whereas the covariates enter the model in a linear fashion. A defining feature of the Cox model is that the hazard over time with treatment is a multiplicative of the baseline hazard over time.

### 1.2.3 Logistic model for dichotomous outcomes

For dichotomous outcomes, a logistic regression model was used to describe the probability of the outcomes of interest as a function of the covariates:

$$\text{logit}(p_i) = \beta_0 + \sum_{c=1}^C \beta_c^x x_{ci} \quad (2)$$

where  $p_i$  is the probability of the outcome of interest,  $\beta_0$  represent the log odds corresponding to a defined reference category, and  $\beta_c^x$  is the coefficient of covariate  $x_{ci}$ .

#### 1.2.4 Selection of covariates for regression models

The covariates of importance for the outcome-regression models were identified based on targeted literature review (**Appendix C**)<sup>67-69</sup> and expert opinion. The prognostic model by Bellmunt et al. 2010<sup>67</sup> for OS trial is well referenced (i.e. reference by 33 studies on PubMed alone as of July 2017), which was based on the target population of interest, including patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract who experienced treatment failure with the first-line, platinum-based regimen from the phase III vinflunine study. The covariates included in Bellmunt's risk score were included in our *base model*, which included Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\geq 1$ , liver metastases, and hemoglobin  $< 10$  g/dL at baseline.

The following additional covariates (or interactions) were identified based on the literature review or expert opinion: demographics (age  $\geq 65$  years, gender, ethnicity), disease characteristics (bone metastases, lung metastases, lymph only metastases), genetic factors (PDL-1 status), prior treatment characteristics (treatment-free interval defined as at least 3 months from platinum regimen to recurrence/progression response to prior platinum regimen, prior treatment in adjuvant setting, or neoadjuvant setting or metastatic setting), interaction between ECOG and liver metastases. Regression models adding each of these factors (and interactions) as covariates to the base model were compared using the Akaike information criterion (AIC) (**Table 2**). All covariates that improved the goodness of fit compared to the *base model* for either OS or PFS were added to the final regression model. It was assumed that the covariates for the response outcomes were consistent with OS and PFS.

The presence of visceral metastases was identified as a factor of importance; however, the definition across the published trials varied and therefore, liver, bone, and lung metastases were added to the model separately. Similarly, the following additional factors identified by expert opinion were not evaluated due to limited data either in terms of the individual patient data or study level data: number of organs involved, smoking, levels of LDH (lactate dehydrogenase), and CD8 cell count.

**Table 2: Goodness of fit results for nivolumab overall survival and progression-free survival models based on CheckMate 275 and CheckMate 032**

Outcomes regression model covariates	AIC for OS	AIC for PFS
1. Base model: ECOG $\geq$ 1 + liver metastases + hemoglobin $\leq$ 10dl	1955.62	2781.38
2. Base model + Bone metastases	1945.83	2761.79
3. Base model + PD-L1 $\geq$ 10%	1947.47	2767.13
4. Base model + PD-L1 $\geq$ 25%	1949.69	2773.61
5. Base model + <3 months from platinum regimen to recurrence/progression	1950.69	2775.42
6. Base model + <6 months from platinum regimen to recurrence/progression	1951.20	2776.18
7. Base model + PD-L1 $\geq$ 1%	1951.84	2778.33
8. Base model + PD-L1 $\geq$ 5%	1951.85	2775.18
9. Base model + Lymph node only metastases	1953.19	2774.12
10. Base model + Lung metastases	1956.05	2777.78
11. Base model + White (vs. Asian)	1956.29	2781.5
12. Base model + <12 months from platinum regimen to recurrence/progression	1956.35	2781.02
13. Base model + Male (vs. Female)	1956.71	2781.14
14. Base model + Prior regimen adjuvant	1956.79	2781.16
15. Base model + Prior regimen neoadjuvant	1956.99	2783.33
16. Base model + Age $\geq$ 65	1957.16	2781.57
17. Base model + Complete response prior regimen	1957.33	2780.01
18. Base model + ECOG $\geq$ 1+liver metastases	1957.52	2783.37
19. Base model + Prior regimen metastatic	1957.61	2781.56
20. Final model: Base model + Bone metastases + Lymph node only metastases + PD-L1 + months from platinum regimen to recurrence/progression	1938.69	2748.25

The coefficients of the OS model highlight that the presence of liver metastasis, bone metastases, and ECOG $\geq$ 1 were the most influential factors that were associated with worse outcomes for nivolumab (Table 3), followed by hemoglobin $\leq$ 10dl. Having a shorter time from platinum regimen to recurrence or progression on most recent platinum (i.e. treatment-free interval) was associated with worse outcomes and the strength of the relationship depended on the cut-off. In contrast, patients with *only* lymph node metastases as well as patients with a higher proportion of PD-L1 expression were both associated with more favorable outcomes.

**Table 3: Estimated outcome-regressions models for overall survival, progression-free survival, objective response, and partial response with nivolumab based on CheckMate 275 and CheckMate 032**

Covariates	OS log hazard ratio (95% CI)	PFS log hazard ratio (95% CI)	Objective response log odds (95% CI)	Partial response log odds (95% CI)
ECOG $\geq$ 1 (vs. <1)	0.540 (0.157)	0.047 (0.131)	-0.194 (0.295)	-0.258 (0.307)
Liver metastases (vs. no)	0.750 (0.163)	0.578 (0.140)	-0.534 (0.369)	-0.470 (0.368)
Hemoglobin<10dl (vs. $\geq$ 10dl)	0.313 (0.189)	0.113 (0.171)	-0.057 (0.407)	-0.023 (0.413)
Bone metastases (vs. no)	0.597 (0.179)	0.646 (0.161)	NA	NA
Lymph node only metastases (vs. no)	-0.453 (0.271)	-0.465 (0.194)	0.988 (0.345)	0.076 (0.392)
PD-L1 (vs. <5%)				
5-9%	0.098 (0.277)	0.186 (0.216)	0.219 (0.514)	0.236 (0.532)
10-24%	-0.380 (0.331)	-0.533 (0.273)	0.841 (0.495)	0.390 (0.545)
$\geq$ 25%	-0.679 (0.246)	-0.530 (0.208)	0.833 (0.385)	0.600 (0.399)
Time from platinum regimen to recurrence/progression (vs. $\geq$ 12 months)				
6-11	0.073 (0.396)	0.217 (0.295)	0.306 (0.592)	0.472 (0.651)
3-5	0.323 (0.376)	0.376 (0.282)	-0.015 (0.583)	0.115 (0.647)
<3	0.571 (0.345)	0.568 (0.256)	-0.471 (0.537)	-0.133 (0.598)

\*NA: Not applicable (insufficient data to estimate covariates based on bone metastases); CI: Confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival.

### 1.2.5 Multivariable outcomes regression model for nivolumab in target population of interest

We refit the multivariable outcomes regression models for nivolumab based on the same IPD from CheckMate 275 and CheckMate 032 by centering the covariates at the mean values of the competing disconnected studies (for which only aggregate study-level data was available) to obtain the population-adjusted log-hazards or log-odds over time with nivolumab for a population as in the competitor trials. If a competitor trial did not report a covariate, the factor was removed from the model (i.e. had no effect on the predictions). For each of the included trials, covariate values for the prognostic factors are presented in **Table 4**, which are illustrated in **Appendix D**.

**Table 4: Baseline characteristics in each trial as used in the analysis**

Study	Treatment	N	ECOG ≥ 1 (%)	Liver metastasis (%)	Hemoglobin < 10d <sup>g</sup> (%)	Bone metastases	Lymph node only metastases	PD-L1	Treatment free interval (months)
CheckMate 275	Nivolumab 3mg/kg; every 2 weeks	265	0.47	0.29	0.17	0.17	0.17	0.30 (≥5%); 0.22 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.58 (<3); 0.80 (<6); 0.94 (<12)
CheckMate 032	Nivolumab 3mg/kg; every 2 weeks	78	0.46	0.26	0.14	0.17	0.14	0.22 (≥5%); 0.14 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.60 (<3); 0.74 (<6); 0.90 (<12)
Bellmunt 2017	Pembrolizumab	270	0.56	0.34	0.16			0.28 (≥10%)	0.38 (<3)
Bellmunt 2017	Investigators choice	272	0.61	0.35	0.16			0.34 (≥10%)	0.38 (<3)
Bellmunt 2017	Atezolizumab	214		0.25	0.19			0.51 (≥5%)	
Powles 2017	Atezolizumab	467	0.53	0.30	0.14		0.12	0.25 (≥5%)	0.34 (<3)
Powles 2017	Investigators choice	464	0.55	0.28	0.16		0.14	0.25 (≥5%)	0.35 (<3)
Rosenberg 2015	Atezolizumab	310	0.62	0.31	0.22		0.14	0.33 (≥5%)	0.39 (<3)
Massard 2016	Durvalumab	191	0.66		0.21			0.51 (≥25%)	
Joly 2009	Paclitaxel	45		0.38		0.33	0.55		0.34 (<3)
Jones 2017	Paclitaxel	65	0.61	0.29					0.75 (<6)
Vaughn 2002	Paclitaxel	31	0.52	0.45		0.32			
Bellmunt 2017	Vinorelbine	35							
Culine 2006	Vinorelbine	51	0.76	0.12		0.02	0.67		0.37 (<3)
Bellmunt 2009	Vinorelbine+ best supportive care	253	0.72	0.31	0.15				0.82 (<6)
Bellmunt 2009	BSC	117	0.62	0.31	0.12				0.86 (<6)
Vaughn 2009	Vinorelbine+ best supportive care	151	0.69	0.5			0.59		0.54 (<3)
Choueiri 2012	Docetaxel	72		0.38	0.08				
Choueiri 2017	Docetaxel	101	0.59	0.25		0.21	0.52		
Kim 2016	Docetaxel	31		0.32	0.23	0.23	0.9		0.36 (<3)

Study	Treatment	N	ECOG ≥ 1 (%)	Liver metastasis (%)	Hemoglobin < 10d	Bone metastases	Lymph node only metastases	PD-L1	Treatment free interval (months)
CheckMate 275	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks	265	0.47	0.29	0.17	0.17	0.17	0.30 (≥5%); 0.22 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.58 (<3); 0.80 (≤6); 0.94 (≤12)
CheckMate 032	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks	78	0.46	0.26	0.14	0.17	0.14	0.22 (≥5%); 0.14 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.60 (<3); 0.74 (≤6); 0.90 (≤12)
Petrylak 2016	Docetaxel	45	0.61	0.27	0.13				0.98 (<12)
Arranz 2015	Cabazitaxel	71		0.24		0.32	0.69		
Bellmunt 2017	Cabazitaxel	35							
Hoffman-Censits 2014	Cabazitaxel	14							
Peer 2015	Cabazitaxel	19	0.79		0.41	0.37	0.53		
Galsky 2007	Pemetrexed	13	1.00				0.38		
Sweeney 2006	Pemetrexed	47	0.39				0.57		
Ko 2013	Paclitaxel(nab)	48	0.68	0.31	0.12				0.33 (<3)
Akaza 2007	Gemcitabine	44	0.32	0.14		0.20			
Gondo 2011	Gemcitabine+ Cisplatin	33		0.15	0.38	0.15	0.73		
Albers 2011	Gemcitabine+ Paclitaxel	48					0.25		
Albers 2011	Gemcitabine+ Paclitaxel	48					0.31		
Fechner 2006	Gemcitabine+ Paclitaxel	15		0.13		0.13	0.07		
Fechner 2006	Gemcitabine+ Paclitaxel	15		0.07		0.07	0.13		
Ikeda 2011	Gemcitabine+ Paclitaxel	24	0.67	0.17	1.00	0.21	0.46		
Kanai 2008	Gemcitabine+ Paclitaxel	20	0.60	0.3		0.45	0.50		
Kaufman 2004	Gemcitabine+ Paclitaxel	56							
Matsumoto 2007	Gemcitabine+ Paclitaxel	10	0.50	0.1	1.00		0.2		

Study	Treatment	N	ECOG ≥ 1 (%)	Liver metastasis (%)	Hemoglobin < 10d	Bone metastases	Lymph node only metastases	PD-L1	Treatment free interval (months)
CheckMate 275	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks	265	0.47	0.29	0.17	0.17	0.17	0.30 (≥5%); 0.22 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.58 (<3); 0.80 (<6); 0.94 (<12)
CheckMate 032	Nivolumab 3mg/kg every 2 weeks	78	0.46	0.26	0.14	0.17	0.14	0.22 (≥5%); 0.14 (≥10%); 0.13 (≥5%)	0.60 (<3); 0.74 (<6); 0.90 (<12)
Srinivas 2005	Gemcitabine+ Paclitaxel	18		0.22		0.39	0.73		
Sternberg 2001	Gemcitabine+ Paclitaxel	41	0.92	0.07		0.10	0.17		
Suyama 2009	Gemcitabine+ Paclitaxel	33	0.55	0.27		0.21	0.61		
Takahashi 2006	Gemcitabine+ Paclitaxel	23	0.22	0.22	1.00	0.13	0.43		
Taku 2016	Gemcitabine+ Paclitaxel	13	0.15						
Kouno 2007	Carboplatin+Paclitaxel	31		0.39		0.16	0.29		0.58 (<6)
Soga 2007	Carboplatin+Paclitaxel	18		0.06		0.11	0.28		
Vaishampayan 2005	Carboplatin+Paclitaxel	44					0.36		
Uhm 2007	Paclitaxel+ Cisplatin	28	0.93	0.29		0.29	0.25		
Han 2008	MVAC	30	0.47	0.13		0.17	0.73		0.54 (<3)



## 1.2.6 Creation of data set from published Kaplan Meier curves in competitor trials

For each treatment arm of each study in the analysis for which only published data was available, the reported KM curves were digitized (Digitizelt; <http://www.digitizeit.de/>). The KM curves can be divided into  $q$  consecutive intervals over the follow-up period:  $[t_1, t_2]$ ;  $(t_2, t_3]$ ; ...;  $(t_q, t_{q+1}]$  with  $t_1=0$ . For each time interval  $m=1,2,3,\dots,q$ , extracted survival proportions were used to calculate the patients at risk at the beginning of that interval and incident number of deaths<sup>70</sup>.

## 1.2.7 Indirect comparisons for nivolumab versus competing interventions

Based on the previous steps, the predicted log hazard of death and progression and the predicted log odds of objective response and PR for nivolumab were available for every trial given the distribution of prognostic factors as observed in the specific competitor trial population. This predicted control (i.e. nivolumab) per trial allowed for comparative estimates for each competing intervention versus nivolumab. These relative treatment effects were modeled using published NMA models for time-to-event outcomes<sup>70-72</sup> and dichotomous outcomes<sup>2</sup>, where nivolumab was the common comparator in a star-shaped network of evidence. All analyses were performed in the Bayesian framework and involved a model with parameters, data and a likelihood distribution, and prior distributions. This section outlines the statistical models that were used; additional details are presented in **Appendix E**.

### 1.2.7.1 Model, likelihood, and prior distributions for time-to-event outcomes

Given that the predicted nivolumab survival curves crossed the competitor survival curves for the comparisons of interest, it was not appropriate to use constant hazard ratios to compare the treatments given that the proportional hazard assumption was not valid. As such, the relative treatment effects between nivolumab and each competing intervention were estimated using time-varying hazard ratios. Fractional polynomial models were used to model the log hazard functions of the interventions in a trial and the difference in the parameters was considered the multidimensional treatment effect, which was pooled across studies for the pairwise comparisons that included multiple trials<sup>70-72</sup>.

The following competing survival distributions were considered using the multivariate NMA framework: Weibull ( $p_1=0$ ), Gompertz ( $p_1=1$ ), and second-order fractional polynomials with power  $p_1=0$  or  $1$  and power  $p_2=-1, -0.5, 0, 0.5$ , or  $1$ . These second-order fractional polynomial models are extensions of the Weibull and Gompertz models, and allow arc- and bathtub shaped hazard functions which emulate the lognormal and log-logistic. For the relative treatment effects in the second-order fractional polynomial framework we assumed that the treatment had an impact on 1) the scale and first shape; or 2) the scale, the first shape, and the second shape. A sensitivity analysis assuming a constant hazard was performed, where the shape parameters were set to zero.

A binomial likelihood distribution of the incident deaths or progression events for every interval was used and the predicted log hazard with nivolumab for each trial at multiple time points was captured with a normal distribution based on the mean and variance of the predicted log hazards. Non-informative prior distributions were used for all models (a Normal distribution for the difference measures with a mean 0, variance  $10^4$ ). See **Appendix F** for additional details regarding time-to-event methodology and **Appendix G** for OpenBugs codes.

### 1.2.7.2 Model, likelihood, and prior distributions for response outcomes

For response outcomes, the indirect comparison was performed based on the proportion of patients experiencing the event of interest using a regression model with a binomial likelihood and logit link. Normal non-informative prior distributions for the parameters were used with a mean of 0 and a variance of 10,000. Relative treatment effects were expressed as odds ratios (OR).

The predicted log odds with nivolumab for each trial was captured with a normal distribution:  $normal(\gamma_{\lambda}, \sigma^2_{\lambda})$  where  $\gamma$  is the mean of the predicted log odds and  $\sigma^2$  is the corresponding variance, which were integrated into the indirect comparison model.

### 1.2.7.3 Model selection

The deviance information criteria (DIC) was used to compare the goodness-of-fit of competing survival and fractional polynomial models.<sup>73</sup> DIC provides a measure of model fit that penalizes model complexity according to  $DIC = \bar{D} + pD$ ,  $pD = \bar{D} - \hat{D}$ .  $\bar{D}$  is the posterior mean residual deviance;  $pD$  is the effective number of parameters and  $\hat{D}$  is the deviance evaluated at the posterior mean of the model parameters. In general, a more complex model will result in a better fit to the data, demonstrating a smaller residual deviance. The model with the better trade-off between fit and parsimony has a lower DIC. A difference in DIC of about 5 points can be considered meaningful.

## 1.2.8 Software

Estimation of the trial-specific outcomes of interest with nivolumab for each disconnected study was performed in R. The indirect comparisons were performed using a Markov Chain Monte Carlo method as implemented in the OpenBUGS software package.<sup>74</sup> A first series of 20,000 iterations from the OpenBUGS sampler were discarded as 'burn-in' and the inferences were based on 20,000 additional iterations using two chains. Convergence of the chains were confirmed by the Gelman-Rubin statistic.<sup>74</sup>

# Appendix A: Systematic literature review

## Objective

The aim of the SLR was to identify single-arm clinical trials and RCTs regarding the efficacy and safety of treatments for advanced, metastatic or unresectable urothelial carcinoma (stage III and IV) in patients with at least one previous pharmacological therapy (i.e. second or subsequent-line patients).

## Methodology

This SLR focused on studies evaluating the efficacy and safety of interventions for the second-line treatment of advanced, metastatic or unresectable urothelial carcinoma as defined by the PICOS (population, interventions, comparators, outcomes, and study design) outlined in **Table 5**.

**Table 5: Selection criteria for systematic literature review**

Criteria	Description
Population	Adults with locally advanced, metastatic or unresectable urothelial carcinoma (stage III and IV) who have failed one previous line of pharmacological treatment (i.e. second-line patients)
Interventions	Licensed and investigational (in phase II and phase III of development) pharmacological interventions (chemotherapy and targeted therapy) for the populations of interest including: Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab Vinflunine Docetaxel Paclitaxel (nab) Pemetrexed Carboplatin- paclitaxel Carboplatin-gemcitabine Gemcitabine* Gemcitabine-paclitaxel Gemcitabine-cisplatin Cisplatin- methotrexate-vinblastine MVAC (methotrexate-vinblastine-doxorubicin- cisplatin) Carboplatin-gemcitabine- paclitaxel Paclitaxel + platinum agent Durvalumab Tremelimumab Avelumab Bevacizumab Ramucirumab Cabazitaxel
Comparators	Placebo Any intervention of interest Any treatment that facilitates an indirect comparison Best supportive care
Outcomes	Overall survival (OS) Progression-free survival (PFS) or time to tumor progression (TTP) Objective response rate (ORR)

Criteria	Description
	Complete response (CR) Partial response (PR) Duration of response (DoR) Treatment-related adverse event (AEs)**: Rates of overall Grade 3 or 4 AEs Rates of specific Grade 3 or 4 AEs including: Neutropenia Anemia Thrombocytopenia Febrile Neutropenia Asthenia (Fatigue) Nausea Vomiting Diarrhea Pruritis Pneumonitis Lung infiltration ALT increase Hepatitis Discontinuation/withdrawals due to AE Health-related quality of life (HRQoL)
Study design	RCTs Non-randomized prospective controlled clinical studies or single arm trials
Other	English language Published in 2000 or later

\*Gemcitabine was added as intervention of interest after original protocol was finalized; \*Note: Studies were selected based on the efficacy outcomes of interest rather than the safety outcomes; however, safety outcomes were extracted from the identified trials.

Relevant studies were identified by searching MEDLINE (including MEDLINE in Process), EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid in **Appendix B**. In addition to the database searches, we also performed manual searches on clinicaltrials.gov of the US National Institute of Health (NIH) registry based on the interventions of interest to identify relevant completed phase II, III, and IV clinical trials with reported results. Relevant conference abstracts were identified from hand-search of the following conferences: American Society of Clinical Oncology (ASCO; 2014, 2015, 2016, 2017), ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (2017), American Urological Association (AUA; 2014, 2015, 2016), European Society for Medical Oncology (ESMO; 2014, 2015, 2016), and European Association of Urology (EAU; 2014, 2015, 2016). The original search was performed in May 2016, which was updated in May 2017.

Two reviewers, working independently, reviewed all abstracts and proceedings identified by the search according to the selection criteria, except for outcome criteria, which was only applied during the screening of full-text publications. All studies identified as eligible during abstract screening were then screened at a full-text stage by the same two reviewers. The full-text studies identified at this stage were included for the data extraction. Following reconciliation between the two investigators, a third reviewer was included to reach consensus for any remaining discrepancies. Articles deemed eligible were included in the SLR and

if related to one another, were mapped as primary and companion publications. If there were multiple publications for a single trial, only those publications providing the most recent data or any other relevant data for the analyses were selected for inclusion. The process of study identification and selection was summarized with a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram:

Two reviewers, working independently, extracted data on study characteristics, interventions, patient characteristics, and outcomes for the final list of included studies. Following reconciliation between the two reviewers, a third reviewer was included to reach consensus for any remaining discrepancies. Data was stored and managed in a Microsoft Excel workbook. Details were extracted regarding the characteristics of the studies, interventions, patients, and outcomes and related measures of uncertainty.

For all studies, we assessed the validity of individual trials using the risk of bias instrument, endorsed by the Cochrane Collaboration.<sup>76</sup> This instrument was used to evaluate six domains: sequence generation; allocation concealment; blinding of participants, personnel and outcome assessors; incomplete outcome data; selective outcome reporting; and other sources of bias. The risk of bias instrument can be used to assign summary assessments of within-study bias: low risk of bias (low risk of bias for all key domains), unclear risk of bias (unclear risk of bias for one or more key domains), or high-risk of bias (high-risk of bias for one or more key domains). Although this tool is designed for RCTs, it can be applied for single-arm studies and allows for a straightforward comparison regarding the risk of bias for both study designs. Any disagreements between reviewers were resolved by discussion with a third reviewer.

## Results

A PRISMA flow diagram of the study-selection procedure is presented in **Figure 1** for the original search (May 2016) and in **Figure 2** for the updated search (May 2017). In the original search (May 2016) a total of 46 publications related to 37 clinical trials were included. Of these, 4 were identified through a head search and 14 were identified through conference searches. It should be noted that a publication on gemcitabine monotherapy identified in the original search was requested to be added by BMS after completion of the initial search because this intervention was only identified as being of interest after the protocol was developed.<sup>49</sup> Gemcitabine monotherapy was not included as an explicit search term; however, gemcitabine terms were included in the search in combination with other interventions and it was included in the updated search. The updated search (May 2017) identified 23 relevant publications related to 8 clinical trials. Overall, a total of 69 publications relating to 45 trials were identified in the original and updated search.

An overview of the studies is presented in the body of the report (see section **1.1 Evidence base**). **Table 6** summarizes the alternative interventions of interest identified in the SLR and specifies any assumptions regarding pooling alternative doses for the analysis, as well as any interventions excluded. Two trials identified in the systematic literature review evaluated vinflunine in maintenance context. Therefore, these

were not included in the analysis, which focused on the second and subsequent lines following treatment failure. Also, Lee et al. 2012<sup>112</sup> assessed Genexol-PM, a new formulation of paclitaxel, which was not included in the analysis as this treatment was considered different from other paclitaxel regimens and was not of interest. Phase II or III clinical trials were not identified for carboplatin-gemcitabine, cisplatin-methotrexate-vinblastine, carboplatin-gemcitabine-paclitaxel, tremelimumab, avelumab, bevacizumab, or ramucirumab.

The Cochrane risk of bias assessment is summarized in **Table 7**. RCTs were generally low risk, whereas non-randomized, single-arm trials were generally considered high risk, reflecting the relative weight of effective blinding and randomization in the Cochrane tool. Most studies were generally low risk in terms of attrition bias.

**Table 6: Regimens identified with the systematic literature review and of potential interest to be included in the evidence synthesis/indirect comparison**

Interventions	Include in analysis (Yes/No)	Grouping		Rationale
		Eligible (Yes/No)	Group	
Nivolumab (3 mg/kg)	Yes			NA
Pembrolizumab (200 mg IV Q3W)	Yes			NA
Atezolizumab (1200 mg Q3W)	Yes			NA
Vinflunine (280-320) mg/m <sup>2</sup> + Best Supportive Care	Yes	Yes	Vinflunine +BSC	Assumed comparable
Vinflunine (280-320) mg/m <sup>2</sup> D1	Yes	Yes		
Vinflunine (280-320) mg/m <sup>2</sup> maintenance	No			Different clinical context
Vinflunine (250-320) mg/m <sup>2</sup> maintenance	No			
Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) (either weekly or 3 week cycles)	Yes			NA
Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Ramucirumab (10 mg/kg)	No			Not included in protocol as treatments of interest
Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Icrucumab (12 mg/kg)	No			
Paclitaxel (80 mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA
Paclitaxel (nab) (260 mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA
Paclitaxel (Genexol-PM) (240 mg/m <sup>2</sup> )	No			Not considered comparable to pool with paclitaxel and not explicitly listed treatment interest in protocol
Paclitaxel (175mg/m <sup>2</sup> ) + cisplatin (60mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA

Interventions	Include in analysis (Yes/No)	Grouping		Rationale
		Eligible (Yes/No)	Group	
Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA
Carboplatin-Gemcitabine				(No data)
Carboplatin (AUC 2), Paclitaxel (80 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes	Carboplatin + Paclitaxel	Assumed comparable
Carboplatin (AUC 5), Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Carboplatin (AUC 5), Paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes	Gemcitabine + Paclitaxel	Assumed comparable
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (180 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (110 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (120 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (2500-3000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (150 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (150 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (3000 mg/m <sup>2</sup> ), Paclitaxel (150 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), Cisplatin (35 mg/m <sup>2</sup> )	Yes			
Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA
Cisplatin-Methotrexate-Vinblastine				(no data)
MVAC [Methotrexate (30mg/m <sup>2</sup> ), Vinblastine (3mg/m <sup>2</sup> ), Doxorubicin (30mg/m <sup>2</sup> ), Cisplatin (70mg/m <sup>2</sup> )	Yes			NA
Carboplatin-Gemcitabine-Paclitaxel				(no data)
Paclitaxel + Platinum agent				(no data)
Durvalumab (10 mg/kg)	Yes			NA
Tremelimumab				(no data)
Avelumab				(no data)
Bevacizumab				(no data)
Ramucirumab				(no data)
Cabazitaxel (20-25 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes	Cabazitaxel (20-25mg)	Assumed comparable
Cabazitaxel (25 mg/m <sup>2</sup> )	Yes	Yes		
Best supportive care	Yes			NA
Investigators choice: paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> ; docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ; vinflunine 320 mg/m <sup>2</sup>	Yes			NA

**Table 7: Cochrane risk of bias assessment for phase II and III clinical trials included in network meta-analysis**

Author	Selection Bias Sequence Generation	Selection Bias Allocation Concealment	Performance bias Blinding	Detection bias	Attrition Bias Incomplete Outcomes Data	Reporting Bias Selective Outcome Reporting	Other Bias
<b>RCTs</b>							
Albers 2011 <sup>77</sup>	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	High risk
Bellmunt 2009 <sup>26,32</sup>	Unclear risk	Unclear risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Bellmunt 2015 (MAJA) <sup>78,82</sup>	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Bellmunt 2017 (KEYNOTE-045) <sup>8</sup>	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Bellmunt et al 2017 <sup>13</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
Bellmunt 2017 (SECAMN) <sup>33</sup>	Low risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
Choueiri 2012 <sup>35</sup>	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	High risk
Choueiri 2017 (Borealis-2) <sup>37</sup>	Low risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	Unclear risk
de Wit 2015 <sup>83</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Fechner 2006 <sup>84</sup>	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	High risk
Lee 2012 <sup>85</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Petrylak 2016 <sup>38,86</sup>	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Jones 2017 (PLUTO) <sup>26,27</sup>	Low risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Powles 2017 (Mvigor211) <sup>22</sup>	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk	High risk	Unclear
Sharma 2016 (CheckMate 032) <sup>56</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Low	Low	High
Sharma 2017 (CheckMate 275) <sup>78</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Taku 2016 <sup>61</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk	
<b>Single-arm</b>							
Akaza 2007 <sup>49</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Arija 2015 <sup>87,88</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Culine 2006 <sup>90</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
Galsky 2007 <sup>91</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Gondo 2011 <sup>92</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Han 2008 <sup>93</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk



Author	Selection Bias: Sequence Generation	Selection Bias: Allocation Concealment	Performance Bias: Blinding	Detection Bias	Attrition Bias: Incomplete Outcomes Data	Reporting Bias: Selective Outcome Reporting	Other Bias
Hoffman-Censits 2014 <sup>94</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Ikeda 2011 <sup>95</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Joly 2009 <sup>96</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Kanaï 2008 <sup>97</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Kaufman 2004 <sup>98</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	High risk
Kim 2016 <sup>99</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Ko 2013 <sup>96</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Kouno 2007 <sup>100</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Massard 2016 <sup>2324</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Matsumoto 2007 <sup>101</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
Peer 2015 <sup>102</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Rosenberg 2015 (Mvigor 210) <sup>1421</sup>	High risk	High risk	High risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
Soga 2007 <sup>103</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Srinivas 2005 <sup>104</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Stemberg 2001 <sup>105</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
Suyama 2009 <sup>106</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Sweeney 2006 <sup>107</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	High risk
Takahashi 2006 <sup>108</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear risk	High risk
Uhm 2007 <sup>109</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Vaishampayan 2005 <sup>110</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Vaughn 2009 <sup>95</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
Vaughn 2002 <sup>111</sup>	High risk	High risk	High risk	High risk	Low risk	Unclear risk	High risk

\*Note: 'Other bias' includes risk of bias due to sponsorship of clinical trial by industry

## Discussion

The main limitation of this SLR is the small number of RCTs identified. Most of the included trials were non-randomized single-arm studies, and evidence from these studies are generally considered to be ranked lower than evidence from RCTs and SLRs and meta-analyses of RCTs.<sup>113</sup> In the absence of randomization, it is not possible to disentangle the treatment effects from the study effects; therefore, relying on single-arm evidence may introduce significant risk of bias when used as foundation for estimating relative treatment effects.

Gemcitabine monotherapy was not included in the SLR protocol as a treatment of interest. However, it was identified as a comparator of interest following the development of the SLR protocol. One trial was identified

based on the search performed. There is a small risk other trials evaluating gemcitabine monotherapy were not identified because explicit terms for this therapy were not included in the search (i.e. combination terms only). Nonetheless, a comparison to other reviews suggest this is the only published trial for this intervention after the year 2000.

It should be noted that the search strategy and selection was restricted to clinical trials in the year 2000 or after given the timing of PD-1 discovery (Freeman 2000<sup>114</sup>). This represented a limitation in terms of identifying clinical trials for alternative chemotherapies published before 2000, which included three single-arm clinical trials evaluating docetaxel (McCaffey 1997<sup>115</sup>), paclitaxel (Papamichael 1997<sup>116</sup>), and gemcitabine (Lorusso 1998<sup>117</sup>) that were not included in the current study. These clinical trials did not report KM curves for OS; consequently, including these trials would not affect the results.

Figure 1: Study selection flow diagram for original search (May 2016)

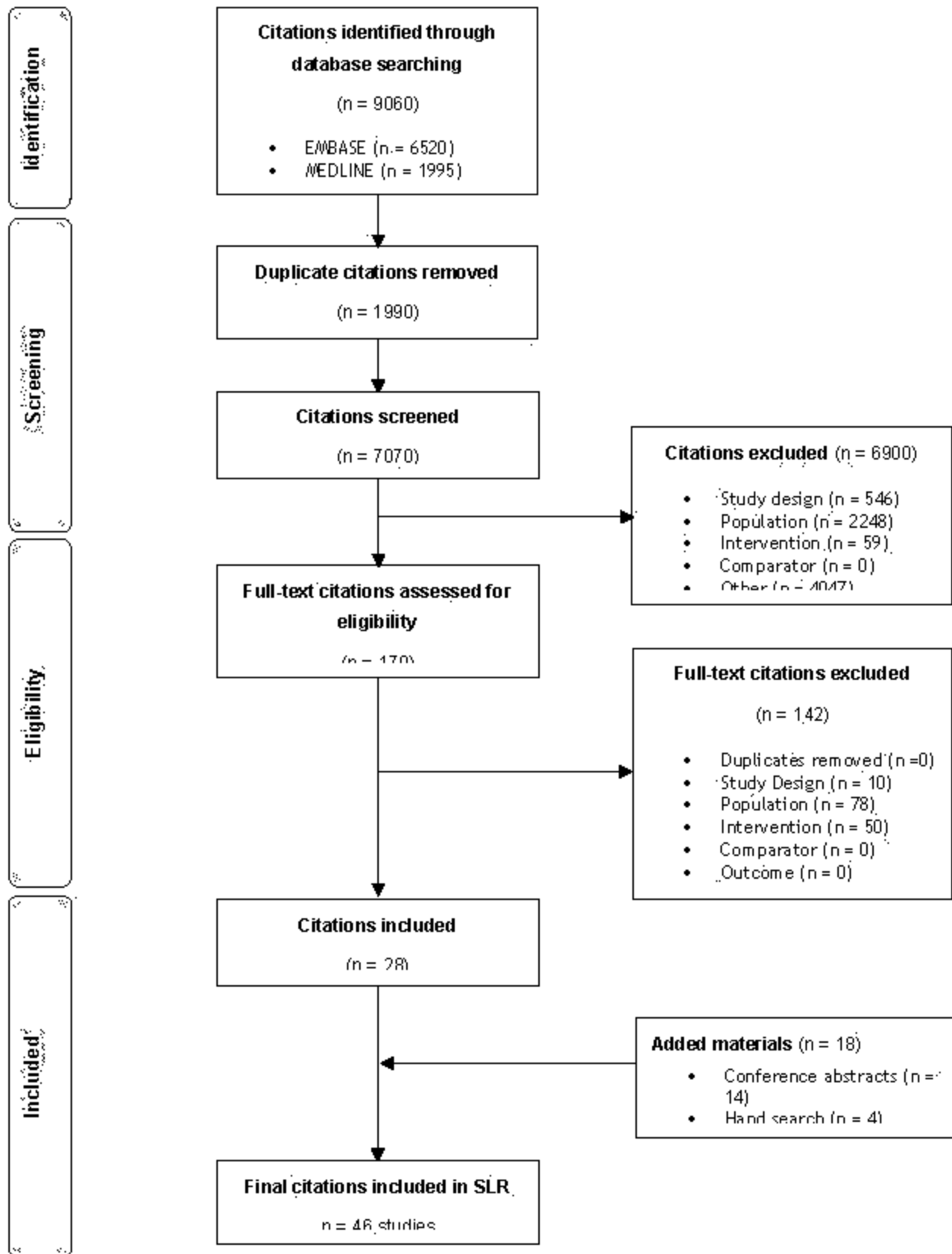
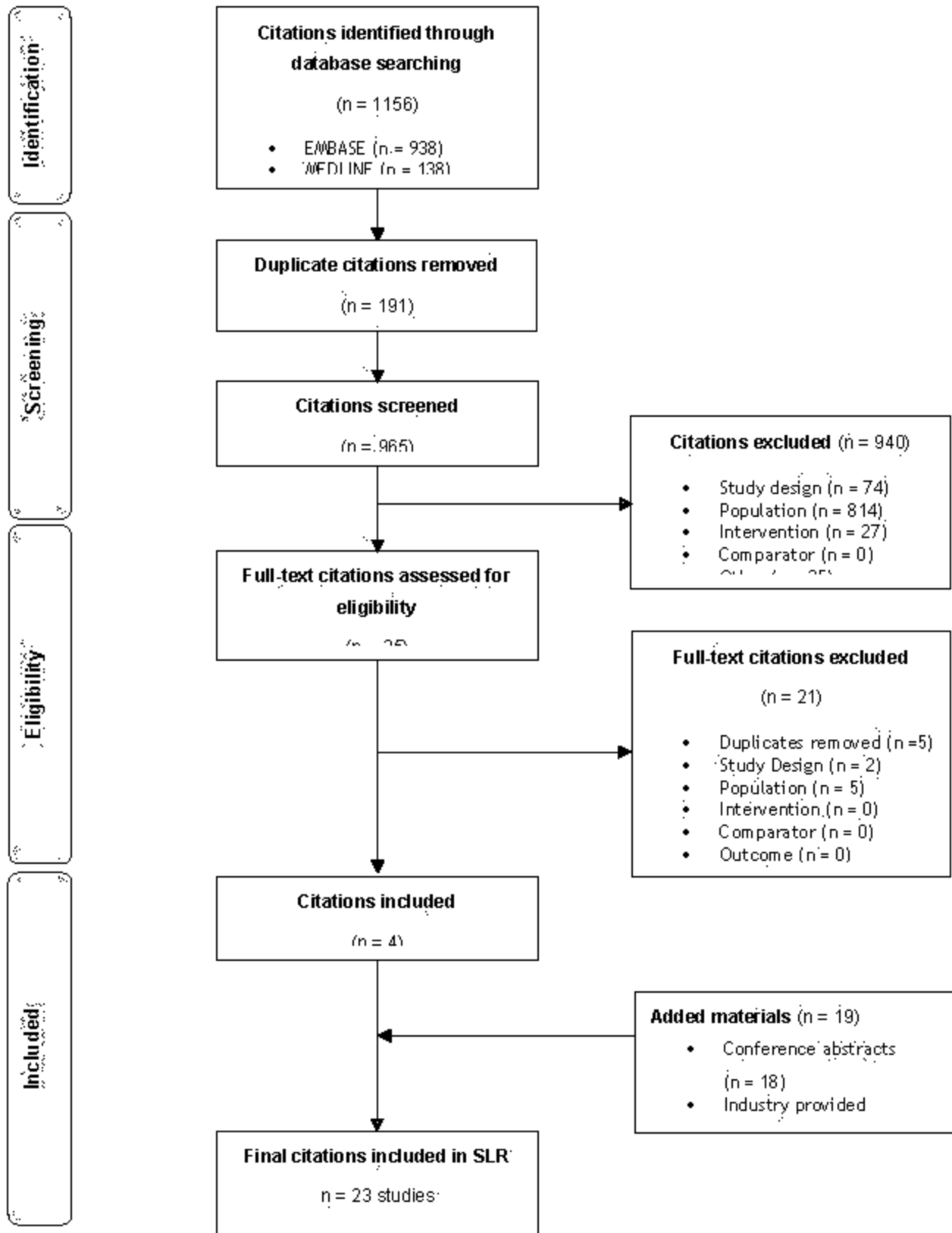


Figure 2: Study selection flow diagram for update search (May 2017)



## Search strategies

Table 8: Search strategy for EMBASE (May 2016)

Database: EMBASE (1974 to 2016; May 9)		
Date searched: May 9, 2016		
ID	Search Terms	Hits
1	exp Urogenital tract tumor/	649137
2	((((kidney.or renal) adj3 pelvi* adj3 tumo?r*) or (pyelum adj3 tumo?r*)).ti,ab.	1091
3	((((kidney. or renal) adj3 pelvi* adj3 carcinoma*) or (pyelum adj3 carcinoma*)).ti,ab..	1225
4	((((urinary or urine) adj3 bladder adj3 (cancer* or carcinoma*)) or (vesical adj3 cancer*)).ti,ab.	6253
5	((urogenital or genitourinary or vesical or bladder) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	57522
6	((urothelial or urothelium) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r*)).ti,ab.	13437
7	(bladder adj3 adenocarcinoma*).ti,ab.	628
8	exp Transitional cell carcinoma/	20009
9	(transitional adj2 cell* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	12007
10	((bladder or urogenital or genitourinary or vesical or urothelial or urothelium or pyelum) adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	2510
11	((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	59
12	or/1-11	661254
13	exp Nivolumab/	1705
14	(Nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538 or BMS-936558 or BMS936558 or BMS 936558 or MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106 or L01XC17).ti,ab.	709
15	exp Pembrolizumab/	1187
16	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18).ti,ab.	522
17	(Atezolizumab or MPDL3280A or MPDL-3280A).ti,ab..	104
18	exp Vinflunine/	652
19	(Vinflunine or Javelor or L01 CA05 or vinflunine ditartrate or VFL).ti,ab.	425
20	exp Docetaxel/	42491

Database: EMBASE (1974 to 2016 May 9)

Date Searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
21	(Docetaxel or Taxotere or Docefrez or Docecad or NSC-628503 or NSC628503 or NSC 628503 or RP-56976 or RP56976 or RP 56976 or taxotere metro or L01CD02 or daxotel or lit 976 or lit976 or oncodocel or taxoter or textot).ti,ab.	19598
22	exp Paclitaxel/	79102
23	(Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epi-taxol or Anzatax or nsc 125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi 007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinium or intaxel or "mbt 0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol).ti,ab.	40578
24	exp Pemetrexed/	8889
25	(Pemetrexed or Alimta or LY231514 or "ly 231 514" or "ly-231 514" or "ly231514" or LY 231514 or L01BA04 or alimta).ti,ab.	4534
26	exp Carboplatin/ and exp Paclitaxel/	23840
27	"taxol/carbo".ti,ab.	2
28	exp Gemcitabine/ and exp Paclitaxel/	14094
29	exp Gemcitabine/ and exp Cisplatin/	18185
30	(GemCis or GemCisplat).ti,ab.	30
31	exp Gemcitabine/ and exp Carboplatin/	11642
32	exp Cisplatin/ and exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/	5682
33	exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/ and exp Doxorubicin/ and exp Cisplatin/	4707
34	(MVAC or methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin).ti,ab.	485
35	exp Carboplatin/ and exp Gemcitabine/ and exp Paclitaxel/	8273
36	exp Durvalumab/	223
37	(durvalumab or medi 4736 or medi4736 or medi-4736).ti,ab.	80
38	(tremelimumab or Ticilimumab or CP-675,206).ti,ab.	216
39	(Avelumab or UNII-KXG2PJ5511 or MSB-0010718C).ti,ab.	30
40	exp Bevacizumab/	40055
41	(Bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704865 or nsc704865 or L01XC07 or anti-VEGF humanized monoclonal antibody or anti-VEGF monoclonal	19702

Database: EMBASE (1974 to 2016 May 9)

Date searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
	antibody or anti-VEGF rhuMAb or recombinant humanized anti-VEGF monoclonal antibody or rhuMAb-VEGF or rhuMab-VEGF).ti,ab.	
42	exp Ramucirumab/	830
43	(Ramucirumab or cyramza or imc 1121 b or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806 or L01XC21 or IMC-1121B or Monoclonal Antibody.HGS-ETR2).ti,ab.	367
44	(Cabazitaxel or Jevtana or XRP6258 or XRP-6258 or L01CD04 or RPR-116258A).ti,ab.	948
45	or/13-44	157807
46	Clinical trial/	861880
47	Randomized controlled trial/	403169
48	Randomization/	70303
49	Single blind procedure/	22055
50	Double blind procedure/	130657
51	Crossover procedure/	46997
52	Placebo/	287034
53	Randomized controlled trial\$.tw.	134995
54	Rct.tw.	20187
55	Random allocation.tw..	1560
56	Randomly allocated.tw.	24817
57	Allocated randomly.tw.	2124
58	(allocated adj2 random).tw.	834
59	Single blind\$.tw.	17557
60	Double blind\$.tw.	167897
61	((treble or triple) adj blind\$.tw.	571
62	Placebo\$.tw.	237374
63	Prospective study/	332580
64	exp controlled clinical trial/	543983
65	trial.ab,ti.	584783
66	clinical study/ or *clinical article/ or *clinical trial/ or **clinical trial (topic)/ or *intervention study/ or *longitudinal study/ or *major clinical study/ or *prospective study/	158609
67	or/46-66	1941353

Database: EMBASE (1974 to 2016 May 9)

Date Searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
68	Case study/	37737
69	Case report.tw.	314307
70	Abstract report/ or letter/	977327
71	or/68-70	1322382
72	67 not 71	1890839
73	letter.pt.	936737
74	editorial.pt.	507807
75	exp retrospective studies/	463018
76	cohort studies/	154582
77	cohort analysis/	241319
78	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab.	122754
79	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or cohort or data or review)).ti,ab.	476395
80	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence or posters or News or Newspaper article or meeting abstracts or lectures or interview or historical article or handbooks or guidelines or guidebooks or essays or editorial or database or comment or clinical conference or catalogs) not "randomized controlled trial").pt.	3603339
81	exp Meta Analysis/	108413
82	(meta adj (analy\$ or metaanalys\$)).tw.	116796
83	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	99019
84	(cochrane or embase or psychlit or psychlit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or science citation index or "bids" or reference lists or bibliograph\$ or hand-search\$ or manual search\$ or relevant journals or data extraction).ab.	110846
85	review.pt.	2158795
86	animal/	1765364
87	human/	17010127
88	86 not (86 and 87)	1324670
89	or/73-85,88	5881648
90	(12 and 45 and 72) not 89	7536
91	limit 90 to yr="2000-Current"	6849
92	limit 91 to english language	6520



**Table 9: Search strategy for MEDLINE (May 2016)**

Database: Ovid MEDLINE(R), In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)		
Date searched: May 9, 2016		
ID	Search Terms	Hits
1	exp Urogenital neoplasms/	438689
2	((((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 tumor?) or (pyelum adj3 tumor?)).ti,ab.	801
3	((((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 carcinoma*) or (pyelum adj3 carcinoma*)).ti,ab.	1016
4	((((urinary or urine) adj3 bladder adj3 (cancer* or carcinoma*)) or (vesical adj3 cancer*)).ti,ab.	5012
5	((urogenital or genitourinary or vesical or bladder) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm*)).ti,ab.	43608
6	((urothelial or urothelium) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor?)).ti,ab.	8791
7	(bladder adj3 adenocarcinoma*).ti,ab.	511
8	exp Carcinoma, transitional cell/	16807
9	(transitional adj2 cell* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor?* or neoplasm*)).ti,ab.	10073
10	((bladder or urogenital or genitourinary or vesical or urothelial or urothelium or pyelum) adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	1741
11	((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	56
12	or/1-11	449934
13	(Nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538 or BMS-936558 or BMS936558 or BMS 936558 or MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106 or L01XC17).ti,ab.	317
14	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK3475 or L01XC18).ti,ab.	217
15	(Atezolizumab or MPDL3280A or MPDL-3280A).ti,ab.	44
16	(Vinflunine or Jaylor or L01CA05 or vinflunine ditartrate or VFL).ti,ab.	290
17	(Docetaxel or Taxotere or Docefrez or Docecad or NSC-628503 or NSC628503 or NSC 628503 or RP-56976 or RP56976 or RP 56976 or taxotere metro or L01CD02 or daxotel or lit 976 or lit976 or oncodocel or taxoter or textot).ti,ab.	11078
18	exp Paclitaxel/	21689
19	exp Albumin-bound paclitaxel/	139
20	(Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epi-taxol or Anzatax or nsc 125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi 007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or	26695

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
	"mbt 0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol).ti,ab.	
21	exp Pemetrexed/	1475
22	(Pemetrexed or Alimta or LY231514 or "ly231,514" or "ly-231,514" or "ly231514" or LY 231514 or L01BA04 or alimta).ti,ab.	2161
23	exp Carboplatin/ and (exp Paclitaxel/ or exp Albumin-bound paclitaxel/)	3059
24	"taxol/carbo".ti,ab.	0
25	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epitaxol or Anzatax or nsc.125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi 007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or "mbt 0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol)).ti,ab.	1715
26	exp cisplatin/ and (Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab.	1792
27	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Cisplatin* or GemCit or cisplatinum or platinol or Platinol-AQ or Platamin or Neoplatin or Cismaplat or CDDP or Biocisplatinum or dichlorodiammineplatinum or nsc-119875 or platidiam or platino or platinum diamminodichloride or cis diamminedichloroplatinum or cis-diamminedichloroplatinum or cis platinum or cis-platinum or LD1XA01 or Aбиplatin or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj3 (platinum or platino?s or diamine or diaminechloroplatinum)) or cisplatin-ebewe or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or docistin or elvecis or kemoplat or lederplatin or lipoplatin or mpi 5010 or mp5010 or neoplatin or niyaplat or nk.801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platiblastin or platidiam or platimine or platinex or platinil or platinoxan or (platinum adj3 (diamine or diamminodichloride or diamminedichloride)) or platiran or platistil or platistin or platosin or randa or romcis or sicutem or "spi 077" or tecnoplatin)).ti,ab.	3042
28	(GemCis or GemCisplat).ti,ab.	12

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
29	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Carboplatin or paraplatin or cbdca or carboplat or ercar jm-8 or jm8 or nsc-241240)).ti,ab.	1154
30	exp Cisplatin/ and exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/	698
31	exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/ and exp Doxorubicin/ and exp Cisplatin/	579
32	(MVAC or methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin).ti,ab.	293
33	exp Carboplatin/ and exp paclitaxel/ and (Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab..	248
34	(durvalumab or medi 4736 or medi4736 or medi-4736).ti,ab..	18
35	(tremelimumab or Ticilimumab or CP-675,206).ti,ab.	109
36	(Avelumab or UNII-KXG2PJ551I or MSB-0010718C).ti,ab.	2
37	exp Bevacizumab/	8136
38	(Bevacizumab or a1uzan or avastin or nsc 704865 or nsc704865 or L01XC07 or anti-VEGF humanized monoclonal antibody or anti-VEGF monoclonal antibody or anti-VEGF rhuMAb or recombinant humanized anti-VEGF monoclonal antibody or rhuMAb VEGF or rhuMab-VEGF).ti,ab.	10946
39	(Ramucirumab or cyramza or imc 1121 b or imc 1121b or imc1121 b or imc1121 b or ly 3009806 or ly3009806 or L01XC21 or IMC-1121B or Monoclonal Antibody HGS-ETR2).ti,ab.	191
40	(Cabazitaxel or Jevtana or XRP6258 or XRP-6258 or L01CD04 or RPR-116258A).ti,ab.	443
41	or/13-40	55816
42	Randomized Controlled Trials as Topic/	103413
43	randomized controlled trial/	416148
44	Random Allocation/	86763
45	Double Blind Method/	135385
46	Single Blind Method/	21820
47	clinical trial/	500030
48	clinical trial, phase i.pt.	16100
49	clinical trial, phase ii.pt.	26002
50	clinical trial, phase iii.pt.	11138
51	clinical trial, phase iv.pt.	1168
52	controlled clinical trial.pt.	90686

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; Ovid MEDLINE(R) Daily; and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
53	randomized controlled trial.pt.	416148
54	multicenter study.pt.	201308
55	clinical trial.pt.	500030
56	exp Clinical Trials as topic/	292292
57	exp Controlled Clinical Trial/	502099
58	or/42-57	1126191
59	(clinical adj trial\$.tw.	256017
60	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) .adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	141583
61	PLACEBOS/	33270
62	placebo\$.tw.	175424
63	randomly.allocated.tw.	20204
64	(allocated adj2 random\$).tw.	22979
65	or/59-64	479557
66	trial.ab.ti..	422887
67	clinical study/ or *clinical article/ or *clinical trial/ or *"clinical trial (topic)"/ or *intervention study/ or *longitudinal study/ or *major clinical study/ or *prospective study/	3969
68	66_or 67	426592
69	58_or 65_or 68	1422742
70	_case report.tw.	233688
71	letter/	914986
72	historical article/	330394
73	Editorial/	401811
74	or/70-73	1858281
75	69 not 74	1372536
76	letter.pt.	914986
77	editorial.pt:	401811
78	exp retrospective studies/	578907
79	cohort studies/	194892
80	cohort analysis/	194892
81	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab.	82007
82	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or cohort or data or review)).ti,ab.	307269

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 9, 2016

ID	Search Terms	Hits
83	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence or posters or News or Newspaper-article or meeting abstracts or lectures or interview or historical article or handbooks or guidelines or guidebooks or essays or editorial or database or comment or clinical conference or catalogs) not "randomized controlled trial").pt.	4113100
84	Meta-Analysis as Topic/	14867
85	meta analy\$.tw.	89927
86	metaanaly\$.tw.	1605
87	Meta-Analysis/	65536
88	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	79853
89	exp Review Literature as Topic/	8601
90	(cochrane or embase or psychlit or psychlit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or science citation index or "bid's" or reference lists or bibliograph\$ or hand-search\$ or manual search\$ or relevant journals or data extraction).ab..	90001
91	review.pt.	2110213
92	animal/	5858294
93	human/	15925222
94	92 not (92 and 93)	4208172
95	or/76-91,94	8972604
96	(12 and 41 and 75) not 95	2508
97	limit 96 to yr="2000-Current"	2090
98	limit 97 to english language	1995

**Table 10: Search strategy for EMBASE (May 2017)**

Database: EMBASE (1974 to 2017 May 23)		
Date searched: May 23 2017		
ID	Search Terms	Hits
1	exp Urogenital tract tumor/	688485
2	(((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 tumo?r*) or (pyelum adj3 tumo?r*)).ti,ab.	1108
3	(((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 carcinoma*) or (pyelum adj3 carcinoma*)).ti,ab.	1260
4	(((urinary or urine) adj3 bladder adj3 (cancer* or carcinoma*)) or (vesical adj3 cancer*)).ti,ab.	6431
5	((urogenital or genitourinary or vesical or bladder) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	60575
6	((urothelial or urothelium) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r*)).ti,ab.	15205
7	(bladder adj3 adenocarcinoma*).ti,ab.	669
8	exp Transitional cell carcinoma/	21758
9	(transitional adj2 cell* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	12238
10	((bladder or urogenital or genitourinary or vesical or urothelial or urothelium or pyelum) adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab..	2830
11	(((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	61
12	or/1-11	696660
13	exp Nivolumab/	3898
14	(Nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538 or BMS-936558 or BMS936558 or BMS 936558 or MDX-1106 or MDX1106 or MDX.1106 or LD1XC17).ti,ab.	1849
15	exp Pembrolizumab/	3107
16	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or LD1XC18).ti,ab.	1413
17	(Atezolizumab or MPDL3280A or MPDL-3280A).ti,ab.	281
18	exp Vinflunine/	720
19	(Vinflunine or Jaylor or LD1CA05 or vinflunine ditartrate or VFL).ti,ab.	468
20	exp Docetaxel/	46652
21	(Docetaxel or Taxotere or Docefrez or Docecaid or NSC-628503 or NSC628503 or NSC. 628503 or RP-56976 or RP56976 or RP 56976 or taxoltere metro or LD1CD02 or daxotel or lit 976 or lit976 or oncodocel or taxoter or textot).ti,ab.	2144
22	exp Paclitaxel/	85809

Database: EMBASE (1974 to 2017 May 23)

Date Searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
23	(Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epi-taxol or Anzatax or nsc 125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi 007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or inffinium or iintaxel or "mbt 0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol).ti,ab.	43920
24	exp Pemetrexed/	10025
25	(Pemetrexed or Alimta or LY231514 or "ly 231 514" or "ly-231,514" or "ly231514" or LY 231514 or L01BA04 or alimta).ti,ab.	4998
26	exp Gemcitabine/	44572
27	(Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab..	21366
28	exp Carboplatin/ and exp Paclitaxel/	25810
29	"taxol/carbo":ti,ab.	2
30	exp Gemcitabine/ and exp Paclitaxel/	15293
31	exp Gemcitabine/ and exp Cisplatin/	19609
32	(GemCis or GemCisplat).ti,ab.	35
33	exp Gemcitabine/ and exp Carboplatin/	12438
34	exp Cisplatin/ and exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/	5820
35	exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/ and exp Doxorubicin/ and exp Cisplatin/	4830
36	(MVAC or methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin).ti,ab.	517
37	exp Carboplatin/ and exp Gemcitabine/ and exp Paclitaxel/	8757
38	exp Durvalumab/	603
39	(durvalumab or medi 4736 or medi4736 or medi-4736).ti,ab.	168
40	(tremelimumab or Ticilimumab or CP-675,206).ti,ab..	267
41	(Avelumab or UNII-KXG2PJ551I or MSB-0010718C).ti,ab.	95
42	exp Bevacizumab/	44977
43	(Bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704865 or nsc704865 or L01XC07 or anti-VEGF humanized monoclonal antibody or anti-VEGF monoclonal antibody or anti-VEGF rhuMab or recombinant humanized anti-VEGF monoclonal antibody or rhuMab-VEGF or rhuMab-VEGF).ti,ab.	22288
44	exp Ramucirumab/	1252

Database: EMBASE (1974 to 2017 May 23)

Date Searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
45	(Ramucirumab or cyramza or imc:1121 b or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806 or L01XC21 or IMC-1121B or Monoclonal Antibody HGS-ETR2).ti,ab.	540
46	(Cabazitaxel or Jevtana or XRP6258 or XRP-6258 or L01CD04 or RPR-116258A).ti,ab.	1141
47	or/13-46	191318
48	Clinical trial/	924081
49	Randomized controlled trial/	449643
50	Randomization/	73579
51	Single blind procedure/	26862
52	Double blind procedure/	138334
53	Crossover procedure/	51245
54	Placebo/	305750
55	Randomized-controlled trial\$.tw.	157525
56	Rct.tw.	24040
57	Random allocation.tw.	1678
58	Randomly allocated.tw.	27393
59	Allocated randomly.tw.	2244
60	(allocated adj2 random).tw.	864
61	Single blind\$.tw.	19297
62	Double blind\$.tw..	177930
63	((treble or triple) adj blind\$).tw.	695
64	Placebo\$.tw.	254159
65	Prospective study/	376513
66	exp controlled clinical trial/	609659
67	trial.ab,ti.	644547
68	clinical study/ or *clinical article/ or *clinical trial/ or *clinical trial (topic)/ or *intervention study/ or *longitudinal study/ or *major clinical study/ or *prospective study/	19135
69	or/48-68	2145996
70	Case study/	47248
71	Case report.tw.	337075
72	Abstract report/ or letter/	1015629



Database: EMBASE (1974 to 2017 May 23)

Date searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
73	or/70-72	1392157
74	69 not 73	2090826
75	letter.pt.	970879
76	editorial.pt.	532866
77	exp retrospective studies/	533889
78	cohort studies/	177379
79	cohort analysis/	292655
80	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab.	146344
81	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or cohort or data or review)).ti,ab:	550150
82	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence or posters or News or Newspaper article or meeting abstracts or lectures or interview or historical article or handbooks or guidelines or guidebooks or essays or editorial or database or comment or clinical conference or catalogs) not "randomized controlled trial").pt.	3752468
83	exp Meta Analysis/	126347
84	(meta adj (analy\$ or metaanalys\$)).tw..	140957
85	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw..	123252
86	(cochrane or embase or psychlit or psychlit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or science citation index or "bids" or reference lists or bibliograph\$ or hand-search\$ or manual search\$ or relevant journals or data extraction).ab.	134175
87	review.pt.	2248723
88	animal/	1777750
89	human/	18219186
90	88 not (88 and 89)	1353061
91	or/75-87,90	6224018
92	74 not 91	1565877
93	12 and 47 and 92	8738
94	limit 93 to yr="2016-Current"	950
95	limit 94 to english language	938

Table 11: Search strategy for MEDLINE (May 2017)

Database: Ovid MEDLINE(R), In Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)		
Date searched: May 23 2017		
ID	Search Terms	Hits
1	exp Urogenital neoplasms/	464079
2	((((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 tumo?r*) or (pyelum adj3 tumo?r*)).ti,ab.	833
3	((((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 carcinoma*) or (pyelum adj3 carcinoma*)).ti,ab.	1053
4	((((urinary or urine) adj3 bladder adj3 (cancer* or carcinoma*)) or (vesical adj3 cancer*)).ti,ab.	5297
5	((urogenital or genitourinary or vesical or bladder) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	46995
6	((urothelial or urothelium) adj3 (cancer* or carcinoma* or tumo?r*)).ti,ab.	10138
7	(bladder adj3 adenocarcinoma*).ti,ab..	555
8	exp Carcinoma, transitional cell/	17427
9	(transitional adj2 cell* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumo?r* or neoplasm*)).ti,ab.	10355
10	((bladder or urogenital or genitourinary or vesical or urothelial or urothelium or pyelum) adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab.	2042
11	((kidney or renal) adj3 pelvi* adj3 (metastasis or metastatic*)).ti,ab..	59
12	or/1-11	477499
13	(Nivolumab or Opdivo or ONO-4538 or ONO4538 or ONO 4538 or BMS-936558 or BMS936558 or BMS 936558 or MDX-1106 or MDX1106 or MDX 1106 or L01XC17).ti,ab.	1042
14	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or MK 3475 or L01XC18).ti,ab.	692
15	(Atezolizumab or MPDL3280A or MPDL-3280A).ti,ab.	153
16	(Vinflunine or Javlor or L01CA05 or vinflunine ditartrate or VFL).ti,ab.	330
17	(Docetaxel or Taxotere or Docefrez or Docecad or NSC-628503 or NSC628503 or NSC 628503 or RP-56976 or RP56976 or RP.56976 or taxoltere metro or L01CD02 or daxotel or lit 976 or lit976 or oncodocel or taxoter or textot).ti,ab.	13356
18	exp Paclitaxel/	23693
19	exp Albumin-bound paclitaxel/	165
20	(Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epi-taxol or Anzatax or nsc 125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinium or intaxel	30498

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
	or "mbt0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol).ti,ab.	
21	exp Pemetrexed/	1702
22	(Pemetrexed or Alimta or LY231514 or "ly 231,514" or "ly-231,514" or "ly231514" or LY 231514 or L01BA04 or alimta).ti,ab..	2655
23	Gemcitabine/	0
24	(Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab.	13548
25	exp Carboplatin/ and (exp Paclitaxel/ or exp Albumin-bound paclitaxel/)	3393
26	"taxol/carbo".ti,ab.	0
27	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Paclitaxel or Abraxane or Taxol or Onxal or 7-epi-taxol or Anzatax or nsc 125973 or nsc-125973 or nsc125973 or onxol or paxene or praxel or L01CD01 or L01CD03 or "abi 007" or abi007 or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or "mbt 0206" or mbt0206 or medixel or mitotax or oncogel or pacitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxus or taxocris or taxus or taycovit or yewtaxan or abraxane or GemTaxol)).ti,ab.	2049
28	exp cisplatin/ and (Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab.	1967
29	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Cisplatin* or GemCit or cisplatinum or platinol or Platinol-AQ or Platamin or Neoplatin or Cismaplat or CDDP or Biocisplatinum or dichlorodiammineplatinum or nsc-119875 or platidiam or platino or platinum diamminodichloride or cis diamminedichloroplatinum or cis-diamminedichloroplatinum or cis platinum or cis-platinum or L01XA01 or Abiplatin or biocysplatinum or blastolem or briplatin or cddp ti or cis ddp or (cis adj3 (platinum or platino?s or diamine or diaminechloroplatinum)) or cisplatin-ebewe or cisplatyl or citoplatino or cytoplatin or cytosplat or docistin or elvecis or kemoplat or lederplatin or lipoplatin or mpi 5010 or mp5010 or neoplatin or niyaplat or nk 801 or noveldexis or nsc 119875 or platamine or platblastin or platidiam or platimine or platinex or platinil or platinoxan or (platinum adj3 (diamine or diamminodichloride or diamminedichloride))	3584

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
	or platiran or platistil or platistin or platosin or randa or romcis or sicatem or "spi 077" or tecnoplatin)).ti,ab.	
30	(GemCis or GemCisplat).ti,ab.	15
31	((Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite) and (Carboplatin or paraplatin or cbdca or carboplat or ercar:jm-8 or jm8 or nsc-241240)).ti,ab..	1373
32	exp Cisplatin/ and exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/	746
33	exp Methotrexate/ and exp Vinblastine/ and exp Doxorubicin/ and exp Cisplatin/	624
34	(MVAC or methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin).ti,ab.	331
35	exp Carboplatin/ and exp paclitaxel/ and (Gemcitabine or Gemzar or LY 188011 or LY-188011 or L01BC05 or difluorodeoxycytidine or gemcite).ti,ab.	271
36	(durvalumab or medi 4736 or medi4736 or medi-4736).ti,ab.	54
37	(tremelimumab or Ticitimumab or CP-675,206).ti,ab.	155
38	(Avelumab or UNII-KXG2PJ5511 or MSB-0010718C).ti,ab..	36
39	exp Bevacizumab/	9509
40	(Bevacizumab or altuzan or avastin or nsc 704865 or nsc704865 or L01XC07 or anti-VEGF humanized monoclonal antibody or anti-VEGF monoclonal antibody or anti-VEGF rhuMAb or recombinant humanized anti-VEGF monoclonal antibody or rhuMAb VEGF or rhuMab-VEGF).ti,ab.	13385
41	(Ramucirumab or cyramza or imc 1121 b or imc 1121b or imc1121 b or imc1121b or ly 3009806 or ly3009806 or L01XC21 or IMC-1121B or Monoclonal Antibody HGS-ETR2).ti,ab.	350
42	(Cabazitaxel or Jevtana or XRP6258 or XRP-6258 or L01CD04. or RPR-116258A).ti,ab.	599
43	or/13-42	73672
44	Randomized Controlled Trials as Topic/	113340
45	randomized controlled trial/	463048
46	Random Allocation/	92662
47	Double Blind Method/	147183
48	Single Blind Method/	24557
49	clinical trial/	521452
50	clinical trial, phase i.pt.	18725

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; Ovid MEDLINE(R) Daily  
 and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
51	clinical trial, phase ii.pt.	30112
52	clinical trial, phase iii.pt.	13764
53	clinical trial, phase iv.pt.	1473
54	controlled clinical trial.pt.	94075
55	randomized controlled trial.pt.	463048
56	multicenter study.pt.	227588
57	clinical trial.pt.	521452
58	exp Clinical Trials as topic/	313166
59	exp Controlled Clinical Trial/	552310
60	or/44-59	1229801
61	(clinical adj trial\$).tw.	299293
62	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	157421
63	placebos/	34941
64	placebo\$.tw.	195393
65	randomly allocated.tw.	23325
66	(allocated adj2 random\$).tw.	26339
67	or/61-66	545184
68	trial:ab,ti.	497658
69	clinical study/ or *clinical article/ or clinical trial/ or *clinical trial (topic)/ or *intervention study/ or *longitudinal study/ or *major clinical study/ or *prospective study/	4758
70	68 or 69	502060
71	60 or 67 or 70	1583429
72	case report.tw.	260657
73	letter/	971647
74	historical article/	347601
75	Editorial/	439791
76	or/72-75	1995134
77	71 not 76	1529620
78	letter.pt.	971647
79	editorial.pt.	439791
80	exp retrospective studies/	650557

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) (1946 to Present)  
 Date searched: May 23, 2017

ID	Search Terms	Hits
81	cohort studies/	213006
82	cohort analysis/	213006
83	(observational adj3 (study or studies or design or analysis or analyses)).ti,ab.	100424
84	(retrospective adj7 (study or studies or design or analysis or analyses or cohort or data or review)).ti,ab.	361660
85	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence or posters or News or Newspaper article or meeting abstracts or lectures or interview or historical article or handbooks or guidelines or guidebooks or essays or editorial or database or comment or clinical conference or catalogs) not "randomized controlled trial").pt.	4434132
86	Meta-Analysis as Topic/	160289
87	meta analy\$.tw.	114620
88	metaanaly\$.tw..	1805
89	Meta-Analysis/	80382
90	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	104370
91	exp Review Literature as Topic/	9496
92	(cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or science citation index or "bids" or reference lists or bibliograph\$ or hand-search\$ or manual search\$ or relevant journals or data extraction).ab.	115522
93	review.pt.	2298827
94	animal/	6115612
95	human/	16874450
96	94 not (94 and 95)	4369914
97	or/78-93,96	9574712
98	77 not 97	1082850
99	12 and 43 and 98	3022
100	limit 99 to yr="2016-Current"	150
101	limit 100 to english language	138

## Appendix B: Outcome regression model for overall survival with and without study-level random effect

Table 12 illustrates that adding a study-level random effect had did not improve the model fit or influence the coefficients for the covariates. This provides the justification for using the simpler model without random effect for study.

Table 12: Comparison of overall survival Cox regression model without random effect for study and with random effect for study

Scenario	ECOG (%)	Liver metastasis (%)	Hemoglobin <10dl	Bone metastases	Lymph node only metastases	Treatment free interval (6 to 11 months)	Treatment free interval (3 to 5 months)	Treatment free interval (<3 months)	PD-L1 5-9%	PD-L1 10-24%	PD-L1 ≥25%	Log likelihood
No random effect for study	0.05	0.58	0.11	0.65	-0.46	0.22	0.38	0.57	0.19	-0.53	-0.53	-1363.12
Random effect for study (Normal distribution)	0.05	0.58	0.11	0.65	-0.46	0.22	0.38	0.57	0.19	-0.53	-0.53	-1363.12
Random effect for study (Gamma distribution)	0.05	0.58	0.11	0.65	-0.47	0.22	0.38	0.57	0.19	-0.53	-0.53	-1363.10

## Appendix C: Literature search of prognostic factors

Bellmunt et al reported prognostic factors for the outcomes associated with 2<sup>nd</sup> line treatment of advanced or metastatic UC.<sup>67</sup> To identify similar papers, targeted searches of the literature were performed: 1) a PubMed search to identify articles that linked directly to the Bellmunt publication ("similar articles"; n=177); 2) a search of Thomson Reuters' Web of Science™ Core Collection for articles that referenced the Bellmunt article (n=96); and 3) an OVID MEDLINE search using a variety of keywords and MeSH terms used to describe the Bellmunt study (published in 2014 or 2015; n=821). Any study believed to report prognostic factors with respect to 2<sup>nd</sup> line treatment based on title and abstract were reviewed in full-text. All in all, an additional three articles were deemed relevant. The primary reasons for exclusion of the vast majority of studies were: 1) a different population; 2) biomarker and diagnostic test validation studies, 3) review articles; and 4) clinical trials. (Note: Many of the trials published after 2010 performed analyses informed by the prognostic factors reported by Bellmunt et al; but no additional prognostic factors were reported).

Two of the three additional identified papers were clinical treatment guidelines that discussed the use and relevance of prognostic factors. The third paper described the development of a nomogram which included Bellmunt's prognostic factors as well as the time since last treatment as a factor of importance.<sup>68</sup> A summary of the relevant factors in the in the different studies is provided in **Table 13**.



**Table 13: Potential prognostic factors of interest**

	Age (>65 years)	Gender (male)	Ethnicity	Liver metastases	Bone metastases	Lung metastases	Visceral metastases	Lymph node only	Performance status (ECOG<math>\leq 1</math>)	Liver EGOG	Hemoglobin ( $\leq 10\text{g/dL}$ )	PD-L1	Treatment-free interval	Prior treatment (neo)adjuvant vs metastatic	Complete response to prior treatment	Other
Bajorin 1999							X		KPS		X					
Sternberg 2001							X		X		X			X		
Srinivas 2005							X		KPS		X					
Fechner 2006							X									
Sweeney 2006							X							X	X	
Kuono 2007													X	X		
Kanai 2008	X								X						X	Prior radical surgery; tumour site and grade; pathological stage; side effects
Joly 2009																Metastases (yes vs no)
Suyama 2009															X	Liver/adrenal metastases; duration of first-line therapy
Bellmunt 2010				X					X		X			X		
Albers 2011							X	X						X	X	Gemcitabine prior therapy
Gondo 2011				X							X				Z	Single metastases vs multiple; Any response to prior gemcitabine vs. none; Pelvic or ureter vs. bladder
Ikeda 2011	X						X		X						X	Alternative definitions of prior response to different therapies
Niegish 2011							X	X	KPS		X		X			Alkaline phosphatase
Apolo 2012				X			X		KPS		X					

	Age (>65 years)	Gender (male)	Ethnicity	Liver metastases	Bone metastases	Lung metastases	Visceral metastases	Lymph node only	Performance status (ECOG ≤1)	Liver ECG	Hemoglobin (<10g/dL)	PD-L1	Treatment-free interval	Prior treatment (neo) adjuvant vs metastatic	Complete response to prior treatment	Other
Bellmunt 2013							X		X		X					Lymph metastases; Alkaline phosphatase
Harshman 2013				X					X		X					Prior cisplatin
Ko 2013				X					X		X		X			
Agarwal 2014				X					X		X					
Pond 2014				X					X		X					
Witjes 2014				X					X		X					
Arijia 2015				X					X		X					
Pond 2017				X					X		X		X			Albumin
Expert opinion**	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X			
Expert opinion***				X				X	X	X	X	X	X			Number organs involved; Levels of LDH; CD8 cell count; Smoking (although highlighted, rarely reported in literature)

^ Excluded from analysis since trials typically excluded all patients with baseline hemoglobin <10g/dL

& Excluded from analysis since variable not found to be statistically significant in Bellmunt study.

\*\*German urologist (Marc-Oliver Grimm; Növenber 2016)

\*\*\*Advisory board of six oncologists and two health economists (March 2017) in the United Kingdom

◦ treatment-free interval defined as time from platinum regimen to recurrence/progression response to prior platinum regimen

# Appendix D: Baseline characteristics of studies

Figure 3: Baseline characteristics by intervention; Bone metastases

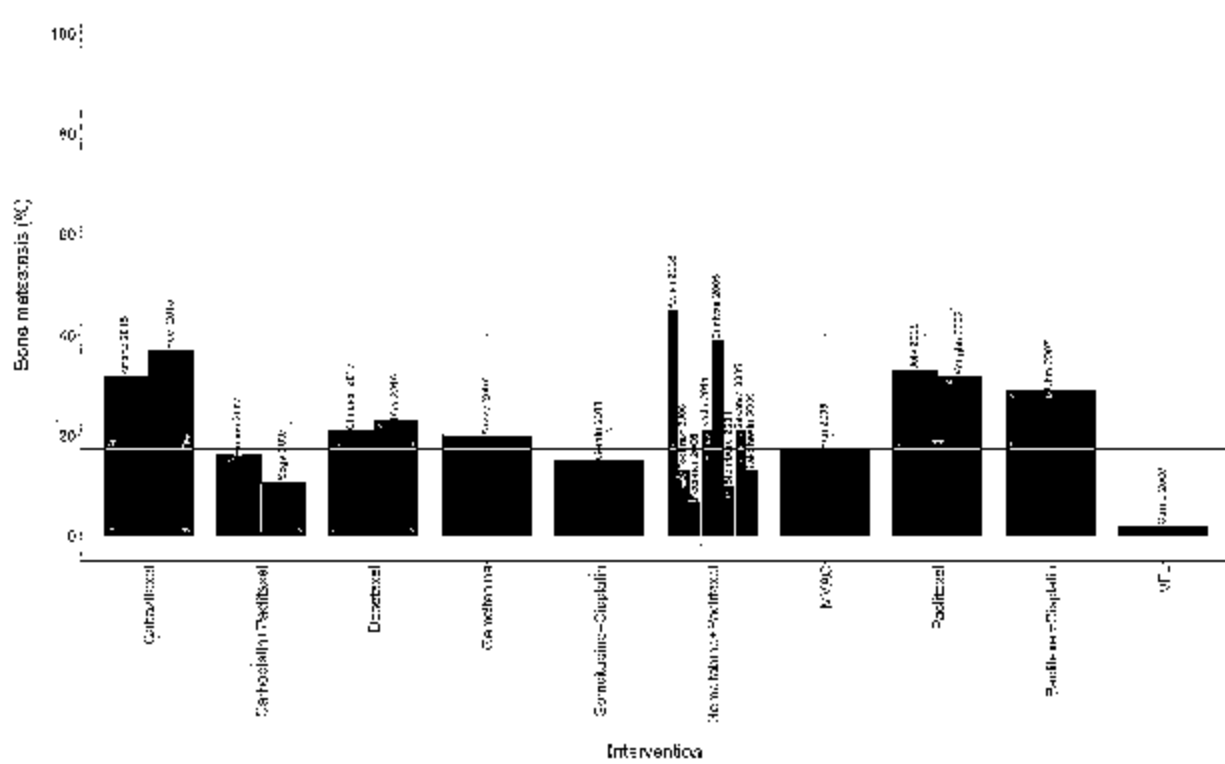


Figure 4: Baseline characteristics by intervention; ECOG

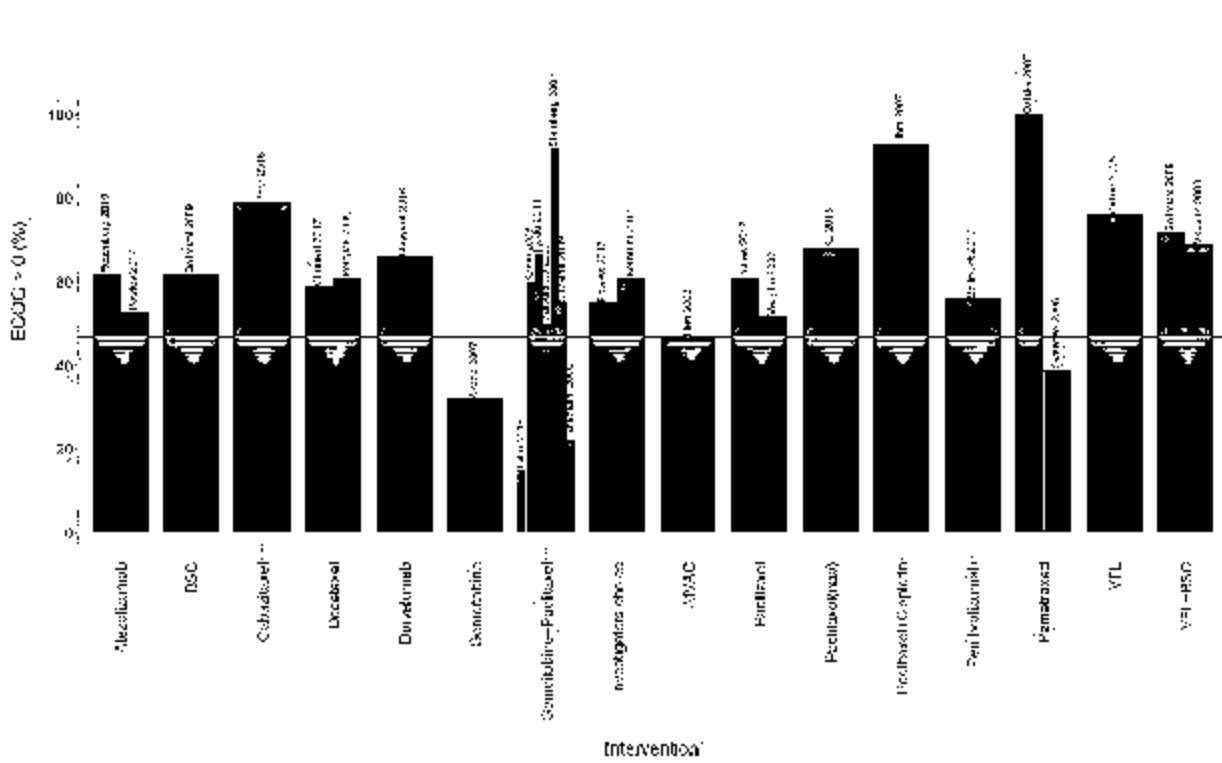
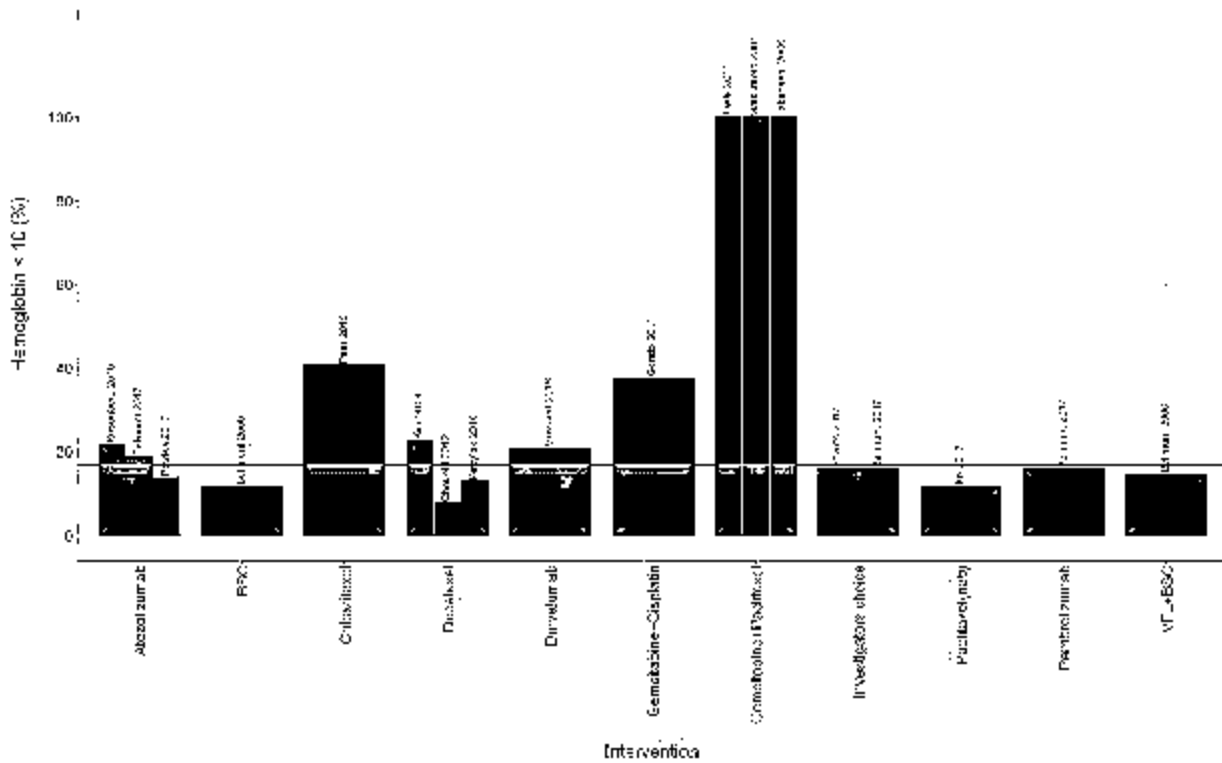
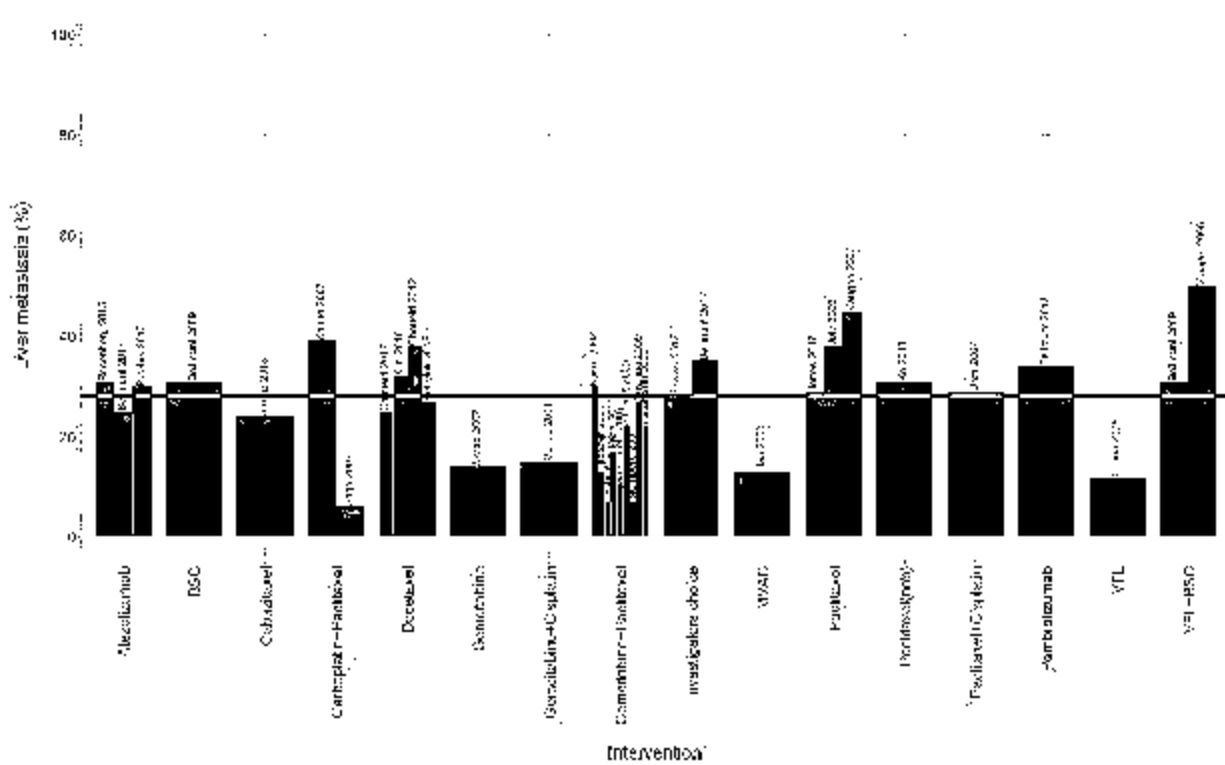


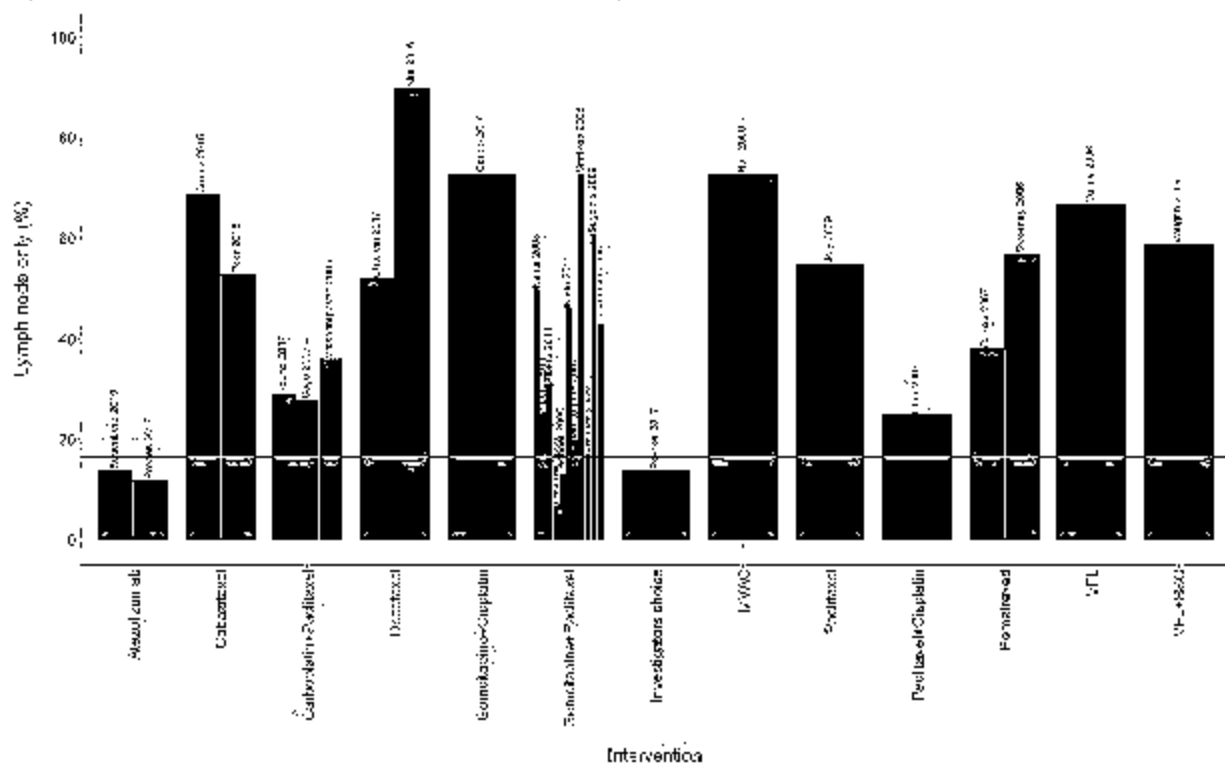
Figure 5: Baseline characteristics by intervention; Hemoglobin



**Figure 6: Baseline characteristics by intervention; Liver metastases**



**Figure 7: Baseline characteristics by intervention; lymph node only metastases**



## Appendix E: Concepts and models for indirect comparison

In this section, we present the concepts and general models for indirect comparisons that were used to synthesize the evidence compiled during the SLR.

### Network meta-analysis

A collection of RCTs informing several treatments, constitutes a network of evidence in which each RCT directly compares a subset but not necessarily all treatments. Such a network involving treatments compared directly, indirectly, or both, can be synthesized by means of an NMA.<sup>2,118-122</sup> In traditional meta-analysis, all included studies compare the same intervention with the same comparator. NMA extends this concept by including multiple pair-wise comparisons across a range of interventions providing estimates of relative treatment effects on multiple treatment comparisons for comparative effectiveness purposes, based on this direct and/or indirect evidence. Even when the results of the direct evidence are conclusive, combining them with the results of similar indirect estimates in a mixed treatment comparison may yield a more precise estimate for the interventions that have been directly compared.

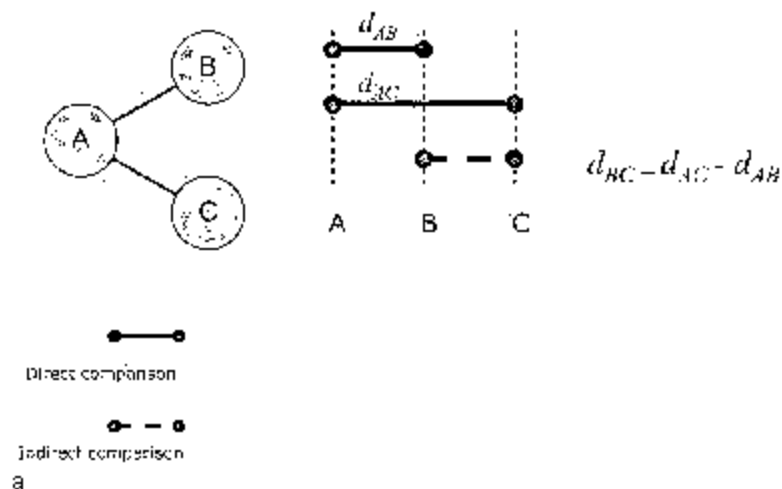
With an NMA, interest centers on the comparison of the treatment effects of interventions that are not studied in a head-to-head fashion. In order to ensure that these indirect comparisons of interventions are not affected by differences in study effects between studies (i.e., known and unknown prognostic factors), we want to only consider the treatment effects of each trial. This consideration implies that all interventions have to be part of a single network of trials, where each trial has at least one intervention (or placebo) in common with another trial.<sup>122</sup>

In the evidence base, patients are randomized only within trials but not across trials, therefore there is a risk that patients participating in different trials may differ with respect to demographic, disease, or other characteristics. In addition, features of the trials themselves may also differ. If these trial or patient characteristics are effect modifiers—i.e. they affect the treatment effects of an intervention versus a control—then there are systematic differences in treatment effects across trials.<sup>123</sup> Systematic differences in known and unknown effect-modifiers among studies comparing the same interventions in direct fashion result in between-study heterogeneity. An imbalance in the distribution of effect modifiers between studies comparing different interventions will result in transitivity violations or inconsistency and therefore biased indirect comparisons.<sup>121,124-126</sup> Known and measured patient or trial characteristics that are suspected of being effect modifiers can, however, be included as regression covariates, in an attempt to minimize bias:

## Transitivity

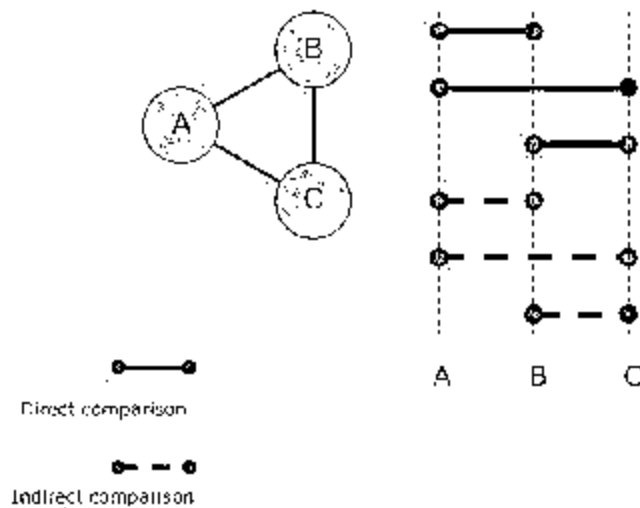
RCTs comparing drug B with drug A (AB trials) provide a direct estimate of the *true* relative effect of B versus A ( $d_{AB}$ ). AC-trials provides a direct estimate of the true relative effect  $d_{AC}$ . If the included AB and AC trials are sufficiently similar then the true relative efficacy of the different types of comparisons are mathematically related, as illustrated in **Figure 5**. In the absence of 'head-to-head' evidence comparing drugs B and C, an unbiased indirect estimate for the relative treatment effect of C versus B ( $d_{BC}$ ) can be obtained from the *true* effect  $d_{AB}$  and from the *true* effect  $d_{AC}$  under the assumption that there are no systematic differences between AB and AC studies regarding study and patient characteristics that affect the treatment effect of B versus A and C versus A (i.e. no imbalance in effect modifiers between the different direct comparisons).

**Figure 8: Network of evidence reflecting anchored indirect treatment comparison of AB trials with AC trials** <sup>127</sup>



If a network has a closed loop then there is both direct and indirect evidence for one or more treatment contrasts (**Figure 6**). For example, in an ABC network that consists of AB trials, AC trials, and BC trials, direct evidence for the BC contrast is provided by the BC trials, and indirect evidence for the BC contrast by the indirect comparison of AC and AB trials. If there are no systematic differences in treatment effect modifiers across the different direct comparisons that form the loop, then there will be no systematic differences in the direct and indirect estimate for each of the contrasts that are part of the loop. Combining direct estimates with indirect estimates is valid and the pooled (i.e., mixed) result will reflect a greater evidence base.

**Figure 9: Network of evidence reflecting direct and indirect treatment comparison of AB, AC and BC trials** <sup>127</sup>



In general, NMA relies on the transitivity assumption,  $d_{Bk} = d_{Ak} - d_{Ab}$ , and is used to obtain relative effect estimates for comparisons not studied in a head-to-head fashion, as well as to combine direct comparisons with indirect comparisons to increase precision.

## Heterogeneity

Most NMAs include studies that are clinically and methodologically diverse. Between-study heterogeneity is the true variation in treatment effects among different studies comparing the same interventions, caused by systematic differences in known and unknown study design attributes and patient-related treatment effect modifiers across studies.

NMA can be performed with fixed or random effects models. We generally advocate using a random effects model to combine data. A random effects model assumes that each study has its own true treatment effect, and assumed to follow a distribution around an overall mean (the meta-analysis mean), and with a variance (between-study heterogeneity) that reflects how different the true treatment effects are between them. A fixed effect (equal effect) model assumes that the true treatment effect is common in all studies comparing the same treatments. This implies that there are no effect modifiers, or that they all have the same distribution across all studies in the NMA. In general, we deem that the assumptions of random effects models are much more plausible than of the fixed effect model. If it is technically not feasible to estimate the heterogeneity parameter of a random effects model, assumptions about the level of heterogeneity are needed. In its extreme, when we assume there is no between-study heterogeneity, we can use a fixed effects model.<sup>122</sup>



## Inconsistency

In the presence of a closed loop, violations of the transitivity assumption will show as systematic differences between direct and indirect estimates for comparisons of interventions that are part of the loop. Combining these may be inappropriate. In order to help identify inconsistency it is informative to perform a meta-analysis of the relative treatment effects based on only the direct evidence, as well as a synthesis of only indirect evidence, before performing the NMA where we combine direct and indirect evidence. A synthesis of only direct evidence can be performed by repeatedly performing traditional pairwise meta-analysis for each different direct comparison in the network. A more efficient approach is the use of independent-means models where we simultaneously obtain pooled estimates for all the different direct comparisons.<sup>125</sup> Estimation of relative treatment effects for all the possible comparisons in the network based on only indirect evidence can be done with a technique called edge-splitting.<sup>126</sup> In essence, repeatedly, an NMA is performed where for every analysis the direct evidence for a particular comparison is removed from the dataset.

## Network meta-analysis models to synthesize direct and indirect evidence

Below, the models for NMA are presented that were evaluated for the evidence set. We first present fixed and random effects models for a meta-analysis of treatment B versus A, and build upon these for multiple treatment comparisons

### Fixed and random effects meta-analysis for AB trials

For each comparison for which direct evidence is available, standard Bayesian pairwise meta-analysis was conducted according to equations (1) and (2) below.

In equation 1 the fixed effects meta-analysis model for RCTs is presented:

$$\theta_{jk} = \begin{cases} \mu_j & k = A \\ \mu_j + d & k = B \end{cases} \quad (1)$$

$\theta_{jk}$  reflects the 'underlying' outcome for treatment  $k$  in study  $j$  and the link function to transform this outcome to a normally distributed scale (such as log of the odds or change from baseline, or log hazard rate):

$\theta_{jk} = g(\gamma_{jk})$  where  $g(\cdot)$  is the link function and  $\gamma_{jk}$  are the unknown parameters of the likelihood function.

$\mu_j$  represents this (transformed) outcome in trial  $j$  with comparator treatment A.  $d$  is the underlying

treatment effect of B versus A, on a normal scale that is the same for each study  $j$ . With the random effects meta-analysis model  $\delta_j$  is the trial-specific relative treatment effect of B relative to A. These trial-specific relative effects are drawn from a random effects distribution  $\delta_j \sim N(d, \sigma^2)$

$$\theta_{jk} = \begin{cases} \mu_j & k = A \\ \mu_j + \delta_j & k = B \end{cases} \quad (2)$$

$$\delta_j \sim \text{normal}(d, \sigma^2)$$

### Fixed effects network meta-analysis model

When the available evidence consists of a network of multiple pairwise comparisons (i.e. AB-trials, AC-trials, BC-trials, etc.) the standard fixed effects model for NMA can be specified as follows:

$$\theta_{jk} = \begin{cases} \mu_{jb} & b = A, B, C, \text{ if } k = b \\ \mu_{jb} + d_{bk} = \mu_{jb} + d_{Ak} - d_{Ab} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases} \quad (3)$$

$$d_{AA} = 0$$

There are  $k$  treatments labelled as A, B, C, etc., and treatment A is taken to be the reference treatment for the analysis.  $\mu_{jb}$  is the (transformed) outcome in study  $j$ , on 'baseline' treatment  $b$  which will vary across studies.  $d_{bk}$  is the fixed effect of treatment  $k$  relative to 'baseline treatment'  $b$ .  $d_{bk}$  are identified by expressing them in terms of the reference treatment A:  $d_{bk} = d_{Ak} - d_{Ab}$  with  $d_{AA} = 0$ .

### Random effects network meta-analysis model

$$\theta_{jk} = \begin{cases} \mu_{jb} & b = A, B, C, \text{ if } k = b \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk} & \text{if } k \text{ alphabetically after } b \end{cases}$$

$$\delta_{jbk} \sim \text{normal}(d_{bk}, \sigma^2) = \text{normal}(d_{Ak} - d_{Ab}, \sigma^2)$$

$$d_{AA} = 0 \quad (4)$$

$\delta_{jbk}$  is the trial-specific treatment effect of  $k$  relative to treatment  $b$ . These trial-specific effects are drawn from a random effects distribution:  $\delta_{jbk} \sim N(d_{bk}, \sigma^2)$ . Again, the pooled effects,  $d_{bk}$ , are identified by

expressing them in terms of the reference treatment A. The heterogeneity  $\sigma^2$  is assumed constant for all treatment comparisons: (A fixed effect model is obtained if  $\sigma^2$  equals zero.)

This random effects model treats multiple-arm trials (>2 treatments) without taking account of the correlations between the trial-specific  $\delta$ s that they estimate. Bayesian random effects models with a heterogeneity parameter for  $d_{Ak}$  can be easily extended to fit trials with 3 or more treatment arms by decomposing a multivariate normal distribution as a series of conditional univariate distributions.<sup>128</sup>

$$\begin{pmatrix} \delta_{j\delta k_1} \\ M \\ \delta_{j\delta k_p} \end{pmatrix} \sim \text{normal} \left( \begin{pmatrix} d_{\delta k_1} \\ M \\ d_{\delta k_p} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma^2 & \sigma^2/2 & L & \sigma^2/2 \\ \sigma^2/2 & \sigma^2 & L & \sigma^2/2 \\ M & M & O & M \\ \sigma^2/2 & \sigma^2/2 & L & \sigma^2 \end{pmatrix} \right) \quad (5)$$

Then the conditional univariate distributions for arm  $i$  given the previous  $1, \dots, (i-1)$  arms are:

$$\delta_{j\delta k_i} \mid \begin{pmatrix} \delta_{j\delta k_1} \\ M \\ \delta_{j\delta k_{i-1}} \end{pmatrix} \sim \text{normal} \left( d_{\delta k_i} + \frac{1}{i} \sum_{j=1}^{i-1} (\delta_{j\delta k_j} - d_{\delta k_j}), \frac{(i+1)}{2i} \sigma^2 \right) \quad (6)$$

## Bayesian approach

NMA can be performed within a frequentist or Bayesian framework. Bayesian methods involve formal combination of a prior probability distribution (that reflects a prior belief of the possible values of the model parameters) with a (likelihood) distribution based on the observed data to obtain a posterior probability distribution of model parameters. The likelihood informs us about the extent to which different values for the parameter of interest are supported by the data. A major advantage of the Bayesian approach is that the method naturally leads into a decision framework.<sup>129-131</sup> The posterior distribution can be interpreted in terms of probabilities (e.g., "There is an x% probability that treatment A results in a greater response than treatment B"); frequentist approaches do not allow such an interpretation.<sup>132</sup> For a NMA, an additional advantage of a Bayesian approach is that it allows calculation of rank-probabilities.<sup>133</sup>

## Appendix F: Time-to-event methodology

### Creation of data set for time-to-event outcomes based on published Kaplan Meier curves

An algorithm to generate appropriate data when using likelihoods for discrete or piecewise constant hazards was presented by Jansen and Cope.<sup>134</sup> This algorithm makes use of the survival proportions extracted from the Kaplan-Meier curves and information on numbers at risk reported below the graphs whenever available. The result of the algorithm is a data set with numbers at risk at the beginning of multiple time intervals adjusted for censoring during the interval and number of events that have occurred during the interval.

The available follow-up time period for each arm of each trial is divided in  $r$  sequential short time intervals  $[t_1, t_2], (t_2, t_3], \dots, (t_r, t_{r+1}]$  with  $t_1 = 0$ . For each time interval  $m = 1, 2, 3, \dots, r$  the conditional survival probability is calculated based on the scanned survival proportions according to  $\frac{S(t_{m+1})}{S(t_m)}$ . If there is no survival proportion available for a specific time point, a corresponding estimate for  $S(t_m)$  is obtained by linear interpolation of the first available extracted scanned survival proportions before and after this time point.

Given the reported numbers at risk  $n_m$  at the beginning of the  $m^{\text{th}}$  interval and the event probability for that interval, the actual number of events  $r_m$  for each interval will be calculated. As such, it is desirable to have the time intervals defined in such a way that (some) time points  $t_m$  are aligned with the time point for which the size of the at-risk population is reported below the published Kaplan-Meier curve.

The population at risk at the beginning of each interval  $n_m$  is extracted from the reported number below the Kaplan-Meier curve, or imputed based on the reported size of the at-risk population at subsequent time points according to  $n_m = n_{m+1} / \frac{S(t_{m+1})}{S(t_m)}$ . With this approach, we implicitly assume that censoring occurs before the events happen within a time interval.

If there is no information regarding at-risk population for time intervals beyond the at-risk population reported at a certain time point, the assumed at-risk population can be calculated according to  $n_{m+1} = n_m - n_m \left( \frac{S(t_m) - S(t_{m+1})}{S(t_m)} \right)$ . The disadvantage is that censoring is ignored.

For each interval, the number of events is calculated according to  $r_m = n_m \left( \frac{S(t_m) - S(t_{m+1})}{S(t_m)} \right)$ :

## Network meta-analysis model for time-to-event data

Survival or time-to-event is a function of the underlying hazard of the event of interest (i.e., progression or death) at a given point in time. When survival data is available at multiple time points such as in KM curves, fractional polynomial based NMA models were used to synthesize the underlying hazard functions<sup>70,72</sup>

$$\ln(h_{j,t}) = \beta_{0,jk} + \beta_{1,jk}t^p \quad \text{with } t^0 = \log(t)$$

$$\begin{pmatrix} \beta_{0,jk} \\ \beta_{1,jk} \end{pmatrix} = \begin{cases} \begin{pmatrix} \mu_{0,jb} \\ \mu_{1,jb} \end{pmatrix} & \text{if } k = b, b \in \{A, B, C\} \\ \begin{pmatrix} \mu_{0,jb} \\ \mu_{1,jb} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \delta_{0,jk} \\ d_{1Ak} - d_{1Ab} \end{pmatrix} & \text{if } k \neq b \end{cases} \quad (1)$$

$$\delta_{0,jk} \sim \text{Normal}(d_{0Ak} - d_{0Ab}, \sigma^2)$$

where  $h_{j,t}$  reflects the underlying hazard rate in trial  $j$  for intervention  $k$  at time point  $t$  and is now described as a function of time  $t$  where  $p = \{0,1\}$  and  $t^0 = \log(t)$  with treatment and study specific scale and shape parameters  $\beta_{0,jk}$  and  $\beta_{1,jk}$ . If  $\beta_{1,jk}$  equals 0, a constant log hazard function is obtained, reflecting exponentially distributed survival times. If  $\beta_{1,jk} \neq 0$  and  $p=1$  a linear hazard function is obtained which corresponds to a Gompertz survival function. If  $\beta_{1,jk} \neq 0$  and  $p=0$  a Weibull hazard function is obtained.

The vectors  $\begin{pmatrix} \mu_{0,jb} \\ \mu_{1,jb} \end{pmatrix}$  are trial-specific and reflect the true underlying scale and shape parameters of the comparator treatment  $b$ .  $\delta_{0,jk}$  is the study specific difference in the scale parameter  $\beta_0$  of the log hazard curve for treatment  $k$  relative to comparator treatment  $b$ .  $\delta_{0,jk}$  are drawn from a normal distribution with the pooled estimates expressed in terms of the overall reference treatment  $A$ :  $d_{0Ak} - d_{0Ab}$  with  $d_{0Aa} = 0$ . The parameters  $d_{0Ak}$  correspond to the treatment effect of  $k$  relative to overall reference treatment  $A$  with a proportional hazard model. The pooled difference in the shape parameter  $\beta_1$  of the log hazard curve for treatment  $k$  relative to comparator treatment  $b$  is expressed as  $d_{1Ak} - d_{1Ab}$ .  $d_{1Ak}$  reflect the change in the log hazard ratio over time. For a proportional hazards model  $d_{1Aa}$  equals 0. By incorporating  $d_{1Ak}$  in addition to  $d_{0Ak}$  a multi-dimensional treatment effect is used.

For additional flexibility, this first order fractional polynomial model can be generalized to a 2<sup>nd</sup> order fractional polynomial model, representing 3-dimensional treatment effects for greater model flexibility and probably better fit to the data.<sup>17</sup>

$$\ln(h_{jkt}) = \begin{cases} \beta_{0jk} + \beta_{1jk}t^{p_1} + \beta_{2jk}t^{p_2} & p_1 \neq p_2 \\ \beta_{0jk} + \beta_{1jk}t^{p_1} + \beta_{2jk}t^{p_1}(\log t) & p_1 = p_2 \end{cases} \quad \text{with } t^0 = \log(t)$$

$$\begin{pmatrix} \beta_{0jk} \\ \beta_{1jk} \\ \beta_{2jk} \end{pmatrix} = \begin{cases} \begin{pmatrix} \mu_{0jb} \\ \mu_{1jb} \\ \mu_{2jb} \end{pmatrix} & \text{if } k = b, b \in \{A, B, C\} \\ \begin{pmatrix} \mu_{0jb} \\ \mu_{1jb} \\ \mu_{2jb} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \delta_{0jk} \\ d_{1Ak} - d_{1Ab} \\ d_{2Ak} - d_{2Ab} \end{pmatrix} & \text{if } k \neq b \end{cases} \quad (2)$$

$$\delta_{0jk} \sim \text{normal}(d_{0Ak} - d_{0Ab}, \sigma^2)$$

## Likelihood distribution for time-to-event model

A binomial likelihood distribution of the incident events for every interval can be described according to:  $r_{jkt} \sim \text{bin}(p_{jkt}, n_{jkt})$  where  $r_{jkt}$  is the observed number of events in the  $m^{\text{th}}$  interval ending at time point  $t_{m+1}$  for treatment  $k$  in study  $j$ .  $n_{jkt}$  is the number of subjects at risk just before the start of that interval adjusted for the subjects censored in the interval.  $p_{jkt}$  is the corresponding underlying event probability. When the time intervals are relatively short, the hazard rate  $h_{jkt}$  at time point  $t$  for treatment  $k$  in study  $j$  can be assumed to be constant for any time point within the corresponding  $m^{\text{th}}$  time interval. The hazard rate corresponding to  $p_{jkt}$  for the  $m^{\text{th}}$  interval can be standardized by the unit of time used for the analysis (e.g. months) according to  $h_{jkt} = -\ln(1 - p_{jkt}) / \Delta t_{jkt}$  where  $\Delta t_{jkt}$  is the length of the interval. For the model estimation, we assigned this underlying hazard to time point  $t_{m+1}$ .

## Prior distributions for time-to-event models

The prior distributions for model 1 are:

$$\begin{pmatrix} \mu_{0j\beta} \\ \mu_{1j\beta} \end{pmatrix} \sim \text{normal} \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbb{T}_{\mu} \right) \quad \mathbb{T}_{\mu} = \begin{pmatrix} 10^4 & 0 \\ 0 & 10^4 \end{pmatrix}$$
$$\begin{pmatrix} d_{0Ak} \\ d_{1Ak} \end{pmatrix} \sim \text{normal} \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbb{T}_d \right) \quad \mathbb{T}_d = \begin{pmatrix} 10^4 & 0 \\ 0 & 10^4 \end{pmatrix}$$

For model 2 the prior distributions for the study effects are:

$$\begin{pmatrix} \mu_{0j\beta} \\ \mu_{1j\beta} \\ \mu_{2j\beta} \end{pmatrix} \sim \text{normal} \left( \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbb{T}_{\mu} \right) \quad \mathbb{T}_{\mu} = \begin{pmatrix} 10^4 & 0 & 0 \\ 0 & 10^4 & 0 \\ 0 & 0 & 10^4 \end{pmatrix}$$

## Appendix G: Bugs codes

### Random effects 2<sup>nd</sup> order fractional polynomial

```
Model{

for (i in 1:Npred){
  timen[i]<-(time[i]) #time is expressed in months
  timen1[i]<-(equals(P1,0)*log(timen[i]) + (1-equals(P1,0))*pow(timen[i],P1) )
  timen2[i]<-( (1-equals(P2,P1))*( equals(P2,0)*log(timen[i]) + (1-equals(P2,0))*pow(timen[i],P2) ) +
  equals(P2,P1)*( equals(P2,0)*log(timen[i])*log(timen[i]) + (1-equals(P2,0))*pow(timen[i],P2)
  *log(timen[i]) ) )

# likelihood
PREC_LOGH[i]<-1/(SE_logh[i]*SE_logh[i])
logh[i]~dnorm(LOGH[i], PREC_LOGH[i])

#Random effects model
LOGH[i]<- Beta[s[i],a[i],1]+Beta[s[i],a[i],2]*timen1 [i]+ Beta[s[i],a[i],3]*timen2[i]
}

for (i in (Npred+1):N){
  timen[i]<-(time[i]) #time is expressed in months.
  timen1[i]<-(equals(P1,0)*log(timen[i]) + (1-equals(P1,0))*pow(timen[i],P1) )
  timen2[i]<-( (1-equals(P2,P1))*( equals(P2,0)*log(timen[i]) + (1-equals(P2,0))*pow(timen[i],P2) ) +
  equals(P2,P1)*( equals(P2,0)*log(timen[i])*log(timen[i]) + (1-equals(P2,0))*pow(timen[i],P2)
  *log(timen[i]) ) )

# likelihood
r[i]~ dbin(p[i],z[i])
p[i]<-1-exp(-h[i]*dt[i]) # cumulative hazard over interval [t,t+dt] expressed as deaths per person-month
```



```

#Random effects model
log(h[i])<- Beta[s[i],a[i],1]+Beta[s[i],a[i],2]*timen1[i]+ Beta[s[i],a[i],3]*timen2[i]
}

for (l in 1:Ns){
w[l,1]<-0
delta[l,1]<-0

for (ll in 1:na[l]){
Beta[l,ll,1]<-mu[l,1] + (equals(scaleeffect,1)*(delta[l,ll]))
Beta[l,ll,2]<-mu[l,2] + (equals(firstshapeeffect,1)*(d[t[l,ll],2]-d[t[l,1],2]))
Beta[l,ll,3]<-mu[l,3] + (equals(secondshapeeffect,1)*(d[t[l,ll],3]-d[t[l,1],3]))
}

for (ll in 2:na[l]){
delta[l,ll]~dnorm(md[l,ll],taud[l,ll])
md[l,ll]<-d[t[l,ll],1]-d[t[l,1],1] +sw[l,ll]
w[l,ll] <- (delta[l,ll] - d[t[l,ll],1] + d[t[l,1],1])
sw[l,ll] <- sum(w[l,1:(ll-1)])/(ll-1)
taud[l,ll] <- tau *2*(ll-1)/ll
}

}

#priors
for (j in 1:Ns){
mu[j,1:3] ~ dmnorm(mean[1:3],prec2[.])
}

d[1,1]<-0.

```

```

d[1,2]<-0
d[1,3]<-0
for (k in 2:Ntx){
d[k,1:3] ~ dmnorm(mean[1,3],prec2[,])
}

sd~dunif(0,2)
tau<-1/(sd*sd)

#Output
for (m in 1:maxt){
time1[m]<-(equals(P1,0)*log(m) + (1-equals(P1,0))*pow(m,P1) )
time2[m]<-( (1-equals(P2,P1))*( equals(P2,0)*log(m) + (1-equals(P2,0))*pow(m,P2) ) +
equals(P2,P1)*( equals(P2,0)*log(m)*log(m) + (1-equals(P2,0))*pow(m,P2) *log(m) ) )
}

for (nn in 2:Ntx){
for (m in 1:maxt){
log(HR1[1;nn,m])<-(equals(scaleeffect,1)*(d[nn,1]-d[1,1]))+(equals(firstshapeeffect,1)*(d[nn,2]-
d[1,2])*time1[m])+(equals(secondshapeeffect,1)*(d[nn,3]-d[1,3])*time2[m])
}
}
}

```

# Appendix H: Predicted controls for nivolumab

## Overall survival

The published study-specific KM for OS, along with predicted OS with nivolumab, are presented in this section.

**Figure 10: Choueiri 2017 overall survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)**

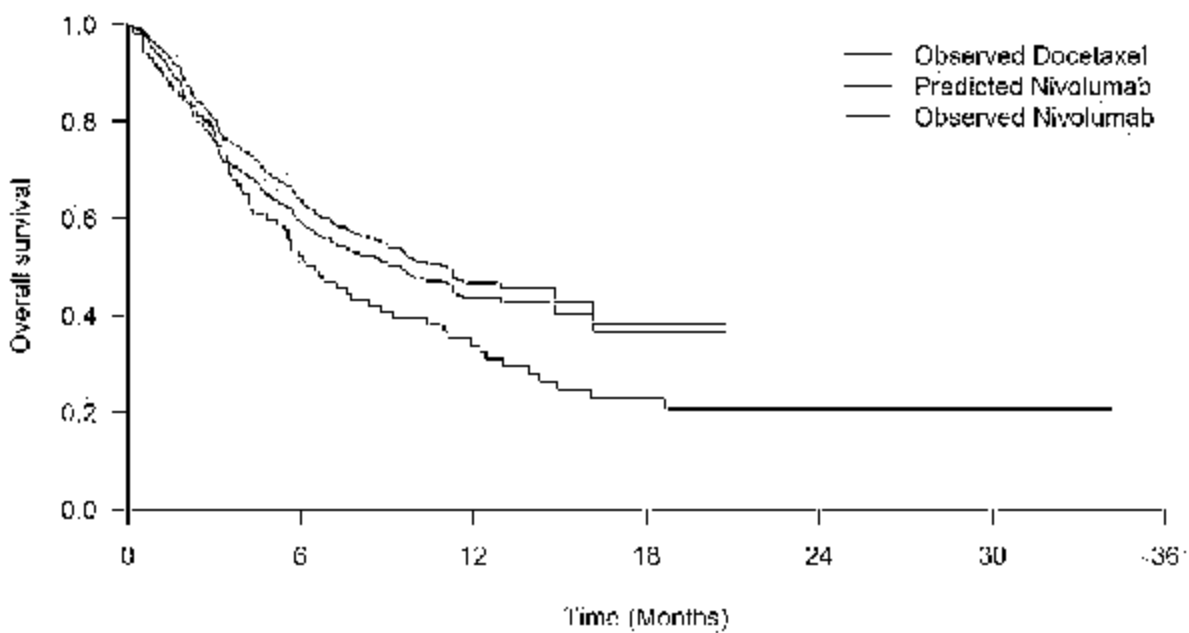


Figure 11: Kim 2016 overall survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)

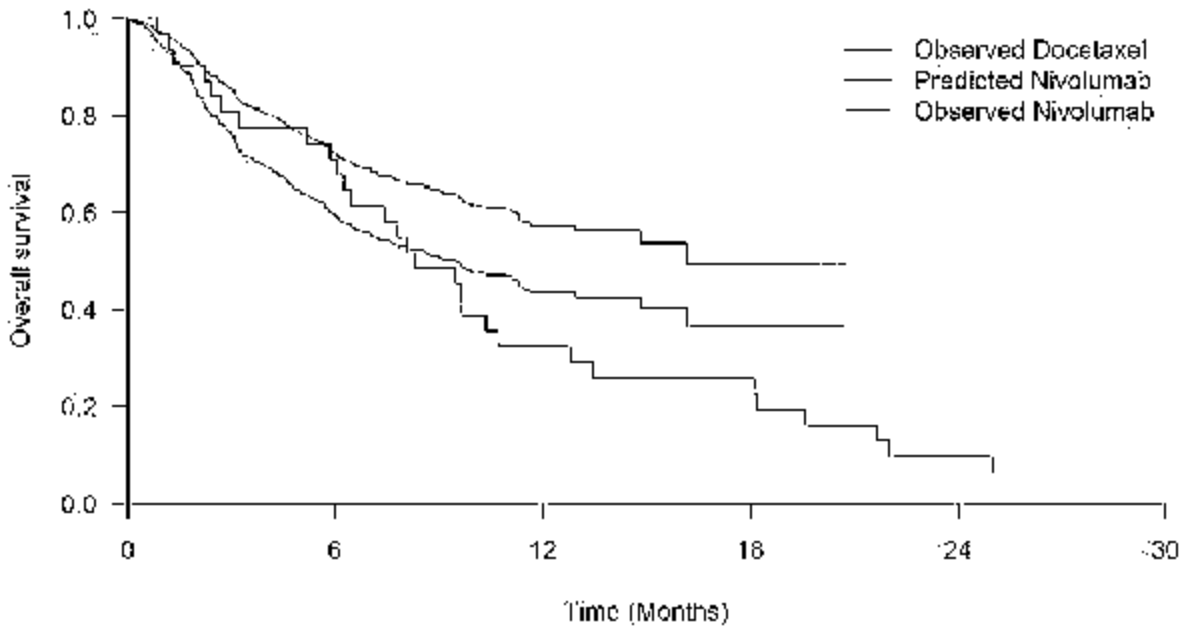


Figure 12: Petrylak 2016 overall survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)

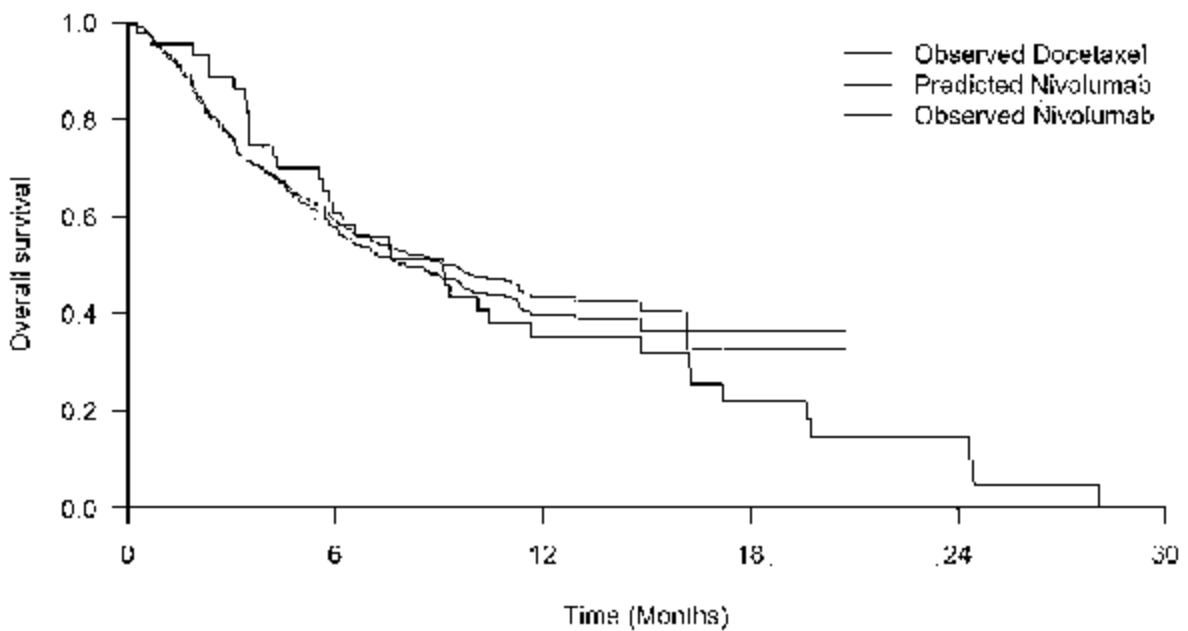


Figure 13: Akaza 2007 overall survival gemcitabine versus nivolumab (observed and predicted)

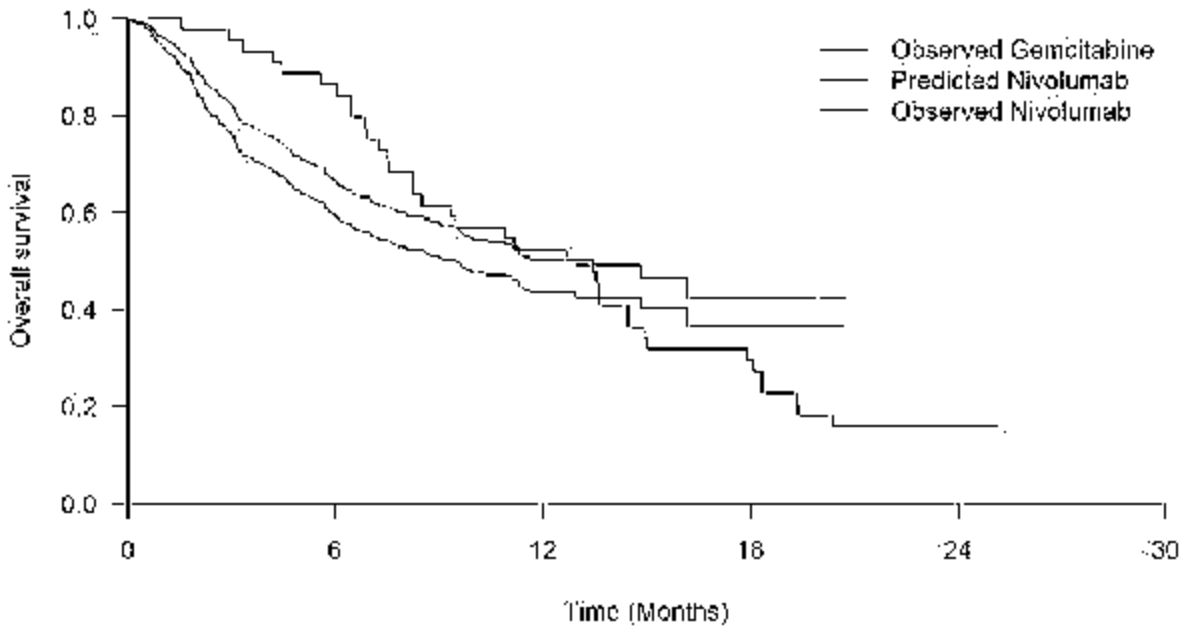
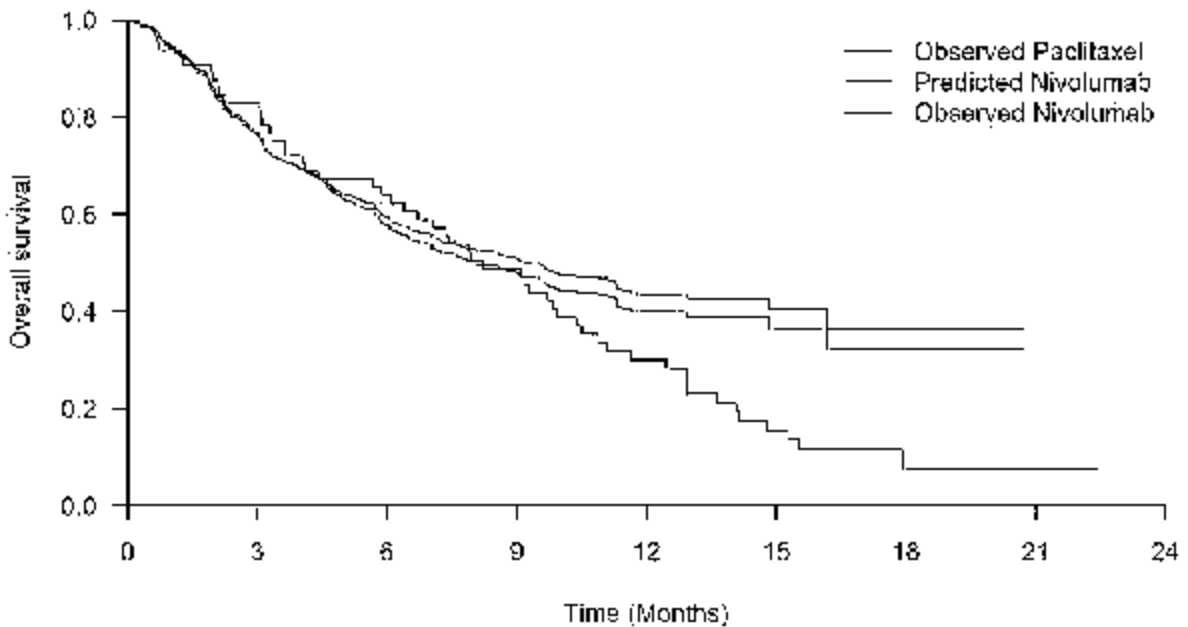


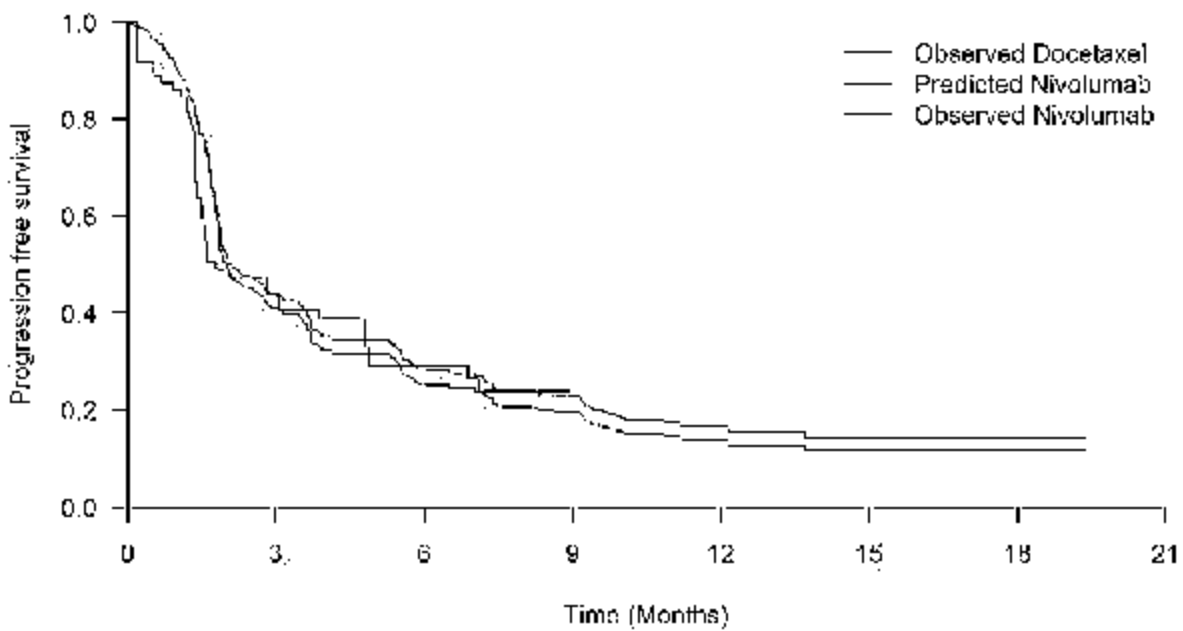
Figure 14: Jones 2017 overall survival paclitaxel versus nivolumab (observed and predicted)



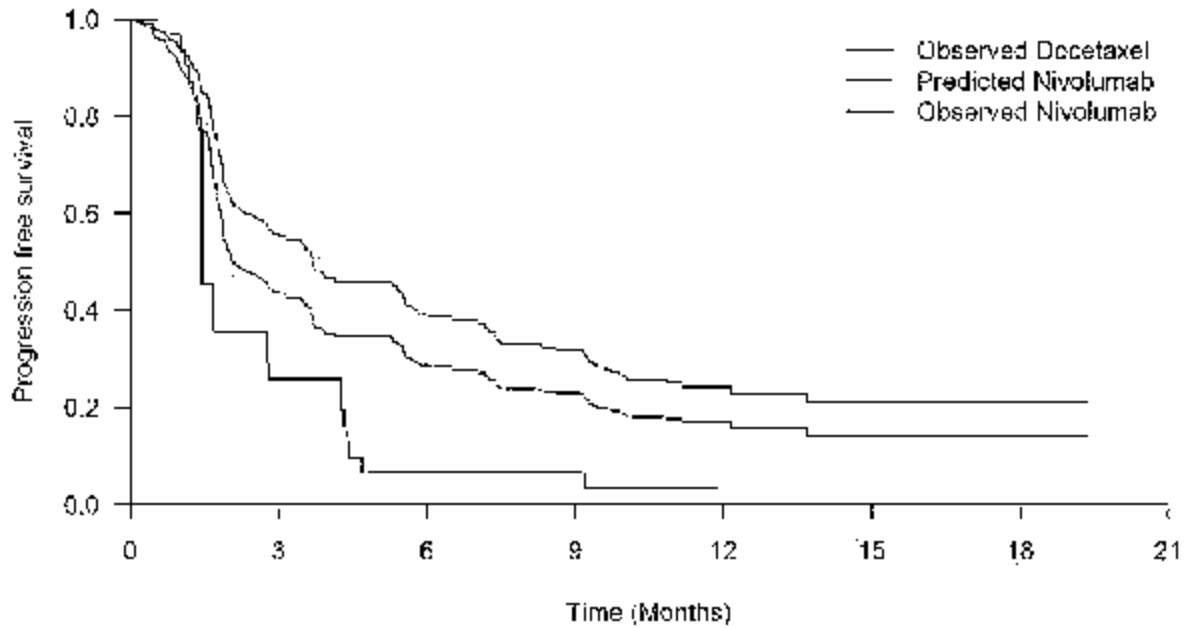
## Progression-free survival

The published study-specific KM for PFS, along with predicted PFS with nivolumab, are presented in this section.

**Figure 15: Choueiri 2012 progression-free survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)**



**Figure 16: Kim 2016 progression-free survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)**



**Figure 17: Petrylak 2016 progression-free survival docetaxel versus nivolumab (observed and predicted)**

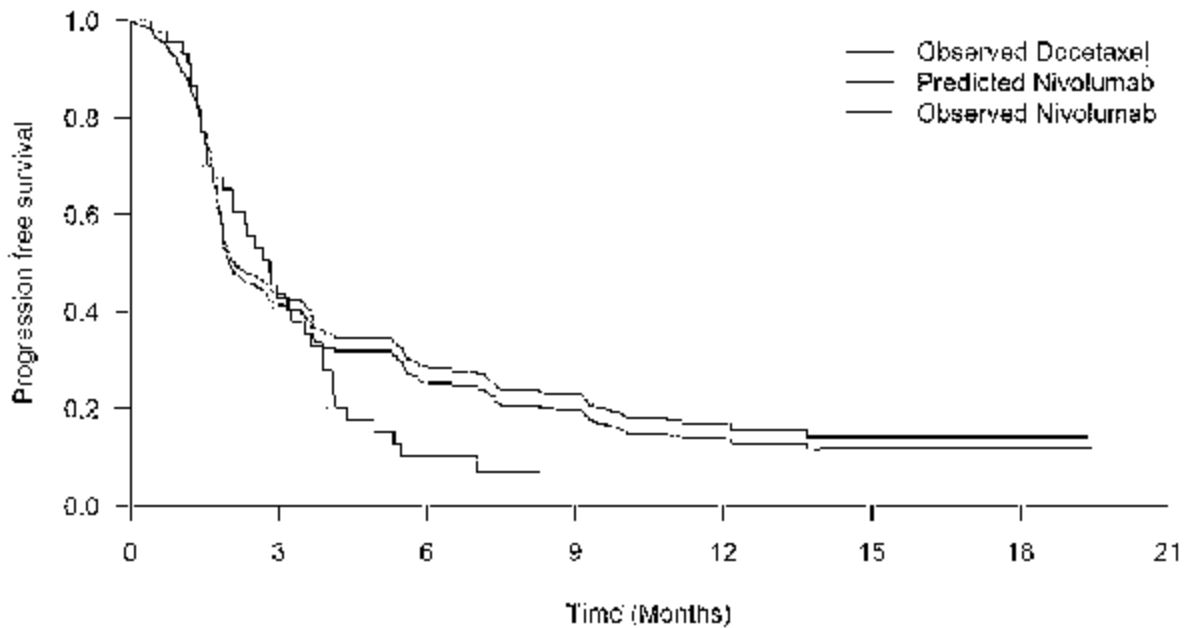
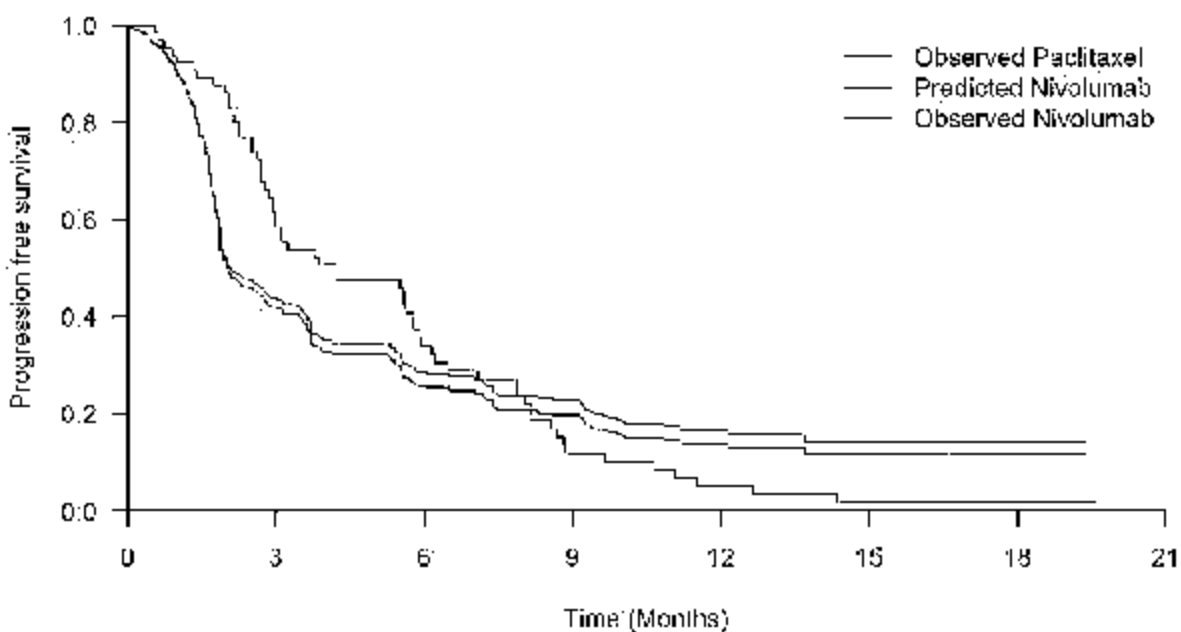


Figure 18: Jones' 2017 progression-free survival paclitaxel versus nivolumab (observed and predicted)





## Response

Table 14: Reported response outcomes and predicted nivolumab response outcomes based on study-specific target populations

Study ID	Author	Treatment	N	Partial n (p)	Reported Nivolumab predicted partial response: Log odds (SE)	Nivolumab predicted partial response: p	Objective n (p) reported	Nivolumab predicted objective response: Log odds (SE)	Nivolumab predicted objective response: p
S00110	Akaza 2007	Gemcitabine	44	11 (0.25)	-1.499 (0.155)	0.183	11 (0.25)	-1.214 (0.140)	0.229
S01559	Choueiri 2012	Docetaxel	72			NA	8 (0.11)	-1.449 (0.158)	0.190
C00012	Choueiri 2017	Docetaxel	101	10 (0.10)	-1.606 (0.203)	0.167		-1.084 (0.176)	0.253
S03910	Joly 2009	Paclitaxel	45	3 (0.07)	-1.533 (0.234)	0.178	4 (0.09)	-0.953 (0.208)	0.278
H00004	Kim 2016	Docetaxel	30	2 (0.07)	-1.473 (0.332)	0.186	2 (0.07)	-0.576 (0.290)	0.360
S06340	Petrylak 2016	Docetaxel	45	4 (0.09)	-1.693 (0.414)	0.155	4 (0.09)	-1.454 (0.155)	0.189
S00496	Jones 2017	Paclitaxel	65			NA	9 (0.14)	-1.455 (0.155)	0.189
S08475	Vaughn 2002	Paclitaxel	31	3 (0.10)	-1.720 (0.178)	0.152	3 (0.10)	-1.555 (0.174)	0.174

## Appendix I: OS and PFS goodness of fit summary statistics from network meta-analysis

The model fits for all conducted pairwise comparisons are presented in this section. Lower DIC indicates a better fitting model.

**Table 15: Overall survival deviance information criteria for alternative fractional polynomial models**

Distribution	Model	Scenario	DIC
Weibull	P1=0	--	2810
	P1=0, P2=1	scale, shape x 2	2640
	P1=0, P2=0.5		2648
	P1=0, P2=0		2689
	P1=0, P2=0.5		2719
	P1=0, P2=1		2757
	P1=0, P2=1	scale, shape x 1	2637
	P1=0, P2=0.5		2646
	P1=0, P2=0		2674
	P1=0, P2=0.5		2702
	P1=0, P2=1		2735
	Gompertz	P1=1	--
P1=1, P2=1		scale, shape x 2	2702
P1=1, P2=0.5			2722
P1=1, P2=0			2756
P1=1, P2=0.5			2779
P1=1, P2=1			2801
P1=1, P2=1		scale, shape x 1	2706
P1=1, P2=0.5			2726

Distribution	Model	Scenario	DIC
	P1=1, P2=0		2753
	P1=1, P2=0.5		2777
	P1=1, P2=1		2796

**Table 16: Progression-free survival deviance information criteria for alternative fractional polynomial models**

Distribution	Model	Scenario	DIC
Weibull	P1=0	--	2551
	P1=0, P2=1	scale, shape x 2	1650
	P1=0, P2=0.5		1783
	P1=0, P2=0		1888
	P1=0, P2=0.5		2018
	P1=0, P2=1		2146
	P1=0, P2=1		1662
	P1=0, P2=0.5	scale, shape x 1	1796
	P1=0, P2=0		1906
	P1=0, P2=0.5		2041
	P1=0, P2=1		2167
Gompertz	P1=1	--	2384
	P1=1, P2=1	scale, shape x 2	1923
	P1=1, P2=0.5		2033
	P1=1, P2=0		2144
	P1=1, P2=0.5		2234
	P1=1, P2=1		2304
	P1=1, P2=1		1920
	P1=1, P2=0.5	scale, shape x 1	2033
	P1=1, P2=0		2146
	P1=1, P2=0.5		2240
	P1=1, P2=1		2309

# Appendix J: Sensitivity analysis: Random effects

## Overall survival random effects NMA

The random effects OS NMA model with  $P1=0$ ,  $P2=-1$  is presented in this section. The model fit of the random effects model (DIC=2637) was similar to that of the fixed effects model (DIC=2637). **Figure 19** illustrates the relative treatment effects as HRs of nivolumab compared to alternative interventions, while **Table 17** shows the same result in tabular format.

**Figure 19: Results of overall survival random effects network meta-analysis; Hazard ratios for nivolumab versus alternative treatments over time; second-order Weibull model ( $P1=0$ ,  $P2=-1$ ; scale, shape x 1)**

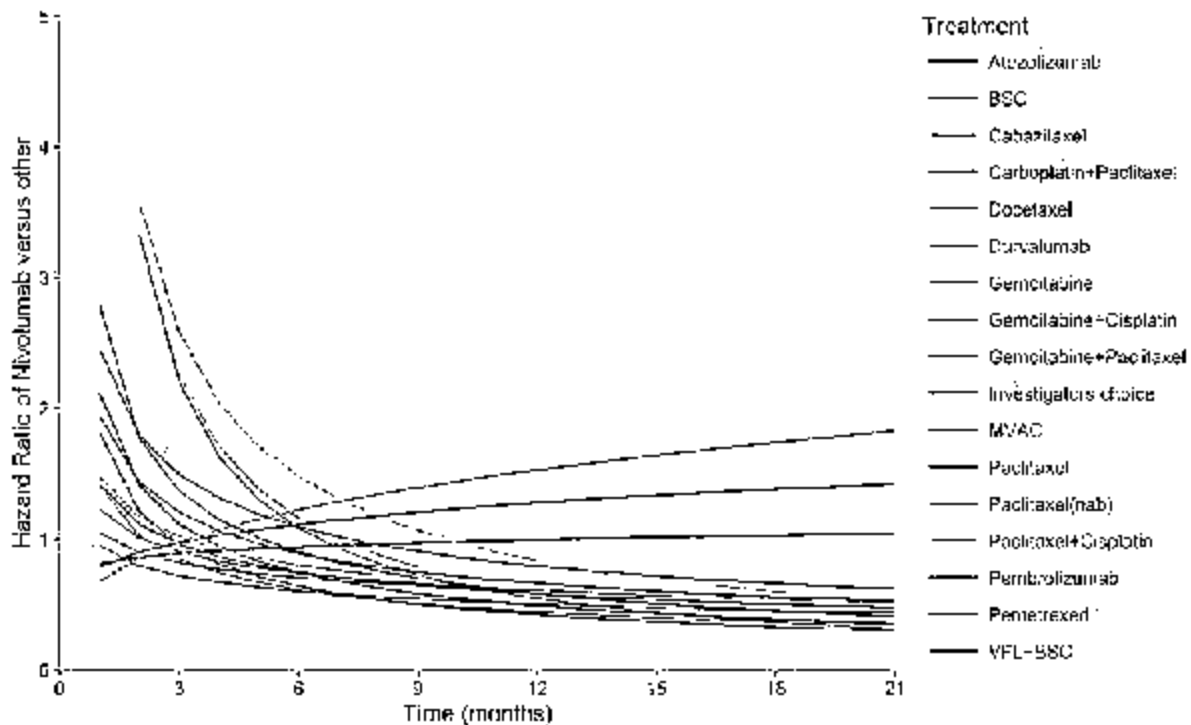


Table 17: Estimated overall survival hazard ratios of nivolumab versus alternative interventions from random effects network meta-analysis with second-order Weibull model (P1=0, P2=-1; scale, shape x 1)

Treatment comparison	Time-varying HR (95% CrI)							
	1 months	3 months	6 months	9 months	12 months	15 months	18 months	21 months
Nivolumab vs DoceTaxel	1.05 (0.62, 1.73) =	0.82 (0.60, 1.15) =	0.71 (0.53, 0.95) ↑	0.65 (0.47, 0.90) ↑	0.61 (0.43, 0.87) ↑	0.58 (0.39, 0.86) ↑	0.56 (0.37, 0.86) ↑	0.54 (0.35, 0.85) ↑
Nivolumab vs Gemcitabine	6.39 (1.89, 18.63) ↓	2.26 (1.07, 4.49) ↓	1.16 (0.66, 2.03) =	0.79 (0.46, 1.35) =	0.60 (0.34, 1.06) =	0.49 (0.26, 0.90) ↑	0.41 (0.21, 0.79) ↑	0.35 (0.17, 0.72) ↑
Nivolumab vs Paclitaxel	2.12 (0.87, 5.57) =	1.12 (0.66, 2.00) =	0.75 (0.46, 1.24) =	0.59 (0.35, 1.03) =	0.49 (0.28, 0.93) ↑	0.43 (0.23, 0.88) ↑	0.39 (0.20, 0.85) ↑	0.36 (0.17, 0.81) ↑

## Progression-free survival random effects NMA

The random effects PFS NMA model with  $P1=0$ ,  $P2=-1$  is presented in this section. The model fit of the random effects model (DIC=1636) was similar to that of the fixed effects model (DIC=1650). **Figure 20** illustrates the relative treatment effects as HRs of nivolumab compared to alternative interventions, while **Table 18** shows the same result in tabular format.

**Figure 20: Results of progression-free survival random effects network meta-analysis; Hazard ratios for nivolumab versus alternative treatments over time; second-order Weibull model ( $P1=0$ ,  $P2=-1$ ; scale, shape x 2)**

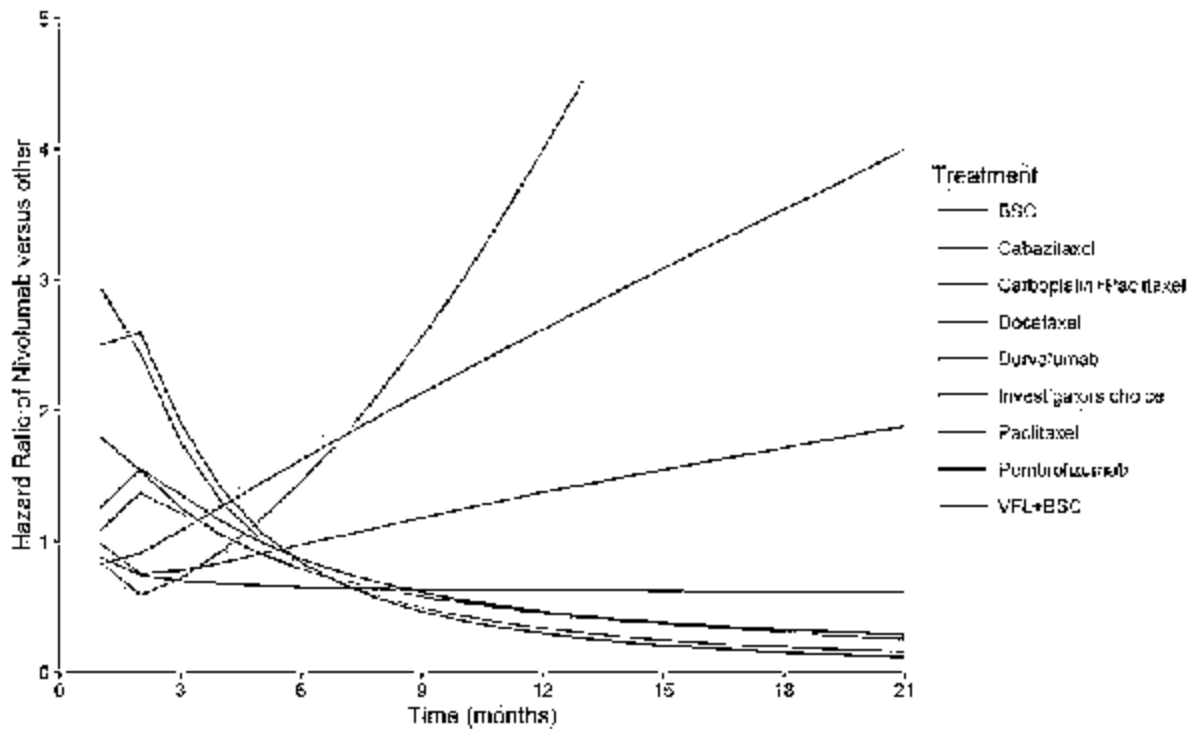


Table 18: Estimated progression-free survival hazard ratios of nivolumab versus alternative interventions from random effects network meta-analysis with second-order Weibull model (P1=0, P2=-1; s scale, shape x 2)

Treatment comparison	Time-varying HR (95% CrI)							
	1 months	3 months	6 months	9 months	12 months	15 months	18 months	21 months
Nivolumab vs Docetaxel	0.99 (0.41, 2.25) ▬	0.78 (0.36, 1.58) ▬	0.98 (0.43, 2.29) ▬	1.18 (0.44, 3.43) ▬	1.37 (0.42, 4.83) ▬	1.55 (0.40, 6.25) ▬	1.71 (0.39, 7.97) ▬	1.88 (0.37, 9.88) ▬
Nivolumab vs Paclitaxel	2.50 (0.68, 10.29) ▬	1.91 (0.65, 5.69) ▬	0.84 (0.29, 2.53) ▬	0.46 (0.16, 1.45) ▬	0.30 (0.09, 1.02) ▬	0.21 (0.06, 0.80) ↑	0.15 (0.04, 0.64) ↑	0.12 (0.03, 0.55) ↑



## Objective response random effects NMA

Table 19: Random effects network meta-analysis odds ratios for objective response

<b>Nivolumab</b>	<b>2.17</b> (1.25; 3.98)	<b>2.79</b> (1.58; 5.30)	<b>0.91</b> (0.45; 1.98)
0.46 (0.25; 0.80)	<b>Paclitaxel</b>	1.28 (0.56; 2.98)	0.42 (0.16; 1.10)
0.36 (0.19; 0.63)	0.78 (0.34; 1.78)	<b>Docetaxel</b>	<b>0.33</b> (0.12; 0.86)
1.09 (0.51; 2.23)	2.39 (0.91; 6.08)	<b>3.07</b> (1.17; 8.02)	<b>Gemcitabine</b>

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 103.66; Deviance: 42.14; SD: 0.32

## Partial response random effects NMA

Table 20: Random effects network meta-analysis odds ratios for partial response

<b>Nivolumab</b>	<b>2.09</b> (1.16; 4.00)	<b>0.69</b> (0.33; 1.51)	<b>2.45</b> (1.06; 6.78)
0.48 (0.25; 0.86)	<b>Docetaxel</b>	0.33 (0.12; 0.88)	1.17 (0.40; 3.77)
1.45 (0.66; 3.01)	<b>3.05</b> (1.14; 8.13)	<b>Gemcitabine</b>	<b>3.57</b> (1.11; 12.49)
0.41 (0.15; 0.95)	0.85 (0.27; 2.48)	0.28 (0.08; 0.90)	<b>Paclitaxel</b>

Note: Each cell represents the comparison (odds ratio and 95% CrI) of the row treatment versus the column treatment. All bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level. DIC: 92.74; Deviance: 38.64; SD: 0.19

## Appendix K: Sensitivity analysis: Constant hazard ratios

### Overall survival

A sensitivity analysis was performed assuming constant OS HRs over time. The DIC for the constant HR model (DIC=2808) was worse than the corresponding time-varying HR model (DIC=2717). The relative treatment effects as constant HRs of nivolumab versus the alternative interventions **Table 21**.

**Table 21: Estimated overall survival hazard ratios of versus nivolumab versus alternative interventions from network meta-analysis with second-order Weibull model (P1=0, P2=-1)**

Comparator	Nivolumab vs comparator HR (95% CrI)
Docetaxel	0.73 (0.60, 0.90)
Gemcitabine	0.97 (0.68, 1.44)
Paclitaxel	0.82 (0.60, 1.15)

## Progression-free survival

A sensitivity analysis was performed assuming constant PFS HRs over time. The DIC for the constant HR model (DIC=1902) was worse than the corresponding time-varying HR model (DIC=1794). The relative treatment effects as constant HRs of nivolumab versus the alternative interventions **Table 22**.

**Table 22: Estimated progression-free survival hazard ratios of versus nivolumab versus alternative interventions from network meta-analysis with second-order Weibull model (P1=0, P2=.1)**

Comparator	Nivolumab vs comparator, HR (95% CrI)
Docetaxel	0.95 (0.78, 1.17)
Paclitaxel	1.37 (1.05, 1.84)

## Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).....	33
Ryc 2. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu, .....	61
Ryc 3. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu, .....	62
Ryc 4. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu.....	63
Ryc 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.....	64
Ryc 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu. ....	67
Ryc 7. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	67
Ryc 8. Stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30 (A) średni wynik [95% CI] i (B) zmiana w stosunku do wartości początkowej.....	71
Ryc 9. Samoocena dotycząca stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ-5D VAS. ....	72
Ryc 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu, (diagram QUOROM/PRISMA) . ....	157

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	18
Tab. 2. Zachorowania i zgony dotyczące raków urotelialnych w 2014 r. (KRN).....	20
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 9.09.2017 r. ....	24
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 9.09.2017 r. ....	25
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy The Cochrane Library, dane na dzień 9.09.2017 r. ....	25
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination, dane na dzień 9.09.2017 r. ....	26
Tab. 7. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 9.09.2017 r. ....	26
Tab. 8. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 9.09.2017 r. ....	27
Tab. 9. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy The Cochrane Library, dane na dzień 9.09.2017 r. ....	28
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	35
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	40
Tab. 12. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. ....	42
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	43
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	45
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy. ....	53
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	54
Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania. ....	56
Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 20.09.2017 r. ....	58
Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 20.09.2017 r. ....	58
Tab. 20. Przeżycie całkowite (OS) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	61
Tab. 21. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	63
Tab. 22. Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	65

Tab. 23 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	65
Tab. 24 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	66
Tab. 25 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	68
Tab. 26. Stabilna choroba (SD) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	69
Tab. 27. Progresja choroby (PD) w badaniach Sharma 2016 (CheckMate 032) i Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu. ....	70
Tab. 28 Przeżycie całkowite w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).....	73
Tab. 29 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).....	74
Tab. 30 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego). ....	75
Tab. 31 Częściowa odpowiedź (PR) na leczenie w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego). ....	75
Tab. 32 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).....	76
Tab. 33 Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego).....	77
Tab. 34 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego). ....	77
Tab. 35 Progresja choroby (PD) w badaniach dla paklitakselu (komparatora głównego). ....	78
Tab. 36 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	79
Tab. 37 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	80
Tab. 38 Obiektywna odpowiedź (OR) na leczenie w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	80
Tab. 39 Częściowa odpowiedź (PR) na leczenie w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	81
Tab. 40 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	82
Tab. 41 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	82
Tab. 42 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	83
Tab. 43 Progresja choroby (PD) w badaniach dla docetakselu (komparatora dodatkowego). ....	83
Tab. 44 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego). ....	84
Tab. 45 Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego). ....	84
Tab. 46 Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego). ....	85

Tab. 47 Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).....	85
Tab. 48 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).....	86
Tab. 49 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).....	86
Tab. 50 Stabilna choroba (SD) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).....	87
Tab. 51 Progresja choroby (PD) w badaniach dla gemcytabiny (komparatora dodatkowego).....	87
Tab. 52. Tabelaiczne zestawienie wyników dotyczących skuteczności w badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny.....	88
Tab. 53. Badania włączone do porównania pośredniego.....	91
Tab. 54. Stopień dopasowania modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla niwolumabu na podstawie badań CheckMate 275 i CheckMate 032.....	99
Tab. 55. Szacowane modele regresji dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie dla niwolumabu na podstawie badań CheckMate 275 i CheckMate 032.....	100
Tab. 56. Charakterystyka początkowa chorych w badaniach włączonych do analizy.....	101
Tab. 57. Współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu ( $P_1=0, P_2=-1$ ; skala, kształt $\times 1$ ).....	108
Tab. 58. Współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu ( $P_1=0, P_2=-1$ ; skala, kształt $\times 2$ ).....	110
Tab. 59. Szacowane ilorazy szans dla obiektywnej odpowiedzi na podstawie modelu efektów stałych.*.....	111
Tab. 60. Szacowane ilorazy szans dla odpowiedzi częściowej na podstawie modelu efektów stałych.*.....	112
Tab. 61. Zdarzenia niepożądane w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032) dla niwolumabu.....	116
Tab. 62. Zdarzenia niepożądane w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275) dla niwolumabu.....	117
Tab. 63. Zdarzenia niepożądane w badaniu Joly 2009 (GETUG) dla paklitakselu (komparator główny).....	120
Tab. 64. Zdarzenia niepożądane w badaniu Jones 2017 dla paklitakselu (komparator główny).....	121
Tab. 65. Zdarzenia niepożądane w badaniu Vaughn 2002 dla paklitakselu (komparator główny).....	122
Tab. 66. Zdarzenia niepożądane w badaniu Choueiri 2012 dla docetakselu (komparator dodatkowy).....	124
Tab. 67. Zdarzenia niepożądane w badaniu Kim 2016 dla docetakselu (komparator dodatkowy).....	125
Tab. 68. Zdarzenia niepożądane w badaniu Petrylak 2016 dla docetakselu (komparator dodatkowy).....	126

Tab. 69. Zdarzenia niepożądane w badaniu Akaza 2007 dla gemcytabiny (komparator dodatkowy).....	128
Tab. 70. Tabelaiczne zestawienie zdarzeń niepożądanych w badaniach dla niwolumabu, paklitakselu, docetakselu i gemcytabiny. ....	131
Tab. 71. Wybrane pozytywne rekomendacje refundacyjne Prezesa AOTMiT dla leków onkologicznych z oceną skuteczności na badaniach jednoramiennych. ....	139
Tab. 72. Współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu ( $P_1=0$ , $P_2=-1$ ; skala, kształt x 1).....	150
Tab. 73. Współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla niwolumabu vs interwencje alternatywne w przedziałach 3-miesięcznych, zgodnie z modelem drugiego rzędu ( $P_1=0$ , $P_2=-1$ ; skala, kształt x 2). ....	151
Tab. 74. Szacowane ilorazy szans dla obiektywnej odpowiedzi na podstawie modelu efektów stałych.*.....	151
Tab. 75. Szacowane ilorazy szans dla odpowiedzi częściowej na podstawie modelu efektów stałych.*.....	152
Tab. 76. Charakterystyka populacji w badaniu Sharma 2016 (CheckMate 032).....	158
Tab. 77. Charakterystyka populacji w badaniu Sharma 2017 (CheckMate 275).....	160
Tab. 78. Charakterystyka populacji w badaniu Joly 2009 (GETUG).....	161
Tab. 79. Charakterystyka populacji w badaniu Jones 2017.....	163
Tab. 80. Charakterystyka populacji w badaniu Vaughn 2002. ....	164
Tab. 81. Charakterystyka populacji w badaniu Choueiri 2012:.....	166
Tab. 82. Charakterystyka populacji w badaniu Kim 2016. ....	166
Tab. 83. Charakterystyka populacji w badaniu Petrylak 2016.....	168
Tab. 84. Charakterystyka populacji w badaniu Akaza 2007.....	169
Tab. 85. Spis badań włączonych do części głównej analizy:.....	174
Tab. 86. Spis badań włączonych do porównania pośredniego PHE.....	175
Tab. 87. Spis badań wykluczonych z przeglądu przeprowadzonego w ramach aktualizacji z datą odcięcia 9.09.2017 r. ....	180
Tab. 88. Spis badań wykluczonych z porównania pośredniego PHE.....	180
Tab. 89. Krytyczna ocena badania .....	186
Tab. 90. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). ....	194



# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Bellmunt 2010** Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850-1855.
- Booth 2012** Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012; 30: 1030-1033.
- Broglio 2009** Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1642-1649.
- Buyse 2007** Buyse M, Burzykowski T, Carroll K i wsp. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218-5224.
- Duchnowska 2017** Duchnowska R, Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii u chorych na nowotwory. *Onkol Prakt Klin Edu* 2017;3(2):67-70.
- Hodi 2010** Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
- Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego** Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. <http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm>, dostęp 17.09.2017.
- Petrylak 2017** Daniel P Petrylak, Ronald de Wit, Kim N Chi, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32365-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32365-6).
- Kantoff 2010** Kantoff PW, Higano CS, Shore ND i wsp; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.
- Robert 2011** Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
- Rutkowski 2016** Rutkowski P, Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego. *Journal of Oncology* 2016; volume 66, number 1, 68-69 DOI: 10.5603/NJO.2016.0009. Polskie Towarzystwo Onkologiczne ISSN 0029-540X
- Saad 2010** Saad ED, Katz A, Hoff PM i wsp. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7-12.
- Sherrill 2012** Sherrill B, Kaye JA, Sandin R i wsp. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 287-296.
- Shitara 2012** Shitara K, Ikeda J, Yokota T i wsp. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1224-1231.

**Ustawa refundacyjna  
2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

**Wytyczne PTU 2013**

Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS); u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi górnych dróg moczowych; u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego; u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne za zgodą European Association of Urology.