

Analiza Kliniczna

Bavencio[®] (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 października 2021 r.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Metodyka	18
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	23
2.2 Ocena bezpieczeństwa	23
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	23
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna.....	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	29
5 Awelumab vs BSC – badanie RCT <i>JAVELIN Bladder 100</i>	31
5.1 Opis metodyki włączonych badań	31
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	37
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	37
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	40
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	43
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	48
5.4 Skuteczność kliniczna.....	53
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	54
5.4.1.1 ██████████	55

5.4.1.2	Analiza w podgrupach.....	56
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	64
5.4.2.1	Analiza w podgrupach.....	64
5.4.3	Odpowiedź na leczenie	70
5.4.3.1	Populacja ogólna (ITT)	70
5.4.3.2	Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	71
5.4.3.3	Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-)	73
5.4.4	Kontrola choroby (DCR).....	74
5.4.5	Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR).....	74
5.4.6	Czas trwania odpowiedzi (DoR).....	75
5.4.7	Jakości życia – punkty końcowe ocenianie przez pacjentów (PROs)	76
5.4.8	Czas do zakończenia kolejnej linii terapii.....	77
5.5	Bezpieczeństwo	77
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	78
5.5.2	Poszczególne AEs	80
5.5.3	Ciężkie TEAEs (SAEs).....	83
5.5.4	AEs związane z leczeniem.....	85
5.5.5	AEs związane z układem immunologicznym.....	87
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	90
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	101
8	Badania w toku.....	104
9	Wyniki	106
10	Dyskusja	111
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	117
12	Wnioski końcowe	119
13	Załączniki.....	121
13.1	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>	121
13.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	125
13.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	125
13.2.2	Skala Jadad.....	130
13.2.3	Skala AMSTAR 2	130

13.2.4	Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18 (FBISI-18)	
	137	
13.2.5	Kwestionariusz EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L).....	138
13.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2	139
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	141
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	
	142	
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	142
13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny	
	wykluczeń	142
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	143
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	145
	Wkład autorów w opracowanie raportu	154
	Spis Tabel	155
	Spis Wykresów	158
	Piśmiennictwo	159

Wykaz skrótów

ADA	Adalimumab
Aes	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWE	Awelumab
bd.	Brak danych
BIRC	Zaślepiąca niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIS	Cisplatyna
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Antygen 4 związany z limfocytami T (z ang. <i>Cytotoxic T Cell Antigen</i>)
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
DRS-P	<i>Disease Related Symptoms – Physical</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala sprawności ECOG (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FBISI-18	Kwestionariusz FBISI-18 (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18</i>)
FBISI-18	<i>FACT Bladder Symptom Index</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FFPE	Próbka utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GEM	Gemcytabina
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (z ang. <i>Human Papillomavirus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
H SCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Wskaźnik użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. <i>Health utility index</i>)
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoints Inhibitors</i>)
IFN	Interferon
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
KAR	Karboplatyna
la/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>locally advanced or metastatic urothelial carcinoma</i>)
MACE	Poważne niepożądane incydenty sercowe (z ang. <i>Major Adverse Cardiac Event</i>)
MCC	Rak z komórek Merkla (z ang. <i>Merkel Cell Carcinoma</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania (z ang. <i>Not Estimable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
Per	Percentyl
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program Lekowy
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per-Protocol</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PT	Pełen tekst
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTH	Radioterapia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TFI	Czas wolny od leczenia (z ang. <i>Treatment-free interval</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja określenia stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: <i>tumour</i> – guz (pierwotny), <i>node</i> – węzeł (chłonny), <i>metastasis</i> – przerzut (odległy)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time to Response</i>)
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>Urothelial Cancer</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
UTUC	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WPL	Wnioskowany Program Lekowy
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IV stopień zaawansowania) rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego (la/mUC, z ang. *locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania

przeглядów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.;
 - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu;
 - brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną);
 - stan sprawności według ECOG 0 – 1;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – awelumab w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL, w ramach leczenia podtrzymującego wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- (ORR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), jakość życia;
 - o bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych; przeglądy systematyczne oceniające stosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku pełnotekstowej analizy trzech publikacji rozważanych pod kątem włączenia, do

raportu włączono przegląd systematyczny *Lavoie 2021*, w którym oceniano pierwszą linię terapii celowanej stosowanej w przerzutowym raku urotelialnym. Ze względu na stwierdzenie więcej niż jednego krytycznego ograniczenia, przegląd uzyskał ocenę krytycznie niskiej wiarygodności. W przeglądzie poszukiwano badań III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii celowanej w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego UC. Jedynym badaniem włączonym do przeglądu *Lavoie 2021*, spełniającym również kryteria włączenia do niniejszego raportu, było badanie *JAVELIN Bladder 100*, które również zostało zidentyfikowane w ramach własnego przeglądu systematycznego i włączone do niniejszego raportu. Zatem odnaleziony przegląd systematyczny potwierdził trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania badań pierwotnych. Autorzy przeglądu *Lavoie 2021* opisali wyniki badania *JAVELIN Bladder 100* w sposób zbieżny z opisem przedstawionym w niniejszym raporcie (nie przedstawiono danych ani wyników, które nie byłyby zaprezentowane w treści raportu). Terapia podtrzymująca awelumabem +BSC w istotny statystycznie sposób wpływała na wydłużenie OS i PFS względem BSC, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu *Lavoie 2021* stwierdzają, że na podstawie dotychczasowych wyników badań pierwszej linii leczenia mUC standardową opieką nad pacjentami nie otrzymującymi wcześniej platyny powinna być chemioterapia, a następnie podanie ICI (awelumab) jako leczenia podtrzymującego lub po progresji.

Awelumab + BSC vs BSC – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

grupą kontrolną – *JAVELIN Bladder 100*, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leczenia podtrzymującego awelumabem + najlepsza opieka medyczna (AWE+BSC) w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC), u dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stopień IV) rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu).

Główna publikacja *Powles 2020* przedstawia wyniki analizy *interim* z odcięciem danych 20 grudnia 2019 r., która po weryfikacji przez niezależną komisję została uznana za analizę końcową (granice istotności statystycznej dla OS w populacji ITT i PD-L1(+) zostały przekroczone). Uwzględniono również dodatkowe dane odnalezione w bazie *clinicaltrials.gov* oraz dokumencie *EPAR 2020*. Włączono również doniesienia konferencyjne: *Powles 2020a* – punkty oceniane przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*), w tym czasu do pogorszenia objawów (TTR, z ang. *Time-to-deterioration*), *Grivas 2020*, *Powles 2021* oraz *Loriot 2021* – dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach pacjentów, *Sridhar 2021* – ocena przeżycia całkowitego w podgrupach chorych względem oceny przerwy w leczeniu (TFI, z ang. *Treatment-free interval*), *Grivas 2021* – wyniki dotyczące czasu do końca kolejnej linii leczenia (z ang. *Time to end of next line therapy*).

Głównym (pierwszorzędownym) punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oceniane zarówno w całej populacji badania (populacja ITT – po 350 pacjentów w grupie AWE+BSC i

BSC), jak również w populacji chorych z dodatnim statusem PD-L1(+) (189 vs 169 pacjentów). Dodatkowymi (drugorzędownymi) punktami końcowymi były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz kontrola choroby (DCR), czas do zakończenia kolejnej linii terapii, punkty oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do pogorszenia objawów (TTD) oraz analiza bezpieczeństwa.

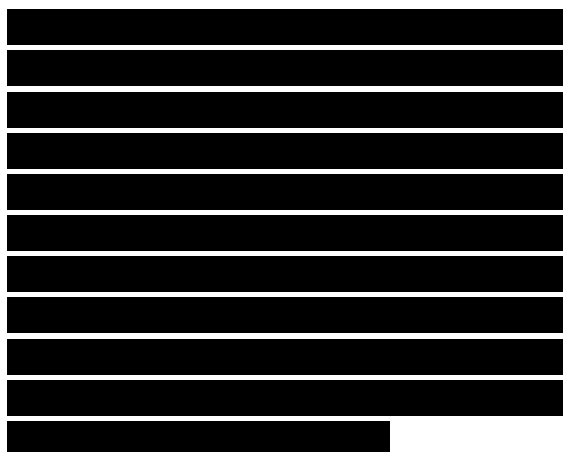
Ocena progresji i odpowiedzi na leczenie wykonywana była przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co eliminuje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu wskazano przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej (ITT) oraz w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), jako główny punkt końcowy. W momencie wykonania analizy *interim* (odcięcie danych 21 października 2019 r.) w populacji ITT mediana OS w grupie AWE+BSC wynosiła 21,4 (95% CI: 18,9; 26,1) miesiąca, natomiast w grupie BSC 14,3 (95% CI: 12,9; 17,9) miesiąca, AWE istotnie wydłużał przeżycie całkowite: HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,86), $p = 0,01$. Jednoroczne przeżycie wynosiło w grupie AWE+BSC 71,3% (95% CI: 66,0; 76,0), a w grupie BSC 58,4% (95% CI: 52,7; 63,7). W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), w grupie AWE+BSC mediana nie została osiągnięta (95% CI: 20,3; NO) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 17,1 (95% CI: 13,5; 23,7) miesiąca, HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79), $p < 0,01$. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 19 stycznia 2020 roku) potwierdziły wyniki pierwszej analizy.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny



Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W badaniu wskazano PFS jako dodatkowy punkt końcowy. W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana PFS wynosiła 3,7 (95% CI: 3,5; 5,5) miesiąca, natomiast w BSC 2,0 (95% CI: 1,9; 2,7) miesiąca; odnotowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu awelumabu: HR = 0,62 (95% CI: 0,52; 0,75). Podobne wyniki odnotowano w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+): w grupie AWE+BSC mediana PFS wynosiła 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4), natomiast w grupie BSC mediana PFS wynosiła 2,1 (95% CI: 1,9; 3,5) miesiąca, HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). ORR w populacji ITT w grupie AWE+BSC odnotowano u 34/350 pacjentów – 9,7% (95% CI: 6,8%; 13,3%), natomiast w grupie BSC u 5/350 pacjentów – 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%), awelumab istotnie, blisko 7-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 6,80 (95% CI: 2,69; 17,18), $p < 0,0001$, NNT = 13 (95% CI: 9; 21). Podobnie w przypadku populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) ORR odnotowano u 26/189 (13,8% [95% CI: 9,2%; 19,5%]) pacjentów w grupie AWE+BSC oraz u 2/169 (1,2% [0,1%; 4,2%]) pacjentów w grupie BSC, RB = 11,62 (95% CI:

2,80; 48,24), $p = 0,0007$, NNT = 8 (95% CI: 6; 14).

Kontrola choroby (DCR). W populacji ITT odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania statusu kontroli choroby w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: RB = 1,50 (95% CI: 1,21; 1,85), $p = 0,0002$, NNT = 8 (95% CI: 5; 15). W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) uzyskano analogiczne wyniki: RB = 1,58 (95% CI: 1,18; 2,11), $p = 0,0021$; NNT = 7 (95% CI: 4; 16).

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR). W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana TTR wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiące, a w grupie BSC 2,0 (zakres: 1,8; 7,0) miesiące. Podobne wyniki odnotowano również w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+): w grupie AWE+BSC mediana TTR wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiące, a w populacji BSC 2,8 (zakres: 1,8-3,8) miesiące.

Czas trwania odpowiedzi (DoR). W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji nie została osiągnięta NO (95% CI: 15,6; NO) miesięcy, podobnie w grupie BSC, NO (95% CI: NO; NO) miesięcy.

Jakość życia - czas do pogorszenia objawów (TTD). TTD definiowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBSI-DRS-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index, DRS-P – disease related symptoms-physical*), potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Ogółem, mediana TTD w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami: HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,77), $p = 0,174$. Brak znamienych różnic obserwowano

również, gdy w definicji TTD uwzględniono zdarzenia zgonu, HR = 0,84 (95% CI: 0,681; 1,028), p = 0,089. W podgrupie PD-L1(+) mediana TTD nie została osiągnięta w grupie AWE+BSC, NO (95% CI: 9,3; NO) w porównaniu do 28,5 miesiąca (95% CI: 13,7; NO) w grupie BSC, HR = 1,51 (95% CI: 0,946; 2,401).

Czas do zakończenia kolejnej linii terapii. Czas do ocenianego zdarzenia był dłuższy w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: w populacji ITT mediana wynosiła 14,8 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,2 (95% CI: 8,0; 11,5) miesięcy i ryzyko zakończenia kolejnej linii leczenia było istotnie mniejsze po zastosowaniu AWE+BSC: HR = 0,67 (95% CI: 0,545; 0,815). Podobnie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) mediana czasu do zakończenia kolejnej linii leczenia wynosiła 18,1 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,0 (95% CI: 7,9; 12,5) miesięcy (AWE+BSC vs BSC), a hazard względny zdarzenia obliczony w porównaniu obu grup również był istotny statystycznie, HR = 0,61 (95% CI: 0,451; 0,818).

Bezpieczeństwo

TEAEs odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs ≥ 3 stopnia odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. Zarówno **TEAEs ogółem**, jak i **TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC, odpowiednio RR = 1,26 (95% CI: 1,19; 1,34), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 5; 7) i RR = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,33), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7).

Ogółem w grupie AWE+BSC **poszczególne AEs** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej

częstości w grupie awelumabu był krwimocz, natomiast wynik nie był znamieny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd. W ocenie ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano żadnych znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ogółem **SAEs** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: 27,9% vs 20,0%, RR = 1,40 (95% CI: 1,06; 1,83), p = 0,0159, NNH = 13 (95% CI: 8; 65). Jedynie w przypadku SAEs w postaci progresji choroby wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka jej wystąpienia w grupie AWE+BSC vs BSC: 0,9% vs 4,6%, RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,64), p = 0,0075, NNT = 27 (95% CI: 17; 75).

Zgodnie z oczekiwaniami zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano w grupie aktywnego leczenia, czyli grupie, która otrzymywała leczenie podtrzymujące awelumabem. Najczęstszymi AEs związanymi ze stosowanym leczeniem były świąd (13,7% chorych z grupy AWE+BSC), niedoczynność tarczycy (10,5% chorych), biegunka i reakcje związane z wlewem (obydwa u 10,2% chorych).

AEs związane z układem immunologicznym wystąpiły u 29,4% pacjentów otrzymujących AWE+BSC, w tym AEs ≥ 3 stopnia nasilenia u 24 (7,0%) pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym należały zaburzenia pracy tarczycy, w tym niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy, które wystąpiły odpowiednio u 10,2% i 4,7% chorych. Licznie występowały też zdarzenia niepożądane w postaci wysypki, które zaobserwowano u 4,9% pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z układem

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

immunologicznym o nasileniu 4 lub 5 stopnia, a irAEs o nasileniu 3 stopnia raportowano u pojedynczych pacjentów.

Wnioski

W leczeniu raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego, od czasu wprowadzenia do terapii systemowej cisplatyny w latach 70. XX w., przez długie lata nie odnotowano istotnego postępu. Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię I linii opartej na pochodnych platyny (obiektywna odpowiedź na leczenie u 40-50% pacjentów, a choroba stabilna u 75-80% chorych), szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, a mediana przeżycia nie jest zbyt długa i wynosi kilkanaście miesięcy.

Leczenie podtrzymujące I linii jest nową strategią postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (IV stopień zaawansowania) UC zakładającą zastosowanie inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) – awelumabu w przypadku braku progresji po zastosowaniu pochodnych platyny w I linii chemioterapii.

Jak podkreślają eksperci kliniczni strategia ta stanowi szansę na zwiększenie dostępności chorych do leczenia ICIs, a tym samym umożliwia poprawę przeżycia w tej grupie chorych (*Gajate 2020*), ponieważ w chwili obecnej dla polskich pacjentów z UC dostępne są jedynie leki w ramach katalogu chemioterapii, a brak jest dostępu do innowacyjnych terapii ICs. We wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją *JAVELIN Bladder 100* wykazano, że awelumab w porównaniu do najlepszej opieki

medycznej bez zastosowania leczenia podtrzymującego istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, a także znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi całkowitej), przy zachowaniu jakości życia pacjentów i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych awelumabem jest związane przede wszystkim z brakiem aktywnego leczenia w grupie komparatora. Najczęściej obserwowane AEs związane ze stosowanym leczeniem były natomiast łatwe do opanowania.

Ponadto w badaniu *JAVELIN Bladder 100* zaobserwowano, że pomimo iż dużo więcej chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie inhibitorami punktów kontrolnych w ramach kolejnej linii, przeżycie całkowite pozostało istotnie dłuższe w grupie awelumabu, co podkreśla korzyść rozpoczęcia leczenia podtrzymującego immunoterapią bezpośrednio po chemioterapii pierwszej linii, w porównaniu do wstrzymania rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby. Ważne jest również podkreślenie, że w polskich warunkach pacjenci z progresją po chemioterapii I linii nie mają dostępu do nowoczesnych form leczenia, np. immunoterapii w II linii, stąd jest szczególnie ważne by utrzymać efekty kliniczne chemioterapii I linii.

Objęcie finansowaniem awelumabu we dla wnioskowanej populacji zapewni chorym dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii, ponieważ pacjenci nie mogą skorzystać aktualnie z dedykowanego programu lekowego, omdnienie niż ma to miejsce w innych nowotworach urologicznych, np. raku prostaty czy nerki. Wprowadzenie refundacji awelumabu stanowi

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

więc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną polskich pacjentów.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IV stopień zaawansowania) rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego (la/mUC, z ang. *locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 4 października 2021 r.):

- ESMO Congress – z lat 2021, 2019, 2018;
- ESMO Virtual Congress – rok 2020;
- ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress – rok 2020;
- ESMO Immuno-Oncology Congress – rok 2019;
- ASCO Annual Meeting – z lat 2021, 2019, 2018;
- ASCO Virtual Annual Meeting – rok 2020;
- ASCO Genitourinary Cancers Symposium – z lat 2021; 2020, 2019;
- AUA Annual Meeting – z lat 2021, 2020;
- EAU Congress – z lat 2021, 2020;
- EAU Section of Oncological Urology (ESOU) Meeting – z lat 2021, 2020.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	avelumab[nm] OR avelumab[all]
2	"carcinoma, transitional cell"[mh]
3	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]
4	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]
5	#3 AND #4
6	#2 OR #5
7	#1 AND #6
8	maintenance[all]
9	#7 AND #8

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('avelumab'/exp OR 'avelumab') AND [embase]/lim
2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim
4	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim
5	#3 AND #4
6	#2 OR #5
7	#1 AND #6
8	(maintenance OR 'maintenance therapy'/exp) AND [embase]/lim

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy
9	#7 AND #8

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	Avelumab
2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
3	'transitional cell' OR urothelial
4	cancer OR carcinoma
5	#3 AND #4
6	#2 OR #5
7	#1 AND #6
8	maintenance OR [mh "maintenance"]
9	#7 AND #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 28 października 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Bavencio 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IV) raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną) stan sprawności według ECOG 0 – 1 	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> awelumab w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL, w ramach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	podtrzymującego wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> awelumab dawkowany niezgodnie z ChPL lub nie stosowany jako leczenie podtrzymujące po pierwszej linii chemioterapii
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza opieka medyczna (BSC, z ang. <i>Best Supportive Care</i>) (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego +/- placebo w badaniach klinicznych celem zaślepienia ocenianej interwencji) 	<ul style="list-style-type: none"> inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), kontrola choroby (DCR), jakość życia; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych przeglądy systematyczne oceniające stosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii w docelowej populacji chorych 	<ul style="list-style-type: none"> badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania eksperymentalne wczesnych faz I/II badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej inne niż podano w kryteriach włączenia

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa awelumabu w docelowej populacji chorych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDAKTOR] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDAKTOR]

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDACTED] wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDACTED] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias (ROB2)*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2020*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2020*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 28 października 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 23 w Pubmed, 84 w Embase oraz 30 w Cochrane (łącznie 137). Wśród nich zidentyfikowano 52 opracowania wtórne, spośród których 3 analizowano w pełnym tekście pod kątem włączenia do raportu.

Poszukiwano poprawnie wykonanych przeglądów systematycznych (PS) prezentujących informacje potwierdzające wykonanie systematycznego wyszukiwania danych (słowa kluczowe, strategia wyszukiwania, liczby trafień, kryteria selekcji). Przeglądy musiały dotyczyć oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa awelumabu w leczeniu podtrzymującym I linii w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

W wyniku pełnotekstowej analizy trzech publikacji rozważanych pod kątem włączenia, do raportu włączono przegląd systematyczny *Lavoie 2021*. Dwie pozostałe publikacje zostały wykluczone, ponieważ nie były przeglądami systematycznymi. Były to opracowania wtórne stanowiące komentarz do włączonego do przeglądu badania *JAVELIN Bladder 101*.

Ocenę jakości analizowanego opracowania wtórnego przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 12	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Lavoie 2021</i>	-	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym *Lavoie 2021* oceniano pierwszą linię terapii celowanej stosowanej w przerzutowym raku urotelialnym. W przeglądzie poszukiwano badań III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii celowanej w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego UC. Włączono: 4 badania oceniające pierwszą linię leczenia (ocena nie będąca przedmiotem niniejszej analizy) oraz 2 badania oceniające terapię podtrzymującą pierwszej linii leczenia – spośród nich tylko jedno spełniało kryteria zgodne z kryteriami włączenia do niniejszego raportu: badanie *JAVELIN Bladder 101*,

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

dotyczące oceny terapii podtrzymującej awelumabem. Drugie badanie dotyczyło oceny lapatynib, czyli leku nie będącego przedmiotem oceny niniejszego raportu. Włączone opracowanie wtórne potwierdziło zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nim dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanego przeglądu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Lovoie 2021*.

Nazwa badania	
Cel	Podsumowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pierwszej linii lub leczenia podtrzymującego po pierwszej linii terapii celowanej w przerzutowym raku urotelialnym
Źródło finansowania	Pfizer Canada Inc.
Metodyka przeglądu	Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeszukane bazy danych: PubMed; po zamknięciu bazy danych wykonano dodatkowe wyszukiwanie ▪ Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne: ASCO, ESMO, ASCO Genitourinary Cancers Symposium ▪ Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wyszukiwanie do 6.10.2020) ▪ Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim ▪ Poszukiwano badań III fazy prezentujących wyniki pierwszej linii leczenia lub leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia terapią celowaną u chorych na mUC ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z mUC ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: terapia celowana, głównie ICIs ▪ <u>Punkty końcowe</u>: ORR, DoR, PFS, OS ▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania III fazy ▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność
Włączone badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwsza linia leczenia: 4 badania – ocena nie będąca przedmiotem niniejszej analizy ▪ Leczenie podtrzymujące po pierwszej linii leczenia: 2 badania, z czego tylko jedno dotyczyło oceny awelumabu: <i>JAVELIN Bladder 100 (Powles 2020)</i> [w drugim badaniu oceniano lapatynib – nie będące przedmiotem oceny niniejszej analizy]
Najważniejsze wyniki	<p>Badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i></p> <p>Skuteczność, AWE+BSC vs BSC, N=350 vs N=350:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana okresu obserwacji: >19 mies. ▪ ORR: 9,7% (95% CI: 6,8%; 13,3%) vs 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%), OR=7,5 ▪ DoR, mediana (95% CI) [mies.]: nie osiągnięto vs nie osiągnięto ▪ PFS, mediana [miesiące]: 3,7 vs 2,0, HR=0,62 (95% CI: 0,52; 0,75), p<0,001 ▪ OS, mediana [miesiące]: 21,4 vs 14,3, HR=0,69 (95% CI: 0,56; 0,86), p=0,001 <p>Bezpieczeństwo, AWE+BSC vs BSC, N=344 vs N=345:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakończenie leczenia z powodu TRAEs: 9,6% vs 0% ▪ TRAEs 3-4 stopnia: 16,6% vs 0%

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania	
	▪ Zgony w wyniku TRAEs: 0,3% vs 0%
Wnioski	Rola terapii celowanej w raku pęcherza szybko ewoluuje wraz z licznymi badaniami fazy III prowadzonymi we wszystkich liniach terapii, w tym skojarzeniach ICI z chemioterapią pierwszego rzutu. Ostatnie badania dotyczące terapii celowanej rozszerzyły opcje terapii ICIs w mUC.

Badanie II fazy JAVELIN Bladder 100 oceniało pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC (Ia/mUC). Pacjenci, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby po czterech do sześciu cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu, zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące z zastosowaniem ICI awelumabu plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC; N = 350) lub samego BSC (N = 350). Przy medianie okresu obserwacji dłuższej niż 19 miesięcy wykazano statystycznie istotną poprawę pierwszorzędnego punktu końcowego: wydłużenie OS po dodaniu awelumabu do BSC w porównaniu z samym BSC (mediana OS 21,4 vs 14,3 miesiąca, HR = 0,69 [95% CI: 0,56; 0,86]; p = 0,001). Również mediana PFS była istotnie dłuższa dla AWE+BSC vs BSC (3,7 vs 2,0 miesięcy; HR = 0,62 [95% CI: 0,52; 0,75]). Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla kwestionariuszy FBISI-18 i EQ-5D-5L były podobne w obu grupach leczenia. ORR była wyższa dla awelumabu +BSC w porównaniu z ramieniem kontrolnym, mediana DoR nie została osiągnięta. Przerwanie podawania awelumabu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) wystąpiło u 9,6% pacjentów, a TRAEs o nasileniu 3 stopnia lub wyższego wystąpiły u 16,6% chorych w ramieniu awelumabu. Najczęstszymi TRAEs stopnia ≥ 3 w ramieniu awelumabu były: zwiększenie aktywności lipazy (2,9%), zwiększenie aktywności amylazy (2,0%), reakcje związane z infuzją (0,9%) oraz świąd, niedoczynność tarczycy, zmęczenie, wysypka, nudności i bóle stawów (0,3% dla każdego). Zgon przypisywany TRAE zgłoszono u jednego pacjenta w ramieniu awelumabu (0,3%).

Badanie *JAVELIN Bladder 100* zostało zaprojektowane w celu oceny efektów w całej populacji oraz u pacjentów z guzami PD-L1(+). W ocenie OS wykazano istotną korzyść dla OS wśród wszystkich pacjentów w grupie AWE+BSC względem BSC (HR = 0,69 [95% CI: 0,56; 0,86]; p = 0,001) i nieco większą korzyść wśród pacjentów z ekspresją PD-L1(+) (HR = 0,56 [95% CI: 0,40; 0,79]; p < 0,001). W badaniu wykazano statystycznie istotną korzyść dla OS w przypadku kontynuacji leczenia awelumabem i BSC w porównaniu z samym BSC u pacjentów, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po czterech do sześciu cyklach chemioterapii opartej na platynie, co skutkuje zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% w całej badanej populacji (p = 0,001) oraz 44% zmniejszenie ryzyka zgonu wśród pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1(+) (p < 0,001). Korzyści te utrzymywały się, mimo że ponad połowa pacjentów w ramieniu samego BSC otrzymywała ICI po progresji. Autorzy przeglądu stwierdzają, że dotychczasowe wyniki sugerują, że

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ekspresja PD-L1(+) może odgrywać rolę w przewidywaniu korzyści z monoterapii ICI u pacjentów kwalifikujących się do platyny, ma niską zdolność predykcyjną dla terapii skojarzonej ICI i może odgrywać rolę w przewidywaniu korzyści z leczenia podtrzymującego ICI.

Terapia podtrzymująca awelumabem została zatwierdzona przez FDA 30 czerwca 2020 r., przez HC 11 stycznia 2021 r., a EMA 21 stycznia 2021 r. Autorzy przeglądu *Lovoie 2021* stwierdzają, że na podstawie dotychczasowych wyników badań pierwszej linii leczenia mUC standardową opieką nad pacjentami nie otrzymującymi wcześniej platyny jest chemioterapia, a następnie podanie ICI jako leczenia podtrzymującego lub po progresji.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 28 października 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 23 w Pubmed, 84 w Embase oraz 30 w Cochrane (łącznie 137). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 40.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 90 pozycji, spośród których 89 wykluczono na tym etapie – 2 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 37 było doniesieniami konferencyjnymi, a 52 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 6 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, a w 1 nieprawidłową populację.

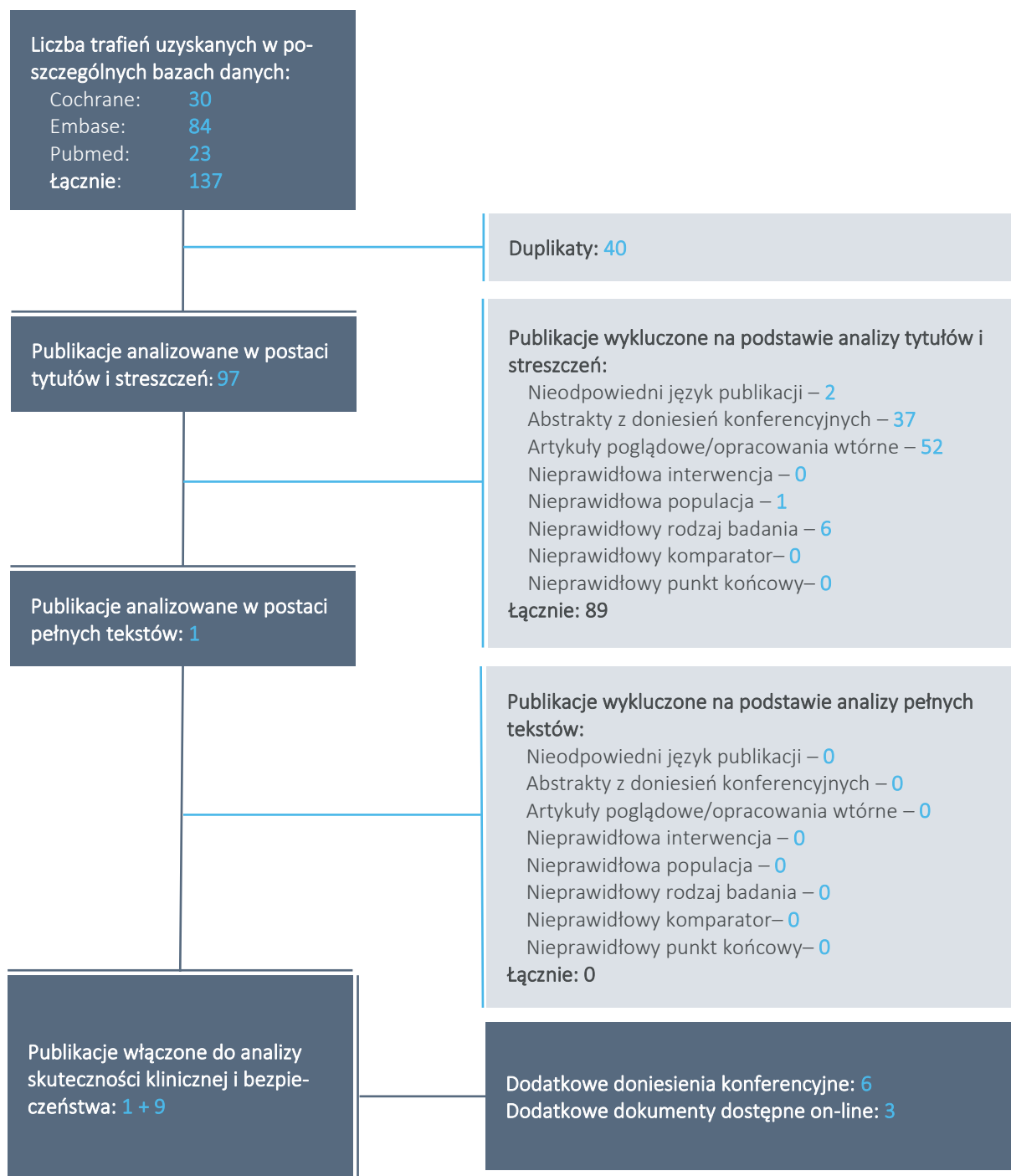
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 1 publikację, która spełniła kryteria selekcji przyjęte w raporcie, opisującą badanie RCT *JAVELIN Bladder 100*.

Przeprowadzono również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 6 abstraktów. Dodatkowo, uwzględniono również dokument EPAR dla ocenianego leku, opublikowany na stronie EMA oraz dodatkowe dane dostępne na stronie *clinicaltrials.gov* dla badania *JAVELIN Bladder 100 (CT 2021)* i materiały udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny ([REDACTED]). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono zatem 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 9 pozycji dodatkowych (doniesień konferencyjnych i innych źródeł):

- *Powles 2020* – badanie *JAVELIN Bladder 100*;
- Doniesienia konferencyjne: *Grivas 2020*, *Grivas 2021*, *Loriot 2021*, *Powles 2020a*, *Powles 2021*, *Sridhar 2021*;
- dokument *EPAR 2020* oraz materiały dla badania *JAVELIN Bladder 100* dostępne na stronie *clinicaltrials.gov (CT 2021)* i materiały udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny ([REDACTED]).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 28 października 2021 roku.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5 Awelumab vs BSC – badanie RCT JAVELIN Bladder 100

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniało przyjęte kryteria włączenia – badanie *JAVELIN Bladder 100*, opisane w publikacji *Powles 2020*. Uwzględniono również dodatkowe dane odnalezione w bazie *clinicaltrials.gov* oraz dokumencie *EPAR 2020*. Włączono również doniesienia konferencyjne, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące badania *JAVELIN Bladder 100*:

- *Powles 2020a* – punkty oceniane przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*), w tym czasu do pogorszenia (TTR, z ang. *Time-to-deterioration*),
- *Grivas 2020*, *Powles 2021* oraz *Loriot 2021* – dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach pacjentów,
- *Sridhar 2021* – ocena przeżycia całkowitego w podgrupach chorych względem oceny przerwy w leczeniu (TFI, z ang. *Treatment-free interval*),
- *Grivas 2021* – wyniki dotyczące czasu do końca kolejnej linii leczenia (z ang. *Time to end of next line therapy*).

Badanie *JAVELIN Bladder 100* było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leczenia podtrzymującego awelumabem + najlepsza opieka medyczna (AWE+BSC) w porównaniu do terapii składającej się z wyłącznie najlepszej opieki medycznej (BSC), u dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stopień IV) rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu).

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *JAVELIN Bladder 100*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	Ponad 19 [^] miesięcy	TAK	AWE+BSC: 350 BSC: 350 (w momencie randomizacji)	Analiza skuteczności: populacja ITT (N = 700) oraz w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 358) Analiza bezpieczeństwa: populacja pacjentów, którzy otrzymali	197 (w tym 3 w Polsce)	Pfizer we współpracy z Merck

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
-------------------	--------------------------------------	------------------	--------------------	-----------------	------------	-----------------	---------

leczenie: AWE+BSC (N = 344),
BSC (N = 345)

[^] mediana czasu przeżycia całkowitego w każdej z grup.

W publikacji *Powles 2020* przedstawiono wyniki analizy *interim* z odcięciem danych 20 grudnia 2019 r. Przedstawiona w publikacji mediana okresu obserwacji przeżycia całkowitego wynosiła ponad 19 miesięcy w każdej z grup.

Badanie było sponsorowane przez firmę Pfizer we współpracy z firmą Merck. Badanie to zostało opublikowane w bazie ClinicalTrials.gov i otrzymało numer: NCT02603432.

Chorych poddano randomizacji do dwóch grup w stosunku 1:1 z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii (całkowita lub częściowa odpowiedź vs choroba stabilna) i umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii (trzewne vs inne). Lokalizacja inne niż trzewne obejmowała również pacjentów z nieoperacyjną, miejscowo zaawansowaną chorobą, w tym z przerzutami do kości.

Głównym (pierwszorzędowym) punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oceniane zarówno w całej populacji badania (populacji ITT), jak również w populacji chorych z dodatnim statusem PD-L1(+), zdefiniowanym przy spełnieniu przynajmniej jednego z trzech kryteriów: ekspresja PD-L1 na $\geq 25\%$ komórek nowotworowych; ekspresja PD-L1 na $\geq 25\%$ komórek immunologicznych naciekających guz, jeżeli odsetek komórek immunologicznych w przestrzeni zajmowanej przez komórki guza był większy niż 1%; lub ekspresja na 100% komórek immunologicznych naciekających guz, jeżeli odsetek komórek immunologicznych w przestrzeni zajmowanej przez komórki guza był nie większy niż 1%. Ocena ekspresji wykonywana była testem SP263, Ventana Medical Systems. Dodatkowymi (drugorzędowymi) punktami końcowymi były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), zdefiniowana jako: całkowita odpowiedź lub częściowa, zgodna z kryteriami RECIST wersja 1.1., oceniana od randomizacji poprzedzającej zastosowanie leczenia podtrzymującego (zatem zmiana w okresie chemioterapii nie była uwzględniana) do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (u pacjentów z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii ORR określano jako „niemożliwa do oceny” w przypadku braku dowodów na obecność choroby po randomizacji lub „progresja choroby” w przypadku progresji po randomizacji, inne kategorie nie mogły być przypisane do tej grupy pacjentów). Oceniano także czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, *time to response*), czas trwania odpowiedzi (DoR), czas do zakończenia kolejnej linii terapii oraz kontrolę choroby (DCR), która została zdefiniowana jako: całkowita odpowiedź, częściowa

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

odpowieź, niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji (utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych u pacjentów z jedynie zmianami niedocelowymi), choroba stabilna ≥ 6 tygodni, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., oceniana od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena progresji i odpowiedzi na leczenie wykonywana była przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co eliminuje ryzyko systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji. W badaniu ocenie podlegały również punkty oceniane przez pacjentów (PROs) dotyczące oceny czasu do pogorszenia objawów (TTD), wykonano również analizę bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Wielkość próby oszacowano na 668 pacjentów, w tym 334 (50%) z ekspresją PD-L1(+). W ramach głównej analizy dla oceny przeżycia całkowitego zaplanowano, że wymagane jest 425 zdarzeń w postaci zgonów, aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 93% w populacji ogólnej (ITT) przy założeniu istotności wynoszącej $\alpha = 0,015$ z wykorzystaniem jednostronnego testu log-rank, a także 219 zdarzeń w postaci zgonów, aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 80% w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), przy założeniu istotności wynoszącej $\alpha = 0,01$ z wykorzystaniem jednostronnego testu log-rank. Kryteria te odpowiadały wartościom hazardu względnego wynoszącym odpowiednio HR = 0,7 dla oceny OS w populacji ogólnej ITT oraz HR = 0,65 dla oceny OS w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+). Uwzględnienie obu populacji w ocenie pierwszorzędowej (ITT i PD-L1(+)) oparto na podstawie wniosków z poprzednich badań dotyczących awelumabu i innych jemu podobnych leków stosowanych w drugiej linii terapii zaawansowanego raka urotelialnego, które wskazują wyższą odpowiedź na leczenie u pacjentów z dodatnim statusem PD-L1(+) niż u pacjentów z ujemnym statusem PD-L1(-).

Zaplanowano też przeprowadzenie jednej analizy *interim* po wystąpieniu 74% zgonów w przypadku populacji ogólnej (ITT) oraz 66,7% zgonów w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+). Weryfikacja analizy *interim* 20 grudnia 2019 r. przez niezależną komisję wykazała, że granice istotności statystycznej dla OS w populacji ITT i PD-L1(+) zostały przekroczone (odpowiednio $p < 0,053$ i $p < 0,0014$) – analiza *interim* została uznana za analizę końcową. Do oszacowania punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) użyto metody Kaplana-Meiera. Metodyka badania zakładała sekwencyjne przeprowadzenie analiz w dwóch populacjach: ITT oraz z dodatnim statusem PD-L1(+), opracowano dwustronne przedziały ufności dla oceny HR dla punktu końcowego przeżycie całkowite (OS), podano także 95% nieskorygowane przedziały ufności. W celu określenia dokładnych, dwustronnych, 95% przedziałów ufności dla punktu końcowego, odpowiedź na leczenie (ORR) wykorzystano metodę Cloppera-Pearsona, natomiast do obliczenia stratyfikowanych ilorazów szans dla tego punktu

końcowego w obu analizowanych w badaniu populacjach wykorzystano metodę Mentela-Haenszela, która jest analogiczna do regresji logistycznej.

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono zarówno w populacji ITT (N = 700), jak i w populacji z dodatkowym statusem PD-L1(+) (N = 358), natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono u pacjentów, którzy otrzymali leczenie: przynajmniej jedną dawkę awelumabu w grupie AWE+BSC (n = 344) oraz wśród chorych, którzy ukończyli wizytę w 1. dniu 1. cyklu w grupie BSC (n = 345).

Przebieg pacjentów populacji ogólnej (ITT) w ramach badania *JAVELIN Bladder 100* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przebieg pacjentów – populacja ogólna (ITT), AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Status	AWE+BSC n (%)*	BSC, n (%)*
Pacjenci poddani ocenie według kryteriów włączenia do badania	1005	
Pacjenci wykluczeni z badania zgodnie z kryteriami wykluczenia, ogółem+	305 (30,3%)	
• Niespełnienie kryteriów skryningu	267 (87,5%)	
• Niespełnienie kryteriów kwalifikacji do badania (pacjenci przestali spełniać kryteria włączenia do badania)	11 (3,6%)	
• Wycofanie zgody na udział w badaniu	11 (3,6%)	
• Zgon	3 (1,0%)	
• Inne przyczyny	3 (1,0%)	
Pacjenci włączeni do badania	700	
Otrzymanie leczenia indukcyjnego -- chemioterapia, ogółem^++	700	
GEM+CIS	389 (55,6%)	
GEM+KAR	269 (38,4%)	
GEM+CIS lub KAR±	40 (5,7%)	
Randomizacja	700	
Populacja ITT (ocena skuteczności)+++	350 (100,0%)	350 (100%)
Otrzymali zaplanowane leczenie (ocena bezpieczeństwa)	344 (98,3%)	345 (98,6%)
Nie otrzymali zaplanowanego leczenia	6 (1,7%)	5 (1,4%)
Zakończenie leczenia, ogółem	265 (75,7%)	324 (92,6%)
Z powodu progresji choroby	189 (54,0%)	263 (75,1%)
Z powodu AEs	38 (11,1%)	2 (0,6%)
Przerwanie leczenia		
Z powodu wycofania zgody na udział w badaniu	16 (4,6%)	29 (8,3%)
Z powodu zgonu	5 (1,4%)	14 (4,0%)
Z powodu decyzji badacza	5 (1,4%)	7 (2,0%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Status	AWE+BSC n (%)*	BSC, n (%)*
Z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia	4 (1,1%)	6 (1,7%)
Z innego powodu	7^^ (2,0%)	3^^^ (0,9%)
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych	85 (24,3%)	26 (7,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

+ wartości procentowe dla przyczyn wykluczenia z badania zostały obliczone w odniesieniu do statusu ogółem;

++ wartości procentowe schematów leczenia chemioterapią zostały obliczone w odniesieniu do leczenia indukcyjnego – chemioterapii ogółem;

+++ wartości procentowe poszczególnych statusów zostały obliczone w odniesieniu do populacji ogólnej (ITT);

^ brak oceny 2 pacjentów w grupie BSC;

^^ 3 pacjentów niespełniających kryteriów kwalifikacji do badania (pacjenci, którzy przestali spełniać kryteria włączenia do badania), 2 pacjentów utraconych z obserwacji, 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*), oraz 1 pacjent, który przerwał leczenie z innego powodu;

^^^ 2 pacjentów utraconych z obserwacji oraz 1 pacjent, który przerwał leczenie z innego powodu;

± obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii.

Skryningowi poddano 1005 osób, z czego 305 (30,3%) nie spełniło kryteriów włączenia. Do badania włączono 700 pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne w postaci chemioterapii: 55,6% pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną gemcytabiną i cisplatiną, 38,4% otrzymywało gemcytabinę i karboplatinę, natomiast 5,7% pacjentów otrzymywało terapię składającą się z gemcytabiny i cisplatyny lub karboplatyny. Ostatecznie randomizacji poddano 700 (69,7%) osób, które zostały losowo przydzielone (w stosunku 1:1) do dwóch ramion badania – po 350 osób do grupy AWE+BSC i grupy BSC; była to populacja ITT, w której została wykonana analiza skuteczności. Natomiast ocenę bezpieczeństwa terapii wykonano w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie: 344 (98,3%) pacjentów z grupy AWE+BSC i 345 (98,6%) z grupy BSC. Do daty odcięcia danych 265 (75,7%) pacjentów w ramieniu AWE+BSC i 345 (98,6%) w grupie BSC zakończyło leczenie. Najwięcej chorych zakończyło leczenie z powodu progresji choroby – 189 (54,0%) pacjentów w grupie AWE+BSC oraz 263 (75,1%) pacjentów w grupie BSC. Pozostałymi przyczynami zakończenia leczenia były wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AEs) 38 (11,1% vs 0,6%, odpowiednio w grupie AWE+BSC vs BSC), wycofanie zgody na udział w badaniu (odpowiednio 4,6% vs 8,3%), zgon (1,4% vs 4,0%). W badaniu odsetek pacjentów utraconych z obserwacji był niewielki, 0,6% vs 0,3%, odpowiednio w grupie AWE+BSC vs BSC.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *JAVELIN Bladder 100* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS, PFS, ORR^	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
PROs	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

^ punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskały taką samą ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego według skali ROB 2 dlatego zostały przedstawione jako jeden podpunkt.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

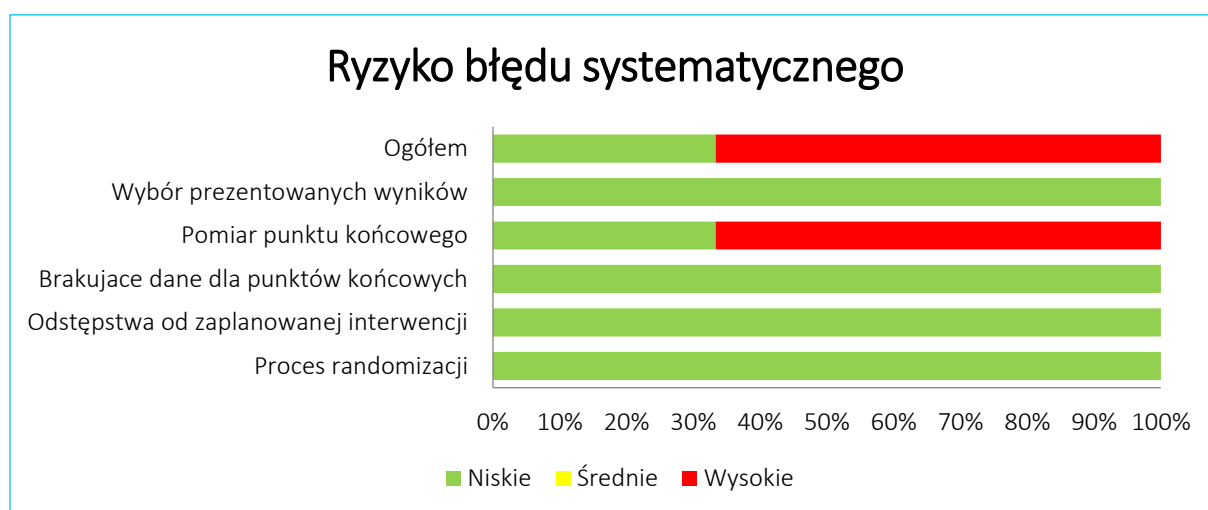
Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów podzielono losowo do dwóch grup w stosunku 1:1. Dodatkowo wprowadzono stratyfikację randomizacji względem: najlepszej odpowiedzi na leczenie chemioterapii pierwszej linii (całkowita odpowiedź/częściowa odpowiedź vs choroba stabilna) oraz miejsca występowania przerzutów w momencie rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii (zajęcie strony trzewnej vs zajęcie strony nietrzewnej). Pomimo braku informacji o szczegółowej metodzie procesu randomizacji, a także informacji o utajeniu sekwencji alokacji pacjentów do czasu włączenia do badania i ich przydzielenia do poszczególnych interwencji, wyjściowe charakterystyki pacjentów w obu grupach nie sugerowały zaburzenia procesu randomizacji, co ostatecznie wpłynęło na niski stopień w ocenie ryzyka błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowości procesu randomizacji. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – badanie nie było zaślepienie, natomiast nie odnotowano odstępstw od zaplanowanych interwencji związanych z eksperymentalnym charakterem badania. Analizę skuteczności oceniono w populacji ITT oraz populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie w przypadku grupy AWE+BSC oraz u pacjentów, którzy zakończyli 1 dzień 1 cyklu w grupie BSC co stanowiło ponad 98% populacji ogólnej w przypadku obu grup. Dane dla głównego punktu końcowego (OS) oraz kluczowych dodatkowych punktów końcowych PFS i ORR oraz innych punktów końcowych były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów – w badaniu utracono z obserwacji jedynie 4 (0,6%) pacjentów poddanych randomizacji, analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT oraz w podgrupie z dodatnim statusem PD-L1(+), stanowiącej ponad 50% osób poddanych randomizacji. Przeprowadzenie analizy skuteczności w tych dwóch populacjach stanowiło podstawowe założenie badania, dlatego też podczas analizy punktów końcowych uznać można, że dane dostępne były dla prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy rozpoczęli zaplanowane leczenie, co stanowiło ponad 98% populacji ITT w przypadku obu grup. W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającej z metody przyjętej do oceny danego punktu końcowego – w przypadku analizy skuteczności (OS, PFS, ORR) ryzyko uznano za niskie: przeżycie całkowite było obiektywnym punktem końcowym, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny, natomiast pozostałe drugorzędowe punkty końcowe podlegały ocenie zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1, przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC, z ang. *Blinded Independent Central Review*), a punkty końcowe PFS i ORR były dodatkowo oceniane przez badaczy. W przypadku oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*) ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru punktu końcowego zostało ocenione na wysokie – badanie nie było zaślepienie, pacjenci mieli świadomość stosowanej interwencji, a ocena zdarzeń niepożądanych i

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

PROs są nieobiektywnymi punktami końcowymi, więc znajomość stosowanej interwencji może wpływać na subiektywną ocenę. Ponadto nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dostępny był protokół badania oraz plan analizy statystycznej, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. W przypadku analizy skuteczności badanie charakteryzowało się bardzo wysoką jakością, z niskim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych, natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów – badanie charakteryzowało się niższą jakością z wysokim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *JAVELIN Bladder 100* dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów, według skali ROB2.



W badaniu *JAVELIN Bladder 100* wprowadzono 4 kolejne poprawki do protokołu – najnowsza wersja protokołu przedstawiona jest z datą 28 marca 2019 roku.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem do badania włączano dorosłych ≥ 18 lat (w Japonii ≥ 20 lat) pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych w IV stadium choroby (T4b, N0, M0; jakiegokolwiek T, N1-N3, M0; jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1). Włączano chorych po wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii (4-6 cykli), zawierającej gemcytabinę + cisplatynę i/lub gemcytabinę + karboplatynę. Przed rozpoczęciem chemioterapii choroba musiała być mierzalna wg kryteriów RECIST v.1.1. Od pacjentów wymagano

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

potwierzonego braku progresji choroby według kryteriów RECIST wersja 1.1. (utrzymująca się całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub choroba stabilna).

DO badania kwalifikowano chorych w dobrym stanie ogólnym – o stanie sprawności wg ECOG 0 lub 1 oraz oczekiwanej długości życia ≥ 3 miesięcy. Ponadto wymagano odpowiedniej czynności narządów wewnętrznych – nerek, wątroby i szpiku kostnego.

W tabeli poniżej przedstawione zostały szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania *JAVELIN Bladder 100* opracowane na podstawie publikacji *Powles 2020*, jak również protokołu z badania.

Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania *JAVELIN Bladder 100*.

Oceniana kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria ogólne	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii) ▪ Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ○ PLT $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $100 \times 10^9/\text{l}$ ○ Hemoglobina $\geq 9\text{g/dl}$ (mogła zostać przetoczona) ▪ Odpowiednia czynność nerek definiowana jako CrCl 50ml/min (obliczony za pomocą równania Cockrofta-Gaulta) lub przez dobową zbiórkę moczu w celu usunięcia kreatyniny lub metodą zgodną z lokalnymi standardami ▪ Odpowiednia czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubina całkowita: $1,5 \times \text{GGN}$ ○ AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$
Jednostka chorobowa	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potwierdzony histologicznie, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych ○ IV stadium zaawansowania choroby (według wytycznych American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer Control Tumor Node Metastasis (TNM) wydanie 7) na początku chemioterapii pierwszej linii (T4b, N0, M0; jakiegokolwiek T, N1-N3, M0; jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1) ○ Mierzalna choroba przed rozpoczęciem chemioterapii pierwszej linii wg kryteriów RECIST wersja 1.1 ▪ Brak progresji choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1 (utrzymująca się całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub choroba stabilna) po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii pierwszej linii, na podstawie oceny radiologicznej przed i po chemioterapii (TK lub RM) przeprowadzonej przez badaczy ▪ Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE), lub jej skrawków (z. ang. <i>Provision of a recent formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue block (or subsection thereof)</i>) z najnowszej biopsji guza pierwotnego lub przerzutowego lub resekcji guza uzyskanej przed leczeniem chemioterapią pierwszej linii, ale w ciągu 1 roku przed randomizacją, bez ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej. W przypadku

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana kategoria	Kryteria selekcji
	<p>braku próbki tkanki FFPE, dopuszczono dostarczenie 15 świeżych niebarwionych preparatów (minimum 10). W przypadku braku takiej próbki, przed randomizacją wykonuje się biopsję <i>de novo</i> (biopsja gruboigłowa lub wycięcie) do celów badawczych</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie dopuszczono pobrania tkanki nowotworowej pochodzącej z cytologii (aspiracja cienkoigłowa, w tym osad z komórek FFPE) lub przerzutów do kości
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1 w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii raka urotelialnego Rozpoznane, objawowe przerzuty do OUN wymagające podawania sterydów. Dopuszczano chorych z przerzutami do OUN pod warunkiem ukończenia ich leczenia i ustąpienia zdarzeń niepożądanych obecnych podczas radioterapii lub operacji przed randomizacją, zakończenia leczenia przerzutów kortykosteroidami ≥ 4 tygodni, chorzy musieli być stabilni neurologicznie
Wcześniejsze leczenie	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> 4-6 cykli wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii zawierające gemcytabinę + cisplatinę i /lub gemcytabinę + karboplatinę. Inne schematy chemioterapii - niedozwolone Przerwa pomiędzy ostatnią dawką chemioterapii, a udziałem w badaniu wynosząca 4-10 tygodni
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją Wcześniejsza immunoterapia IL2, IFN-α, anty PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, przeciwciała anty-CD137 lub przeciwciała CTLA-4 (w tym ipilimumab) lub jakiegokolwiek przeciwciała lub leki ukierunkowane na aktywację limfocytów T lub celowane na szlaki sygnałowe immunologicznych punktów kontrolnych Utrzymująca się toksyczność związana z wcześniejszą terapią w stopniu > 1 wg NCI CTCAE wersja 4.0, neuropatia czuciowa w stopniu ≤ 2 lub inne zdarzenia niepożądane w stopniu ≤ 2, które w ocenie badacza nie stanowią zagrożenia bezpieczeństwa są dopuszczalne Duży zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodnie przed randomizacją lub rozległa radioterapia ≤ 2 tygodnie przed randomizacją. Dozwolona wcześniejsza paliatywna radioterapia, pod warunkiem ukończenia co najmniej 48 godz. przed randomizacją Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed randomizacją z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> Donosowe, wziewne, miejscowe iniekcje sterydów (np. wstrzyknięcie do stawów) Ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych równoważnych ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika Sterydy stosowane jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. jako premedykacja badania TK) Szczepienie w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku lub w trakcie badania, z wyjątkiem szczepionek inaktywowanych (np. inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie)
Choroby towarzyszące	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna choroba autoimmunologiczna, która może ulec pogorszeniu po podaniu środków immunostymulujących. Kwalifikują się natomiast pacjenci z cukrzycą typu I, bielactwem nabytym, łuszczycą, hipoglikemią lub niedoczynnością albo nadczynnością tarczycy niewymagającą leczenia immunosupresyjnego Klinicznie istotna choroba, np. aktywna choroba sercowo – naczyniowa: udar naczyniowy mózgu/udar < 6 miesięcy przed skryningiem, zawał mięśnia sercowego < 6 miesięcy przed skryningiem, niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca (≥ 2 klasy wg kryteriów NYHA) lub ciężka arytmia serca wymagająca leczenia Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego Niedobór odporności lub przeszczepienie narządu wymagającego terapii immunosupresyjnej Potwierdzone zakażenie wirusem HIV lub rozpoznanie AIDS

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> Zakażenie wywołane wirusem WZW typu B lub WZW typu C podczas skryningu (dodatni antygen powierzchniowy HBV lub RNA HCV, jeżeli wynik testu przesiewowego na przeciwciała anti-HCV jest dodatni) Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ piersi lub szyjki macicy lub raka prostaty o niskim stopniu złośliwości (w skali Gleason ≤ 6) będącego pod obserwacją bez żadnych planów interwencji terapeutycznej (np. operacji, radioterapii lub kastracji) lub raka prostaty, który był odpowiednio leczony prostatektomią lub radioterapią, aktualnie bez objawów choroby Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe choroby takie jak: zapalenie okrężnicy, choroba zapalna jelit, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, stany psychiatryczne występujące w okresie < 1 roku od randomizacji obejmujące aktywne myśli lub zachowania samobójcze, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą świadczyć o zwiększonym ryzyku związanym z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiałyby włączenie pacjenta do badania
Pozostałe kryteria	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas skryningu Kobiety w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki przepisanego leczenia Podpisana zgoda na udział w badaniu Zdolność i chęć do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, udziału w badaniach i innych procedurach badawczych
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Występująca wcześniej lub podejrzenie nadwrażliwości na badane leki lub którykolwiek z pozostałych składników Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego, zaangażowani w prowadzone badania lub członkowie rodzin badaczy, a także pracownicy placówek nadzorowanych przez badaczy lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie leczenia Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także kobiety, które nie wyraziły zgody lub nie mogą stosować powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki leczenia Udział w innych badaniach klinicznych z udziałem leku będącego w fazie badań w ciągu 4 tygodni od randomizacji; dozwolony udział w badaniach obserwacyjnych

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *JAVELIN Bladder 100* włączono 700 pacjentów, po 350 do grupy AWE+BSC i BSC. Ponad połowa chorych miała dodatni status ekspresji PD-L1, odpowiednio 189 i 169 pacjentów. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami.

Do badania (populacja ITT) włączono chorych w dobrym stanie zdrowia (60% o stanie sprawności ECOG 0, pozostali 1), o medianie wieku około 70 lat, 68 w grupie AWE+BSC i 69 lat w grupie kontrolnej, w większości rasy białej (odpowiednio 66,3% i 68,0%). Przeważającą większość (odpowiednio 76,0% i 78,6%) stanowili mężczyźni. Dodatni status ekspresji PD-L1 wykazywało 54,0% pacjentów z grupy AWE+BSC i 48,3% chorych z grupy kontrolnej. Wyjściowe charakterystyki tej podgrupy pacjentów były podobne do charakterystyki populacji ITT.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Do badania włączano chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych w IV stadium zaawansowania choroby. Ponad 80% chorych miało raka urotelialnego (87,4% vs 83,4%, odpowiednio AWE+BSC vs BSC), u pozostałych pacjentów klasyfikacja histopatologiczna wskazywała UC z różnicowaniem płaskonabłonkowym, gruczolowym lub o zróżnicowanej histopatologii (po kilka procent). U większości chorych (odpowiednio 69,7% vs 76,9%) guz pierwotny miał umiejscowienie w dolnym odcinku, czyli pęcherzu moczowym, cewce moczowej lub gruczole krokowym. Nieco ponad połowa (w obydwu grupach 54,6%) chorych miała przed chemioterapią przerzuty do narządów trzewnych.

Do badania włączono chorych z brakiem progresji po chemioterapii pierwszej linii – 72% włączonych pacjentów wykazywało utrzymującą się odpowiedź całkowitą lub częściową, pozostali mieli chorobę stabilną.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów włączonych do badania *JAVELIN Bladder 100*. Charakterystyka została przedstawiona zarówno w populacji ogólnej (ITT), jak również w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+).

Tabela 11. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Charakterystyka wyjściowa	Populacja ogólna ITT		Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	
	AWE+BSC N = 350	BSC N = 350	AWE+BSC N = 189	BSC N = 169
Wiek [lata]				
Mediana (zakres)	68 (37-90)	69 (32-89)	70 (37-90)	70 (32-84)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni	266 (76,0%)	275 (78,6%)	145 (76,7%)	129 (76,3%)
Kobiety	84 (24,0%)	75 (21,4%)	44 (23,3%)	40 (23,7%)
Umiejscowienie guza pierwotnego[^], n (%)				
Górny odcinek	106 (30,3%)	81 (23,1%)	44 (23,3%)	35 (20,7%)
Dolny odcinek	244 (69,7%)	269 (76,9%)	145 (76,7%)	134 (79,3%)
Umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią, n (%)				
Narządy trzewne	191 (54,6%)	191 (54,6%)	88 (46,6%)	79 (46,7%)
Poza narządami trzewnymi ^{^^}	159 (45,4%)	159 (45,4%)	101 (53,4%)	90 (53,3%)
Status PD-L1, n (%)				
Dodatni	189 (54,0%)	169 (48,3%)	189 (100,0%)	169 (100,0%)
Ujemny	139 (39,7%)	131 (37,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nieznany	22 (6,3%)	50 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka wyjściowa	Populacja ogólna ITT		Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	
	AWE+BSC N = 350	BSC N = 350	AWE+BSC N = 189	BSC N = 169
Klasyfikacja histopatologiczna, n (%)				
Rak urotelialny	306 (87,4%)	292 (83,4%)	163 (86,2%)	137 (81,1%)
Rak urotelialny z różnicowaniem płaskonabłonkowym	16 (4,6%)	26 (7,4%)	8 (4,2%)	13 (7,7%)
Rak urotelialny z różnicowaniem gruczolowym	6 (1,7%)	9 (2,6%)	3 (1,6%)	6 (3,6%)
Rak urotelialny o zróżnicowanej histopatologii	22 (6,3%)	22 (6,3%)	15 (7,9%)	13 (7,7%)
Inna	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rasa, n (%)				
Biała	232 (66,3%)	238 (68,0%)	121 (64,0%)	119 (70,4%)
Azjatycka	75 (21,4%)	81 (23,1%)	42 (22,2%)	33 (19,5%)
Czarna/Afroamerykanie	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Inna	21 (6,0%)	15 (4,3%)	12 (6,3%)	7 (4,1%)
Nieznana	20 (5,7%)	16 (4,6%)	13 (6,9%)	10 (5,9%)
Region geograficzny, n (%)				
Ameryka Północna	12 (3,4%)	22 (6,3%)	8 (4,2%)	9 (5,3%)
Europa	214 (61,1%)	203 (58,0%)	110 (58,2%)	102 (60,4%)
Azja	73 (20,9%)	74 (21,1%)	40 (21,2%)	31 (18,3%)
Australazja	34 (9,7%)	37 (10,6%)	20 (10,6%)	24 (14,2%)
Reszta świata	17 (4,9%)	14 (4,0%)	11 (5,8%)	4 (2,4%)
Status ECOG, n (%)				
0	213 (60,9%)	211 (60,3%)	114 (60,3%)	107 (63,3%)
1	136 (38,9%)	136 (38,9%)	74 (39,2%)	61 (36,1%)
2	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)
3	0 (0,0%)	3 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Mediana skumulowanej dawki chemioterapii pierwszej linii (zakres)				
Gemcytabina, mg/m ²	9536 (3103-18000)	9300 (2592-18000)	10000 (4000-18000)	9126 (2900-18000)
Cisplatyna, mg/m ²	350 (47-840)	350 (70-1000)	322,5 (56-770)	325 (70-900)
Karboplatyna, AUC w mg/ml/min	22,5 (3,0-60,0)	20 (5,0-60,0)	22,5 (3,0-60,0)	20 (7,9-40,0)
Schemat chemioterapii pierwszej linii, n (%)				
GEM+CIS	183 (52,3%)	206 (58,9%)	101 (53,4%)	98 (58,0%)
GEM+KAR	147 (42,0%)	122 (34,9%)	74 (39,2%)	54 (32,0%)
GEM+CIS lub KAR ^{^^^}	20 (5,7%)	20 (5,7%)	14 (7,4%)	15 (8,9%)
Nie podano	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka wyjściowa	Populacja ogólna ITT		Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	
	AWE+BSC N = 350	BSC N = 350	AWE+BSC N = 189	BSC N = 169
Najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii, n (%)				
Całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź	253 (72,3%)	252 (72,0%)	139 (73,5%)	128 (75,7%)
Choroba stabilna	97 (27,7%)	98 (28,0%)	50 (26,5%)	41 (24,3%)
Liczba cykli⁺ chemioterapii pierwszej linii, n (%)⁺⁺				
4	127 (36,3%)	124 (35,4%)	bd.	bd.
5	54 (15,4%)	59 (16,9%)	bd.	bd.
6	150 (42,9%)	148 (42,3%)	bd.	bd.

[^] do górnego odcinka zaliczono: miedniczki nerkowe lub moczowód, natomiast do dolnego odcinka zaliczono pęcherz moczowy, cewkę moczową lub gruczoł krokowy;

^{^^} zaliczono pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą, oprócz pacjentów z chorobą jedynie poza narządami trzewnymi, w tym z przerzutami z kości;

^{^^^} schemat leczenia GEM+CIS lub KAR obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii;

⁺ czas trwania 1 cyklu: 21 dni;

⁺⁺ na podstawie doniesienia konferencyjnego *Loriot 2021*.

5.2.3 Zgodność populacji badania *JAVELIN Bladder 100* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W niniejszym rozdziale przeprowadzono ocenę zgodności populacji badania *JAVELIN Bladder 100* z populacją określoną w projekcie proponowanego programu lekowego (PL). Ich główne kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów zaprezentowano szczegółowo w tabeli poniżej.

Zarówno do Programu Lekowego, jak i w analizowanej próbie włączani są dorośli pacjenci w ogólnie dobrym stanie (ECOG 0-1), z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem urotelialnego raka pęcherza moczowego, lub miedniczki nerkowej, lub cewki moczowej, lub moczowodu lub gruczołu krokowego. W obydwu włączano pacjentów z chorobą w IV stopniu zaawansowania. Wymagany kryterium do otrzymania awelumabu był brak progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (4-6 cykli cisplatyny z gemcytabiną i/lub karboplatyny z gemcytabiną), a także obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej. Okres bez leczenia od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej musiał wynosić 4-10 tygodni.

Populacja włączona do badania *JAVELIN Bladder 100* była zgodna z populacją włączaną do wnioskowanego programu lekowego.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 12. Zestawienie kryteriów selekcji do programu lekowego z charakterystyką populacji ogólnej w badaniu *JAVELIN Bladder 100*

Wnioskowany Program lekowy (WPL)	Badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	Ocena zgodności
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wnioskowany Program lekowy (WPL)	Badanie JAVELIN Bladder 100	Ocena zgodności
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	I

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *JAVELIN Bladder 100* pacjenci w wyniku randomizacji zostali przydzieleni do dwóch grup: grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące awelumabem i najlepszą opiekę medyczną (AWE+BSC) oraz grupy kontrolnej, w której stosowano tylko najlepszą opiekę medyczną (BSC).

Awelumab podawany był dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Aktualnie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bavencio uwzględniono inny schemat dawkowania; 800 mg co dwa tygodnie niezależnie od masy ciała pacjenta. Zgodnie jednak z informacją zawartą w ChPL, w oparciu o analizę farmakokinetyki populacji dla awelumabu w monoterapii i w skojarzeniu z aksytynibem nie przewiduje się żadnych istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na awelumab między podawaniem dawki 800 mg i dawki 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Dawkowanie niezależnie od masy ciała pacjenta jest jednak łatwiejsze z punktu widzenia lekarza oraz korzystniejsze dla systemu ze względu na brak strat produktu. W czasie pierwszych 4 wlewów, celem łagodzenia objawów reakcji związanych z wlewem, podawano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem około 30-60 minut przed wlewem AWE. Zmniejszenie dawki AWE nie było dozwolone, ale kolejne wlewy mogły zostać pominięte (opóźnione) z powodu utrzymujących się zdarzeń niepożądanych.

Najlepsza opieka medyczna stosowana była zgodnie z lokalną praktyką, na podstawie oceny klinicznej i stanu pacjenta. BSC mogła zawierać: antybiotyki, wsparcie żywieniowe, nawodnienie, leczenie przeciwbólowe. Dozwolona była również miejscowa, paliatywna radioterapia pojedynczych zmian; inna, ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa była niedozwolona.

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia. Redukcja dawki awelumabu była zabroniona, natomiast dozwolone było pominięcie kolejnych wlewów z powodu utrzymujących się AEs.

Szczegółowa charakterystyka zastosowanych procedur w badaniu *JAVELIN Bladder 100* znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *JAVELIN Bladder 100*.

Charakterystyka procedur [^]	AWE+BSC	BSC
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Awelumab (AWE) podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza opieka medyczna (BSC)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka procedur [^]	AWE+BSC	BSC
	<ul style="list-style-type: none"> Najlepsza opieka medyczna (BSC) 	
	<ul style="list-style-type: none"> BSC stosowane zgodnie z lokalną praktyką, na podstawie oceny klinicznej i stanu pacjenta i mogło zawierać: antybiotyki, wsparcie żywieniowe, nawodnienie, leczenie przeciwbólowe. Dozwolona była również miejscowa, paliatywna radioterapia pojedynczych zmian; inna, ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa była niedozwolona 	
Modyfikacja dawkowania	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie dawki AWE nie było dozwolone, ale kolejne wlewy leku mogły zostać pominięte z powodu utrzymujących się zdarzeń niepożądanych 	–
Dodatkowe leczenie dozwolone w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> Przed rozpoczęciem badania: 4-6 cykli wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii zawierające gemcytabinę + cisplatynę lub gemcytabinę + karboplatynę, przy czym przerwa pomiędzy ostatnią dawką chemioterapii, a udziałem w badaniu wynosząca 4-10 tygodni Dozwolona wcześniejsza paliatywna radioterapia, pod warunkiem, że została przeprowadzona co najmniej 48 h przed randomizacją W celu łagodzenia objawów reakcji na wlew zastosowano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem około 30-60 minut przed wlewem (dotyczy pierwszych 4 wlewów AWE) 	–
Leczenie zabronione w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> Inne, ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe 	
Dozwolone modyfikacje procesu wlewu	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pojawienia się łagodnych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 1 wg klasyfikacji NCI CTCAE): zmniejszenie tempa podawania AWE o 50% i monitorowanie stanu zdrowia W przypadku pojawienia się umiarkowanych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 2 wg klasyfikacji NCI CTCAE), gdzie wskazane jest przerwanie leczenia, ale pacjent szybko reaguje na leczenie objawowe (np. leki przeciwhistaminowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki narkotyczne oraz nawadnianie dożylnie), leczenie profilaktyczne ≤ 24 godzin – czasowe przerwanie wlewu AWE oraz ponowne wznowienie wlewu AWE w tempie 50% w odniesieniu do poprzedniej szybkości wlewu, lub powrotu nasilenia zdarzeń niepożądanych do stopnia 1 i monitorowanie stanu zdrowia W przypadku pojawienia się zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji NCI CTCAE) obejmujące w stopniu 3: przedłużone reakcje (np. brak szybkiej reakcji na podane leczenie objawowe i/lub krótka przerwa we wlewie), nawrót zdarzeń niepożądanych, konieczna hospitalizacja z powodu AEs oraz obejmujące w stopniu 4: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu – niezwłoczne przerwanie wlewu i odłączenie wkłucia u pacjenta oraz niezwłoczne zakończenie leczenia AWE 	–
Przerwanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Trwałe przerwanie podawania AWE w przypadku pojawienia się zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 lub nawracających zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 	–
Leczenie po progresji radiologicznej	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono leczenie po progresji radiologicznej Dopuszczono także ponowne leczenie AWE po wystąpieniu progresji radiologicznej i przerwaniu leczenia AWE 	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono leczenie po progresji radiologicznej

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[^] charakterystykę procedur zastosowanych w badaniu przedstawiono na podstawie publikacji *Powles 2020* oraz protokołu z badania datowanego na 28 marca 2019.

Przed rozpoczęciem leczenia w badaniu *JAVELIN Bladder 100* chorzy otrzymali pierwszą linię chemioterapii, na którą mogły składać się gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina + karboplatyna (dopuszczalna była również zmiana pochodnej platyny dodanej do gemcytabiny w trakcie leczenia). Inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe było zabronione, dozwolona natomiast była wcześniejsza paliatywna radioterapia, pod warunkiem, że została przeprowadzona co najmniej 48 godzin przed randomizacją.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że leki immunoterapeutyczne, w tym AWE, mogą wywoływać działanie przeciwnowotworowe poprzez nasilenie endogennej odpowiedzi immunologicznej swoistej dla raka. Odpowiedź na leczenie w takim przypadku może wykraczać poza typowy przebieg czasowy odpowiedzi obserwowany w przypadku stosowania środków cytotoksycznych i może objawiać się jako odpowiedź kliniczna po początkowym zwiększeniu się masy guza lub nawet pojawieniu się nowych zmian. W przypadku, gdy ocena radiologiczna w ocenie niezależnej komisji wskazała taką progresję choroby, pacjenci mogli otrzymywać dalej leczenie podtrzymujące awelumabem po ocenie badacza w przypadku spełnienia kryteriów:

- Brak objawów klinicznych (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych) wskazujących na progresję choroby,
- Brak pogorszenia stanu sprawności według skali ECOG,
- Brak szybkiej progresji choroby w badaniach radiograficznych,
- Brak progresywnego guza w krytycznych miejscach anatomicznych (np. ucisk rdzenia kręgowego) wymagającego dodatkowej interwencji medycznej.

W przypadku, gdy w kolejnych badaniach obrazowych nie stwierdza się PD, a raczej CR, PR lub StD w porównaniu do początkowych obrazów, leczenie może być kontynuowane/wznowione. Przy określaniu, czy guz zwiększył się lub zmniejszył, badacze powinni wziąć pod uwagę wszystkie zmiany docelowe i niedocelowe. Jeśli w kolejnych badaniach obrazowych PD zostanie potwierdzona, leczenie powinno zostać zakończone. Jednak, jeśli w ocenie badacza i monitora medycznego u pacjenta z potwierdzoną PD korzyść kliniczna utrzymuje się, leczenie awelumabem może być kontynuowane. Ocena badacza powinna opierać się na ogólnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i stanie klinicznym pacjenta, w tym stanie sprawności, objawach klinicznych, zdarzeniach niepożądanych i badaniach laboratoryjnych.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W dokumencie EPAR zaznaczono, że większość pacjentów kontynuowała leczenie anty-PD-L1 po progresji (120 na 197 pacjentów, 60,9%) (Tabela 14), (EPAR 2020).

[Redacted text block]

Tabela 14. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4 Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *JAVELIN Bladder 100* było **przeżycie całkowite** (OS, z. ang. *Overall survival*). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: **przeżycie wolne od progresji choroby** (PFS, z. ang. *Progression-free survival*), **obiektywna odpowiedź na leczenie** (ORR; z. ang. *Objective response*), zdefiniowane jako: całkowita lub częściowa odpowiedź według kryteriów RECIST wersja 1.1., **czas do wystąpienia odpowiedzi** (TTR, z. ang. *Time to response*), **czas trwania odpowiedzi** (DoR, z. ang. *Duration of response*), **kontrola choroby** (DCR, z. ang. *Disease control*), czas do zakończenia kolejnej linii terapii (z. ang. *Time to end of next-line therapy*) oraz **punkty oceniane przez pacjentów** (PROs, z. ang. *Patient-reported outcomes*). Należy wskazać, że wyniki dotyczące DoR zostały odnalezione w bazie *clinicaltrials.gov* (CT 2021), natomiast wyniki dotyczące PROs, w tym czasu do pogorszenia (TTR, z. ang. *Time-to-deterioration*) zostały odnalezione w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2020a*. Szczegółowe definicje ocenianych w badaniu *JAVELIN Bladder 100* i przedstawionych w niniejszym raporcie punktów końcowych zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 16. Punkty końcowe oceniane w badaniu *JAVELIN Bladder 100*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS)	Definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Czynniki stratyfikacji uwzględnione w analizie: najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii (CR, PR, StD) oraz umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią pierwszej linii (narządy trzewne vs inne umiejscowienie). Pacjenci, którzy nie zmarli byli cenzorowani w dniu ostatniej dostępnej oceny.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Definiowane jako czas pomiędzy datą randomizacji a datą pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu, w zależności co nastąpiło wcześniej. Progresja choroby oceniana przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST v1.1. Chorzy bez progresji choroby i zgonu w momencie analizy, chorzy, którzy rozpoczęli nowe leczenie przeciwnowotworowe przed zdarzeniem oraz chorzy, u których wystąpiło zdarzenie po ≥ 2 ocenach guza byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny guza. Chorzy bez wykonanej oceny guza po rozpoczęciu badania (<i>post-baseline</i>) lub chorzy, u których nie było guza byli cenzorowani dla daty randomizacji +1 dzień, chyba że zgon nastąpił w dniu drugiej oceny guza lub przed tym dniem, wtedy zgon był liczony jako zdarzenie. Przedstawiono także wyniki w ocenie lokalnej.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Definiowana jako wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR), w ocenie BIRC na podstawie kryteriów RECIST v1.1; odpowiedź oceniana w badaniu odzwierciedlała zmianę statusu guza w porównaniu ze stanem w momencie randomizacji (nie brano pod uwagę zmian podczas chemioterapii 1 linii). CR i PR musiały zostać potwierdzone powtórными ocenami wykonanymi nie później niż 4 tyg. po pierwszym uznaniu tych kryteriów jako spełnionych. Przedstawiono także wyniki w ocenie lokalnej.
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)	Definiowano jako czas od randomizacji do uzyskania CR lub PR, w ocenie BIRC na podstawie kryteriów RECIST v1.1. Przedstawiono także wyniki w ocenie lokalnej.
Czas trwania odpowiedzi (DoR)	Definiowano jako czas od uzyskania CR lub PR w ocenie BIRC na podstawie kryteriów RECIST v1.1. do pierwszej udokumentowanej progresji guza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co nastąpiło wcześniej. Przedstawiono także wyniki w ocenie lokalnej.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Definicja
	Zastosowano takie same metody cenzorowania jak w ocenie PFS.
Kontrola choroby (DCR)	Definiowano jako całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji (utrzymywanie się jednej lub więcej zmian nieocelowych u pacjentów z jedynie zmianami nieocelowymi), choroba stabilna ≥ 6 tygodni, w ocenie BIRC. Przedstawiono także wyniki w ocenie lokalnej.
Punkty oceniane przez pacjenta (PROs)	Czas do pogorszenia objawów (TTD, z ang. <i>Time-to-deterioration</i>) definiowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBSI-DRS-P (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index</i> , DRS-P – <i>disease related symptoms-physical</i>), potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Pacjenci byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny w skali FBSI-DRS-P, jeżeli wyniki nie uległy pogorszeniu.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono przeżycie całkowite (OS) dla analizy przedstawionej w głównej publikacji badania, wykonanej z datą odcięcia danych: 21 października 2019 r (z uwagi na spełnienie przyjętych kryteriów dla analizy *interim*, analiza stanowiła ocenę końcową). Dodatkowo przedstawiono również dane przeżycia w dłuższym okresie obserwacji (3 miesiące po ostatecznej analizie, z odcięciem danych 18 stycznia 2020 roku), które odnaleziono w dokumencie EPAR dostępnym na stronie EMA (*EPAR 2020*).

Tabela 17. Przeżycie całkowite; AWE+BSC vs BSC, badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Ocena przeżycia	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI)
	AWE+BSC	BSC	
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	21,4 (18,9; 26,1)	14,3 (12,9; 17,9)	0,69 (0,56; 0,86), p = 0,001
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 169)	NO (20,3; NO)	17,1 (13,5; 23,7)	0,56 (0,40; 0,79), p < 0,001
Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-) (N = 139 vs N = 131)	18,8 (13,3; 22,5)	13,7 (10,8; 17,8)	0,85 (0,62; 1,18)
Ocena w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 19 stycznia 2020, na podstawie <i>EPAR 2020</i>), populacja ITT	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	0,70 (0,564; 0,862), p = 0,0008
Ocena w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 19 stycznia 2020, na podstawie <i>EPAR 2020</i>), populacja PD-L1(+)	NO (20,6; NO)	17,5 (13,5; 31,6)	0,60 (0,439; 0,833), p = 0,0019
Ocena w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 19 stycznia 2020, na podstawie <i>EPAR 2020</i>), populacja PD-L1(-)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)	0,83 (0,603; 1,131)
	1 – roczne OS [%] (95% CI)		
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	71,3% (66,0%; 76,0%)	58,4% (52,7%; 63,7%)	-

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Ocena przeżycia	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI)
	AWE+BSC	BSC	
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 169)	79,1% (66,0%;76,0%)	60,4% (52,0%; 67,7%)	-

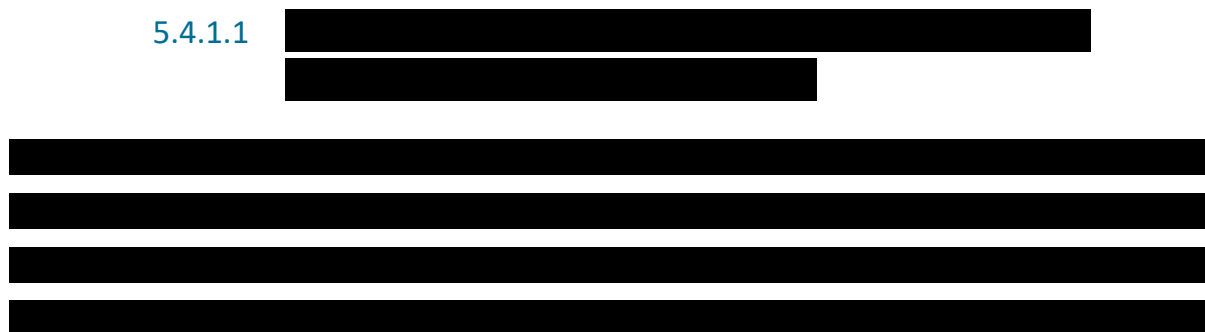
NO – nie osiągnięto.

W populacji ITT mediana OS w grupie AWE+BSC wynosiła 21,4 (95% CI: 18,9; 26,1) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 14,3 (95% CI: 12,9; 17,9) miesiąca. Wynik był znamieny statystycznie i świadczył o zmniejszeniu ryzyka zgonu po zastosowaniu AWE+BSC, w porównaniu do BSC: HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,86), p = 0,001. Jednoroczne przeżycie wynosiło w grupie AWE+BSC 71,3% (95% CI: 66,0; 76,0), a w grupie BSC 58,4% (95% CI: 52,7; 63,7). W dłuższym okresie obserwacji (dane z dokumentu *EPAR 2020*) w dalszym ciągu obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu pacjenta otrzymującego terapię AWE+BSC, w porównaniu z pacjentem leczonym standardowo: HR = 0,70 (95% CI: 0,564; 0,862), p = 0,0008.

W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), w grupie AWE+BSC mediana OS nie została osiągnięta: NO (95% CI: 20,3; NO), natomiast w grupie BSC wynosiła 17,1 (95% CI: 13,5; 23,7) miesiąca. Obliczone ryzyko względne pomiędzy tymi grupami wskazywało na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu AWE+BSC: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79), p < 0,001. W grupie AWE+BSC jednoroczne przeżycie wyniosło 79,1% (95% CI: 66,0; 76,0), a w grupie BSC – 60,4% (95% CI: 52,0; 67,7). Wyniki potwierdzono w dłuższym okresie obserwacji, HR = 0,60 (0,439; 0,833), p = 0,0019.

W populacji z ujemnym statusem PD-L1(-), w grupie AWE+BSC mediana OS wynosiła 18,8 (95% CI: 13,3; 22,5) miesiąca, natomiast w grupie BSC 13,7 (95% CI: 10,8; 17,8) miesiąca, liczbowo wynik wskazywał na zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie AWE+BSC, ale różnice między interwencjami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, HR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,18). Podobnie, różnice nie były istotne również w dłuższym okresie obserwacji: HR = 0,83 (95% CI: 0,603; 1,131).

5.4.1.1



Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 19. Przeżycie całkowite w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100.

Charakterystyka subpopulacji	AWE+BSC, n/N (%)*	BSC, n/N (%)*	HR (95% CI)^
Wszyscy pacjenci	145/350 (41,4%)	179/350 (51,1%)	0,69 (0,56; 0,86)
Grupa wiekowa			
< 65 lat	61/129 (47,3%)	53/107 (49,5%)	0,79 (0,55; 1,15)
≥ 65 lat	84/221 (38,0%)	126 /243 (51,9%)	0,63 (0,47; 0,83)
Płeć			
Mężczyźni	105/266 (39,5%)	145/275 (52,7%)	0,64 (0,50; 0,83)
Kobiety	40/84 (47,6%)	34/75 (45,3%)	0,89 (0,56; 1;41)
Stan sprawności wg ECOG			
0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 26,0 (20,1; NO) ▪ n/N (%): 77/213 (36,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 17,8 (14,3; 23,7) ▪ n/N (%): 101/211 (47,9%) 	0,64 (0,48; 0,86)
≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 18,2 (13,3; 21,4) ▪ n/N (%): 68/137 (49,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 11,6 (9,6; 14,1) ▪ n/N (%): 78/139 (56,1%) 	0,74 (0,54; 1;03)
Rasa			
Biała	106/232 (45,7%)	133/238 (55,9%)	0,67 (0,52; 0,87)
Azjatycka	26/75 (34,7%)	36/81 (44,4%)	0,70 (0,42; 1,16)
Inna	13/43 (30,2%)	10/31 (32,3%)	0,91 (0,40; 2,07)
Region geograficzny			
Europa	93/214 (43,5%)	114/203 (56,2%)	0,64 (0,49; 0,85)
Ameryka Północna	5/12 (41,7%)	8/22 (36,4%)	0,86 (0,28; 2,65)
Azja	25/73 (34,2%)	32/74 (43,2%)	0,71 (0,42; 1,21)
Australazja	16/34 (47,1%)	16/37 (43,2%)	0,96 (0,48; 1,92)
Reszta świata	6/17 (35,3%)	9/14 (64,3%)	0,38 (0,13; 1,14)
Schemat chemioterapii pierwszej linii			
GEM+CIS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 25,3 (18,6; NO) ▪ n/N (%): 71/183 (38,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 16,5 (13,4; 26,8) ▪ n/N (%): 98/206 (47,6%) 	0,69 (0,51; 0,94)
GEM+KAR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 19,9 (16,0; 24,0) ▪ n/N (%): 68/147 (46,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana#: 12,9 (9,4; 16,2) ▪ n/N (%): 73/122 (59,8%) 	0,66 (0,47; 0,91)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka subpopulacji	AWE+BSC, n/N (%)*	BSC, n/N (%)*	HR (95% CI)^
GEM+CIS lub KAR^^	6/20 (30,0%)	7/20 (35,0%)	0,75 (0,25; 2,25)
Najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii			
Całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź	▪ mediana#: 23,8 (19,0; NE) ▪ n/N (%): 104/253 (41,1%)	▪ mediana#: 15,0 (13,0; 18,7) ▪ n/N (%): 127/252 (50,4%)	0,69 (0,53; 0,89)
Choroba stabilna	▪ mediana#: 19,9 (18,2; NO) ▪ n/N (%): 41/97 (42,3%)	▪ mediana#: 14,0 (10,7; 19,4) ▪ n/N (%): 52/98 (53,1%)	0,70 (0,46; 1,05)
Umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią			
Narządy trzewne	▪ mediana#: 18,9 (16,5; 21,4) ▪ n/N (%): 93/191 (48,7%)	▪ mediana#: 14,0 (11,7; 17,4) ▪ n/N (%): 101/191 (52,9%)	0,82 (0,62; 1,09)
Poza narządami trzewnymi	▪ mediana#: 28,3 (23,8; NO) ▪ n/N (%): 52/159 (32,7%)	▪ mediana#: 15,2 (13,4; 20,2) ▪ n/N (%): 78/159 (49,1%)	0,54 (0,38; 0,76)
Klirens kreatyniny			
≥ 60 ml/min	▪ mediana#: 22,5 (18,2; NO) ▪ n/N (%): 74/181 (40,9%)	▪ mediana#: 14,6 (13,3; 18,7) ▪ n/N (%): 97/196 (49,5%)	0,68 (0,50; 0,92)
< 60ml/min	▪ mediana#: 20,8 (18,8; NO) ▪ n/N (%): 71/168 (42,3%)	▪ mediana#: 13,5 (11,6; 18,6) ▪ n/N (%): 81/148 (54,7%)	0,68 (0,50; 0,94)
Status PD-L1			
Dodatni (+)	▪ mediana#: NO (20,3; NO) ▪ n/N (%): 61/189 (32,3%)	▪ mediana#: 17,1 (13,5; 23,7) ▪ n/N (%): 82/169 (48,5%)	0,56 (0,40; 0,78)
Ujemny (-)	▪ mediana#: 18,8 (13,3; 22,5) ▪ n/N (%): 76/139 (54,7%)	▪ mediana#: 13,7 (10,8; 17,8) ▪ n/N (%): 72/131 (55,0%)	0,86 (0,62; 1,18)
Nieznany	▪ mediana#: 20,1 (10,6; NO) ▪ n/N (%): 8/22 (36,4%)	▪ mediana#: 12,8 (9,6; NO) ▪ n/N (%): 25/50 (50,0%)	0,69 (0,31; 1,53)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów;

^^ schemat leczenia GEM+CIS lub KAR obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii;

wartości median (miesiące) pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Grivas 2020*;

NO nie osiągnięto.

Ogółem, przedstawione wyniki analizy podgrup były spójne z analizą główną. We wszystkich przypadkach odnotowano liczbowo zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie AWE+BSC. Należy nadmienić, że analiza w podgrupach miała charakter eksploracyjny, a brak istotności statystycznej w części analizowanych przypadków mógł być spowodowany mniejszą liczebnością tych grup. Przeprowadzona, dodatkowa analiza w modelu regresji Coxa ogółem potwierdzała obserwacje analizy podgrup, wskazując jako istotnie wpływające na efektywność następujące czynniki: inna rasa ($p = 0,0076$), ujemny status PD-L1 ($p =$

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

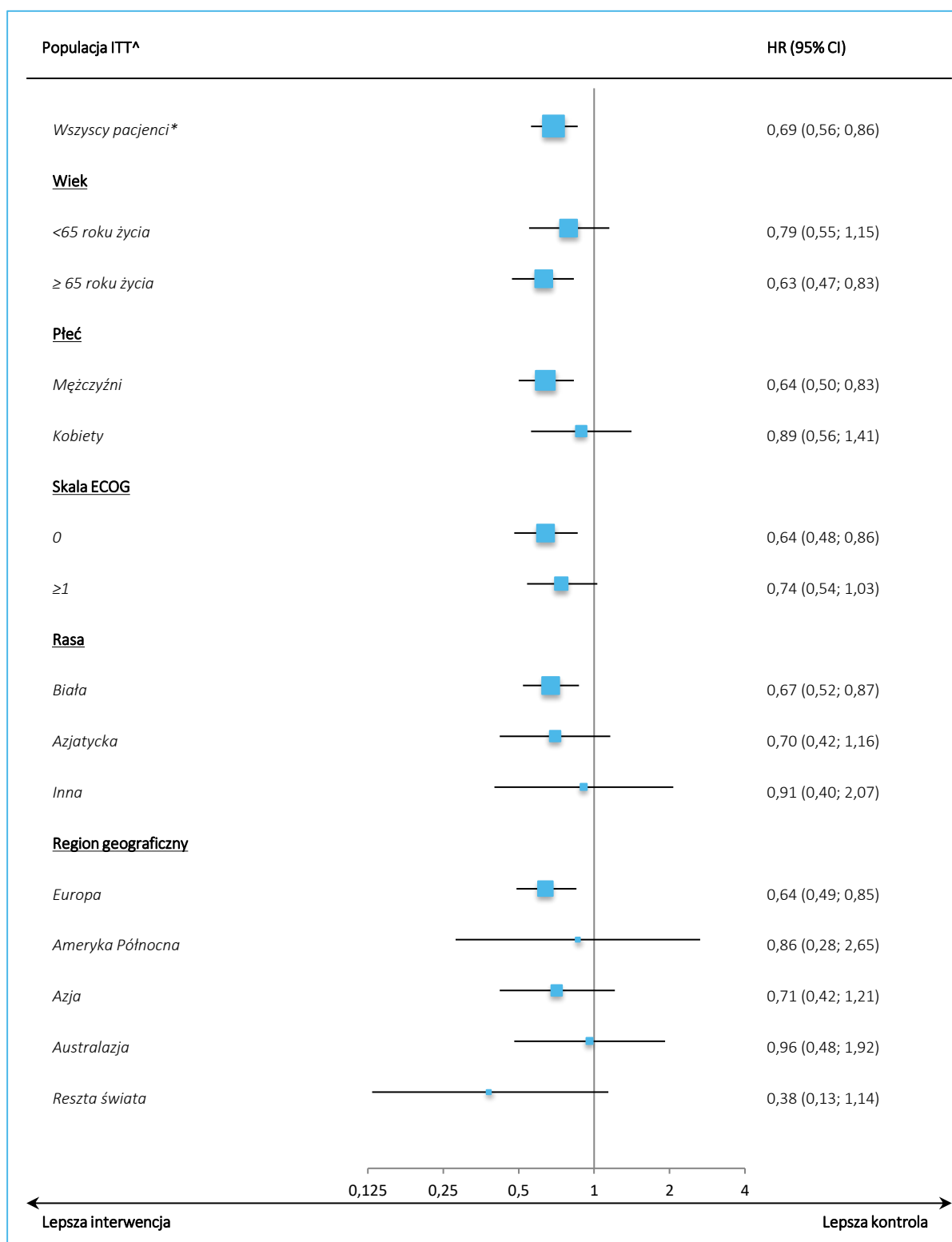
0,0154), zastosowanie schematu GEM+KAR w ramach chemioterapii 1 linii ($p = 0,0312$), oraz stopień sprawności według ECOG ≥ 1 ($p < 0,0001$) i brak przerzutów w wątrobie ($p = 0,0095$).

Na poniższych wykresach przedstawiono graficznie wyniki analizy w podgrupach.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 3. Przeżycie całkowite w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100 – część 1.

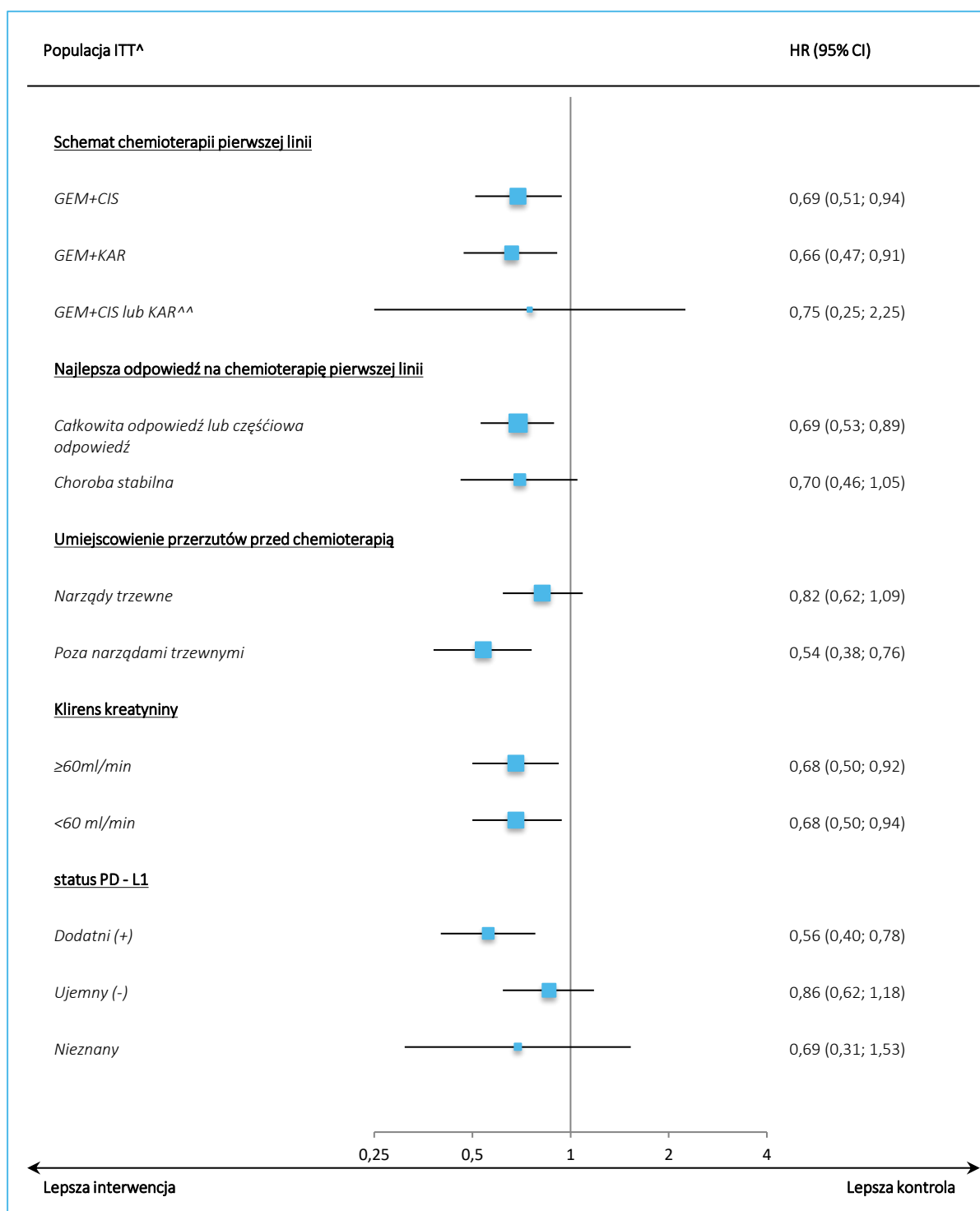


[^] przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 4. Przeżycie całkowite w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100 – część 2.



[^] przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów;

^{^^} schemat leczenia GEM+CIS lub KAR obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dodatkowo, w doniesieniach konferencyjnych *Powles 2021*, *Loriot 2021* oraz *Sridhar 2021* przedstawiona została analiza przeżycia w dodatkowych podgrupach, które nie zostały opisane w głównej publikacji. Dane uzyskane z tych doniesień zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 20. Przeżycie całkowite w dodatkowych podgrupach, badanie *JAVELIN Bladder 100*, doniesienia *Powles 2021*, *Loriot 2021* oraz *Sridhar 2021*.

Populacja, N vs N	Mediana OS, 95% CI [miesiące]		HR (95% CI)
	AWE+BSC	BSC	
Powles 2021			
Umiejscowienie guza pierwotnego			
Górny odcinek układu moczowo-płciowego (N = 106 vs N = 81)	19,9 (15,3; NO)	17,4 (12,8; 33,0)	0,89 (0,578; 1,373)
Dolny odcinek układu moczowo-płciowego (N = 244 vs N = 269)	22,5 (19,0; 28,3)	14,1 (11,8; 17,9)	0,62 (0,477; 0,802)
Zakres zmian chorobowych			
Choroba przerzutowa (N = 216 vs N = 215)	18,2 (13,8; 20,3)	14,1 (11,7; 17,3)	0,88 (0,678; 1,147)
Miejscowo zaawansowany i nieoperacyjny guz (N = 133 vs N = 133)	NO (25,3; NO)	17,9 (13,5; NO)	0,40 (0,265; 0,617)
Zajęcie wyłącznie węzłów chłonnych [^] (N = 48 vs 39)	NO (23,8; NO)	NO (10,7; NO)	0,55 (0,259; 1,152)
Leczenie I linii			
GEM+KAR, guz PD-L1(+) (N = 74 vs N = 54)	24,0 (18,6; NO)	16,1 (9,4; NO)	0,67 (0,393; 1,137)
Podtypy nowotworu według analizy genetycznej (według definicji na podstawie <i>The Cancer Genome Atlas</i>)			
Rak podstawnomórkowy (N = 45 vs N = 44)	24,0 (16,0; NO)	17,9 (12,7; NO)	0,62 (0,362; 1,187)
Typ luminalny (N = 30 vs N = 25)	23,8 (12,5; NO)	NO (14,3; NO)	1,01 (0,403; 2,509)
Typ luminalny nacieczony (z ang. <i>luminal infiltrated</i>) (N = 143 vs N = 143)	19,9 (18,2; NO)	14,3 (12,8; 18,6)	0,68 (0,481; 0,968)
Typ luminalny brodawkowy (z ang. <i>luminal papillary</i>) (N = 61 vs N = 63)	22,5 (18,2; 26,0)	13,4 (10,1; NO)	0,63 (0,370; 1,079)
Loriot 2021			
Czas trwania chemioterapii 1 linii			
< 15 tygodni	■ mediana: 18,9 (15,4, NE)	■ mediana: 13,0 (10,3, 18,7)	0,65 (0,418, 1,021)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Populacja, N vs N	Mediana OS, 95% CI [miesiące]		HR (95% CI)
	AWE+BSC	BSC	
	▪ n/N (%):34/85 (40,0%)	▪ n/N (%):45/86 (52,3%)	
15 do < 18 tygodni	▪ mediana: 19,9 (13,6, NE) ▪ n/N (%):34/73 (46,6%)	▪ mediana: 15,5 (10,7, 21,0) ▪ n/N (%):37/72 (51,4%)	0,79 (0,499, 1,267)
18 do < 20,1 tygodni	▪ mediana: 19,2 (16,7, NE) ▪ n/N (%):45/100 (45,0%)	▪ mediana: 14,3 (12,7, 19,4) ▪ n/N (%): 56/111 (50,5%)	0,74 (0,499, 1,096)
> 20,1 tygodni	▪ mediana: 24,0 (20,6, NE) ▪ n/N (%):32/92 (34,8%)	▪ mediana: 17,9 (11,6, NE) ▪ n/N (%):40/79 (50,6%)	0,63 (0,394, 1,003)
Liczba cykli ^{^^} chemioterapii pierwszej linii			
4	▪ mediana: 19,9 (95% CI: 17,7; NO±) mie- sięcy ▪ n/N (%): 54/127 (42,5%)	▪ mediana: 13,7 (95% CI: 11,4; 19,4) mie- sięcy ▪ n/N (%): 62/124 (50,0%)	0,69 (0,481; 1,000)
5	▪ mediana: 19,9 (95% CI: 15,1; NO±) mie- sięcy ▪ n/N (%): 24/54 (44,4%)	▪ mediana: 17,8 (95% CI: 11,8; NO±) mie- sięcy ▪ n/N (%): 27/59 (45,8%)	0,98 (0,568; 1,707)
6	▪ mediana 24,0 (95% CI: 18,9; NO±) mie- sięcy ▪ n/N (%): 63/150 (42,0%)	▪ mediana: 14,0 (95% CI: 12,1; 19,6) mie- sięcy ▪ n/N (%): 80/148 (54,1%)	0,66 (0,472; 0,915)
Sridhar 2021			
Czas od chemioterapii 1 linii do początku terapii podtrzymującej (TFI, z ang. <i>treatment-free interval</i>)			
TFI od 4 tygodni do < 6 tygodni (N = 143 vs N = 158)	19,9 (16,3; 25,3)	13,5 (11,7; 17,4)	0,76 (0,546; 1,059)
TFI od 6 tygodni do < 8 tygodni (N = 109 vs N = 80)	26,1 (19,9, NO)	21,0 (10,7; NO)	0,64 (0,404; 1,021)
TFI od 8 do 10 tygodni (N = 98 vs N = 110)	20,1 (13,8; NO)	14,1 (11,7; 19,6)	0,70 (0,468; 1,035)

[^] po chemioterapii;

^{^^} liczbę cykli ustalono na podstawie danych odnośnie ekspozycji na leczenie, przyjmując że cykl chemioterapii trwał 21 dni.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego w dodatkowych podgrupach przedstawionych w przytaczanych doniesieniach konferencyjnych ogółem wskazywały na spójny z główną analizą kierunek efektu – uzyskane wyniki liczbowo wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu (w przypadku podgrupy z nowotworem w typie luminalnym HR = 1,01) po zastosowaniu terapii AWE+BSC. Brak istotności niektórych wyników może być spowodowany eksploracyjnym charakterem analizy w mniejszych liczebnie podgrupach. Efekt wydłużenia przeżycia po zastosowaniu AWE+BSC utrzymuje się więc niezależnie od większości czynników, które mogą różnicować leczonych pacjentów.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej (ITT) dla analizy głównej (data odcięcia danych: 21 października 2019 r.).

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby; AWE+BSC vs BSC, badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Populacja	Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI)
	AWE+BSC	BSC	
Ocena BIRC			
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)	0,62 (0,52; 0,75)
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 169)	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	0,56 (0,43; 0,73)
Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-) (N = 139 vs N = 131)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)	0,63 (0,47; 0,85)
Ocena lokalna (EPAR 2020)			
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	5,5 (4,2; 7,2)	2,1 (1,9; 3,0)	0,52 (0,437; 0,625), p < 0,0001
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 169)	7,5 (5,5; 11,2)	2,8 (2,0; 3,7)	0,43 (0,329; 0,552), p < 0,0001

W populacji ITT mediana PFS w grupie AWE+BSC wynosiła 3,7 (95% CI: 3,5; 5,5) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 2,0 (95% CI: 1,9; 2,7) miesiąca – w porównaniu z leczeniem kontrolnym, terapia AWE+BSC istotnie zmniejszała ryzyko progresji lub zgonu: HR = 0,62 (95% CI: 0,52, 0,75).

W podgrupie PD-L1(+) mediana PFS w grupie AWE+BSC wynosiła 5,7 (95% CI: 3,7; 7,4) miesiąca, natomiast w grupie BSC 2,1 (95% CI: 1,9; 3,5) miesiąca, a różnice w ryzyku progresji lub zgonu były istotne statystycznie: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73). W populacji z ujemnym statusem PD-L1(-) mediana PFS wynosiła 3,0 (95% CI: 2,0; 3,7) miesiąca w porównaniu do 1,9 (95% CI: 1,9; 2,1) miesiąca w grupie BSC. Hazard względny obliczony dla tego porównania wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii AWE+BSC, HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85).

Dane w lokalnej ocenie badaczy potwierdziły wyniki oceny niezależnej komisji.

5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie podgrup w populacji ITT dla analizy głównej, przedstawione w publikacji *Powles 2020* (data odcięcia danych: 21 października 2019 r.).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100.

Charakterystyka subpopulacji	AWE+BSC, n/N (%*)	BSC, n/N (%*)	HR (95% CI)^
Wszyscy pacjenci	225/350 (64,3%)	260/350 (74,3%)	0,62 (0,52; 0,75)
Grupa wiekowa			
< 65 lat	94/129 (72,9%)	74/107 (69,2%)	0,92 (0,67; 1,26)
≥ 65 lat	131/221 (59,3%)	186/243 (76,5%)	0,50 (0,39; 0,62)
Płeć			
Mężczyźni	168/266 (63,2%)	204/275 (74,2%)	0,60 (0,49; 0,74)
Kobiety	57/84 (67,9%)	56/75 (74,7%)	0,69 (0,47; 1,01)
Stan sprawności wg ECOG			
0	136/213 (63,8%)	153/211 (72,5%)	0,61 (0,48; 0,78)
≥ 1	89/137 (65,0%)	107/139 (77,0%)	0,63 (0,48; 0,85)
Rasa			
Biała	145/232 (62,5%)	173/238 (72,7%)	0,65 (0,52; 0,81)
Azjatycka	55/75 (73,3%)	60/81 (74,1%)	0,55 (0,37; 0,80)
Inna	25/43 (58,1%)	27/31 (87,1%)	0,64 (0,36; 1,11)
Region geograficzny			
Europa	136/214 (63,6%)	153/203 (75,4%)	0,66 (0,52; 0,84)
Ameryka Północna	4/12 (33,3%)	17/22 (77,3%)	0,20 (0,06; 0,61)
Azja	53/73 (72,6%)	53/74 (71,6%)	0,57 (0,39; 0,85)
Australazja	21/34 (61,8%)	26/37 (70,3%)	0,83 (0,46; 1,49)
Reszta świata	11/17 (64,7%)	11/14 (78,6%)	0,32 (0,13; 0,81)
Schemat chemioterapii pierwszej linii			
GEM+CIS	121/183 (66,1%)	153/206 (74,3%)	0,63 (0,50; 0,81)
GEM+KAR	93/147 (63,3%)	90/122 (73,8%)	0,59 (0,44; 0,80)
GEM+CIS lub KAR**	11/20 (55,0%)	15/20 (75,0%)	0,56 (0,25; 1,24)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka subpopulacji	AWE+BSC, n/N (%*)	BSC, n/N (%*)	HR (95% CI) [^]
Najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii			
Całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź	167/253 (66,0%)	189/252 (75,0%)	0,63 (0,51; 0,78)
Choroba stabilna	58/97 (59,8%)	71/98 (72,4%)	0,61 (0,42; 0,87)
Umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią			
Narządy trzewne	138/191 (72,3%)	146/191 (76,4%)	0,73 (0,58; 0,93)
Poza narządami trzewnymi	87/159 (54,7%)	114/159 (71,7%)	0,50 (0,38; 0,67)
Klirens kreatyniny			
≥ 60 ml/min	116/181 (64,1%)	140/196 (71,4%)	0,71 (0,55; 0,91)
< 60ml/min	108/168 (64,3%)	116/148 (78,4%)	0,52 (0,40; 0,68)
Status PD-L1			
Dodatni (+)	109/189 (57,7%)	130/169 (76,9%)	0,55 (0,42; 0,72)
Ujemny (-)	103/139 (74,1%)	99/131 (75,6%)	0,64 (0,48; 0,85)
Nieznany	13/22 (59,1%)	31/50 (62,0%)	0,84 (0,43; 1,64)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów;

** schemat leczenia GEM+CIS lub KAR obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii.

Ogółem, przedstawione wyniki analizy podgrup były spójne z analizą główną. We wszystkich przypadkach odnotowano lepszą skuteczność terapii AWE+BSC w porównaniu do terapii BSC w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy nadmienić, że brak istotności statystycznej w niektórych z analizowanych podgrup mógł być spowodowany ich mniejszą liczebnością.

W analizie PFS w podgrupach względem wieku (< 65 lat vs ≥ 65 lat) należy zauważyć, że odsetek chorych ze zdarzeniem w podgrupie < 65 lat był wyższy w AWE+BSC vs BSC (72,9% vs 69,2%), ale ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie nie różniło się znacząco między grupami (HR = 0,92 [95% CI: 0,67; 1,26]). Ogółem, podgrupa młodszych pacjentów była około dwukrotnie mniejsza niż podgrupa starszych chorych, co mogło wpłynąć na oszacowanie efektu. Utratę istotności różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w tej podgrupie obserwowano również w przypadku oceny OS – nie wykazano jednak istotnego wpływu wieku na efektywność leczenia (p = 0,0796).

Bavencio® (awelumab)

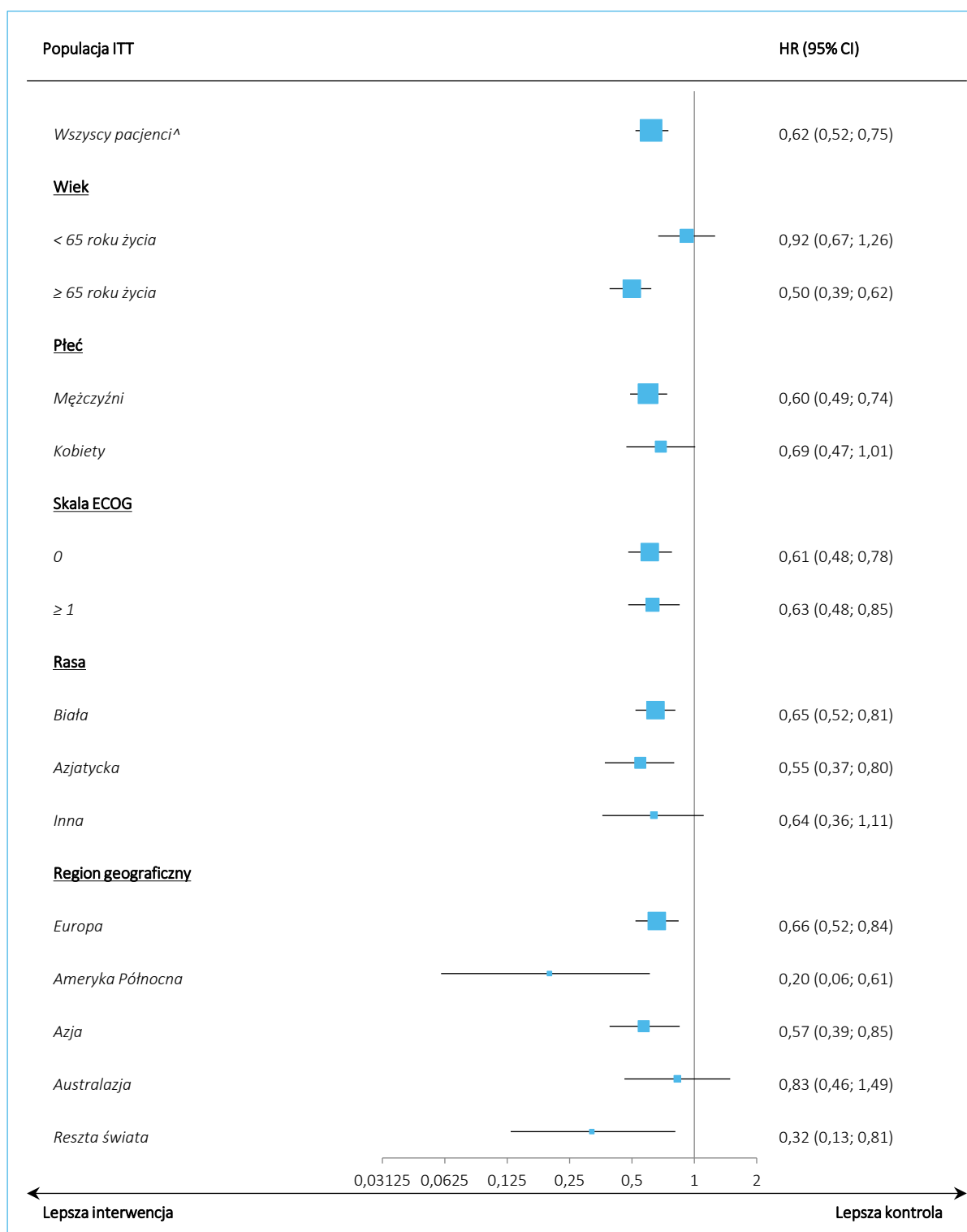
w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Na poniższych wykresach przedstawiono graficzne wyniki analizy uwzględniającej wszystkie przedstawione w publikacji podgrupy.

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100 – część 1.

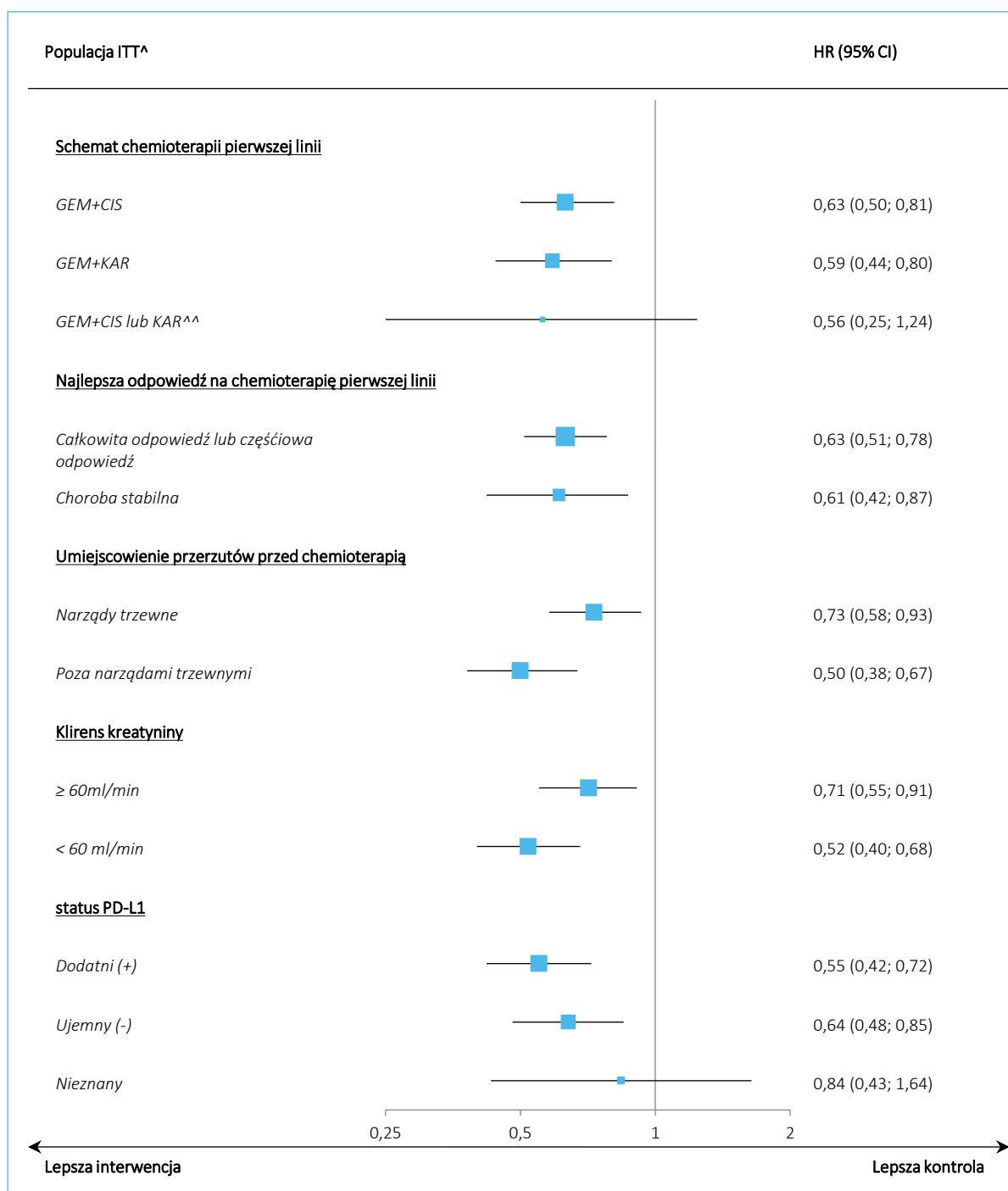


[^] przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów;

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie JAVELIN Bladder 100 – część 2.



[^] przedstawione analizy wykonano bez stratyfikacji, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej wśród wszystkich pacjentów;

^{^^} schemat leczenia GEM+CIS lub KAR obejmuje pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia zawierający platynę podczas chemioterapii pierwszej linii.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.3 Odpowiedź na leczenie

5.4.3.1 Populacja ogólna (ITT)

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedź na leczenie w populacji ITT dla analizy głównej (data odcięcia danych: 21 październik 2019 r.). Zestawiono zarówno odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, jak i odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi, bądź stabilizację choroby lub progresję.

Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie w populacji ITT; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Punkt końcowy**	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ocena BIRC				
ORR [^] (95% CI)	34*/350 9,7% (6,8%; 13,3%)	5*/350 1,4% (0,5%; 3,3%)	6,80 (2,69; 17,18), p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,12), NNT = 13 (9; 21), p < 0,0001
Całkowita odpowiedź	21/350 (6,0%)	3/350 (0,9%)	7,00 (2,11; 23,25), p = 0,0015	0,05 (0,02; 0,08), NNT = 20 (13; 41), p = 0,0002
Częściowa odpowiedź	13/350 (3,7%)	2/350 (0,6%)	6,50 (1,48; 28,59), p = 0,0133	0,03 (0,01; 0,05), NNT = 32 (19; 100), p = 0,0039
Choroba stabilna	44/350 (12,6%)	46/350 (13,1%)	0,96 (0,65; 1,41), p = 0,8213	-0,01 (-0,06; 0,04), p = 0,8213
Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji ^{^^}	66/350 (18,9%)	45/350 (12,9%)	1,47 (1,03; 2,08), p = 0,0314	0,06 (0,01; 0,11), NNT = 17 (9; 165), p = 0,0292
Progresja choroby	130/350 (37,1%)	169/350 (48,3%)	0,77 (0,65; 0,92), p = 0,0031	-0,11 (-0,18; -0,04), NNH = 9 (6; 26), p = 0,0027
Brak możliwości oceny	76/350 (21,7%) ⁺	85/350 (24,3%) ⁺⁺	0,89 (0,68; 1,17), p = 0,4194	-0,03 (-0,09; 0,04), p = 0,4187
Ocena lokalna (clinicaltrials.gov)				
ORR	43*/350 12,3% (9,0%; 16,2%)	5*/350 1,4% (0,5%; 3,3%)	8,60 (3,45; 21,45), p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,15), NNT = 10 (7; 14) p < 0,0001

* obliczenia własne;

** w ocenie odpowiedzi przyjęto, że pacjenci z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii 1 linii mogli otrzymać w ramach badania jedynie status „brak możliwości oceny” w przypadku, gdy nie było objawów choroby po randomizacji, lub status „progresja choroby” w przypadku odnotowania progresji po randomizacji; pacjenci ci nie mogli otrzymać innych statusów wyróżnionych w ocenie odpowiedzi;

[^] w publikacji autorzy wskazali iloraz szans, OR = 7,46 (95% CI: 2,82; 24,45);

^{^^} kategoria zdefiniowana w kryteriach RECIST wersja 1.1. odnosi się do utrzymywania się obecności ≥ 1 zmian nie wybranych jako docelowe (z ang. *Nontarget lesions*) u pacjentów, u których występowały tylko zmiany nie będące zmianami docelowymi (z ang. *In patients with nontarget lesions only*);

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- + brak możliwości oceny z następujących powodów: 52 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 18 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 2 pacjentów – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji, 2 pacjentów – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji, 1 pacjent – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 1 pacjent – rozpoczął leczenie innym/ nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi;
- ++ brak możliwości oceny z następujących powodów: 50 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 17 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 8 pacjentów – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji 4 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 3 pacjentów – rozpoczęcie leczenia innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi, 2 pacjentów – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji, 1 pacjent – wszystkie oceny odpowiedzi wykonano po randomizacji wskazywały status „brak możliwości oceny”.

Ogółem, ORR w populacji ITT w grupie AWE+BSC odnotowano u 34/350 pacjentów co stanowiło 9,7% (95% CI: 6,8; 13,3%), natomiast w grupie BSC ORR odnotowano u 5/350 pacjentów co stanowiło 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%), wynik był znamieny statystycznie: RB = 6,80 (95% CI: 2,69; 17,18), $p < 0,0001$, NNT = 13 (95% CI: 9; 21) – w publikacji został podany także iloraz szans (analiza ze stratyfikacją) i w tym przypadku wynosił on OR = 7,46 (95% CI: 2,82; 24,45), również wskazując na istotność ocenianych różnic i zwiększenie szansy wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Całkowitą odpowiedź w populacji ITT odnotowano u 21 pacjentów w grupie AWE+BSC i 3 pacjentów w grupie BSC. Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi w grupie AWE+BSC było istotnie wyższe w porównaniu do prawdopodobieństwa w grupie BSC; RB = 7,00 (95% CI: 2,11; 23,25), $p = 0,0015$, NNT = 20 (95% CI: 13; 41). Istotnie wyższe prawdopodobieństwo w grupie AWE+BSC w odniesieniu do grupy BSC odnotowano również w ocenie częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji i wynosiło odpowiednio RB = 6,50 (95% CI: 1,48; 28,59), $p = 0,133$, NNT = 32 (95% CI: 19; 100) oraz RB = 1,47 (1,03; 2,08), $p = 0,0314$, NNT = 17 (9; 165). W przypadku progresji choroby w grupie AWE+BSC względem grupy BSC odnotowano istotnie niższe prawdopodobieństwo jej wystąpienia –RR = 0,77 (95% CI: 0,65; 0,92), NNH = 9 (95% CI: 6; 26). Pozostałe wyniki nie były znamienne statystycznie.

5.4.3.2 Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)

W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedź na leczenie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) dla analizy głównej (data odcięcia danych: 21 październik 2019 r.).

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+); AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Punkt końcowy**	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR [^] (95% CI)	26*/189 13,8% (9,2%; 19,5%)	2*/169 1,2% (0,1%; 4,2%)	11,62 (2,80; 48,24), $p = 0,0007$	0,13 (0,07; 0,18), NNT = 8 (6; 14), $p < 0,0001$

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Punkt końcowy**	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita odpowiedź	18/189 (9,5%)	1/169 (0,6%)	16,10 (2,17; 119,28), p = 0,0066	0,09 (0,05; 0,13), NNT = 12 (8; 22), p < 0,0001
Częściowa odpowiedź	8/189 (4,2%)	1/169 (0,6%)	7,15 (0,90; 56,60), p = 0,0623	0,04 (0,01; 0,07), p = 0,0211
Choroba stabilna	19/189 (10,1%)	23/169 (13,6%)	0,74 (0,42; 1,31), p = 0,2985	-0,04 (-0,10; 0,03), p = 0,2993
Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji^^	38/189 (20,1%)	22/169 (13,0%)	1,54 (0,95; 2,50), p = 0,0773	0,07 (-0,01; 0,15), p = 0,0690
Progresja choroby	59/189 (31,2%)	82/169 (48,5%)	0,64 (0,49; 0,84), p = 0,0010	-0,17 (-0,27; -0,07), NNT = 6 (4; 14), p = 0,0007
Brak możliwości oceny	47/189 (24,9%)+	40/169 (23,7%)++	1,05 (0,73; 1,52), p = 0,7919	0,01 (-0,08; 0,10), p = 0,7915

* obliczenia własne;

** w ocenie odpowiedzi przyjęto, że pacjenci z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii 1 linii mogli otrzymać w ramach badania jedynie status „brak możliwości oceny” w przypadku, gdy nie było objawów choroby po randomizacji, lub status „progresja choroby” w przypadku odnotowania progresji po randomizacji; pacjenci ci nie mogli otrzymać innych statusów wyróżnionych w ocenie odpowiedzi;

^ w publikacji autorzy wskazali iloraz szans, OR = 12,70 (95%CI: 3,16; 114,12);

^^ kategoria zdefiniowana w kryteriach RECIST wersja 1.1. odnosi się do obecności ≥ 1 zmian nie wybranych jako docelowe (z ang. *Nontarget lesions*) u pacjentów, u których występowały tylko zmiany nie będące zmianami docelowymi (z ang. *In patients with nontarget lesions only*);

+ brak możliwości oceny z następujących powodów: 31 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 12 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 1 pacjent – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji, 1 pacjent – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 1 pacjent – rozpoczął leczenie innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi, 1 pacjent – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji;

++ brak możliwości oceny z następujących powodów: 28 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 5 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 3 pacjentów – choroba stabilna < 6 tygodni po randomizacji, 2 pacjentów – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji, 1 pacjent - brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 1 pacjent – rozpoczął leczenie innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi.

W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), ogółem ORR w grupie AWE+BSC odnotowano u 26/189 pacjentów, co stanowiło 13,8% (95% CI: 9,2%; 19,5%), natomiast w grupie BSC odnotowano u 2/169 pacjentów co stanowiło 1,2% (95% CI: 0,1%; 4,2%), RB = 11,62 (95% CI: 2,80; 48,24), p = 0,0007, NNT = 8 (95% CI: 6; 14), natomiast podany przez autorów w publikacji iloraz szans (obliczony z uwzględnieniem stratyfikacji) wynosił OR = 12,70 (95% CI: 3,16; 114;12).

W przypadku oceny poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) jedynie w przypadku całkowitej odpowiedzi zostało odnotowane istotnie wyższe prawdopodobieństwo jej osiągnięcia w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC; RB = 16,10 (95% CI: 2,17; 119,28), p = 0,0066, NNT = 12 (95% CI: 8; 22) oraz istotnie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie AWE+BSC w odniesieniu do grupy BSC, RR = 0,64 (95% CI: 0,49; 0,84), p = 0,0010, NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0007. Pozostałe wyniki nie były znamienne statystycznie.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.3.3 Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-)

W dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono dodatkowo informacje o wynikach oceny odpowiedzi na leczenie w podgrupie pacjentów z ujemnym statusem PD-L1 (data odcięcia danych: 21 październik 2019 r.) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+); AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Punkt końcowy**	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR (95% CI)	8/139 5,8% (2,5%; 11,0%)	1/131 0,8% (0,0%; 4,2%)	7,54 (0,96; 59,46) p = 0,0552	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0184
Całkowita odpowiedź	3/139 (2,2%)	1/131 (0,8%)	2,83 (0,30; 26,84) p = 0,3654	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3355
Częściowa odpowiedź	5/139 (3,6%)	0/131 (0,0%)	10,37 (0,58; 185,74) p = 0,1121	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0372
Choroba stabilna^^	24/139 (17,3%)	14/131 (10,7%)	1,62 (0,87; 2,99) p = 0,1259	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1164
Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji**	24/139 (17,3%)	19/131 (14,5%)	1,19 (0,69; 2,07) p = 0,5363	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5341
Progresja choroby	62/139 (44,6%)	66/131 (50,4%)	0,89 (0,69; 1,14) p = 0,3423	-0,06 (-0,18; 0,06) p = 0,3413
Brak możliwości oceny	21/139 (15,1%)+	31/131 (23,7%)++	0,64 (0,39; 1,05) p = 0,0785	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0745

^^ kategoria zdefiniowana w kryteriach RECIST wersja 1.1. odnosi się do obecności ≥ 1 zmian nie wybranych jako docelowe (z ang. *Nontarget lesions*) u pacjentów, u których występowały tylko zmiany nie będące zmianami docelowymi (z ang. *In patients with nontarget lesions only*);

** w ocenie odpowiedzi przyjęto, że pacjenci z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii 1 linii mogli otrzymać w ramach badania jedynie status „brak możliwości oceny” w przypadku, gdy nie było objawów choroby po randomizacji, lub status „progresja choroby” w przypadku odnotowania progresji po randomizacji; pacjenci ci nie mogli otrzymać innych statusów wyróżnionych w ocenie odpowiedzi;+ brak możliwości oceny z następujących powodów: 15 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 4 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 1 pacjent – choroba stabilna w okresie < 6 tygodni po randomizacji, 1 pacjent – rozpoczął leczenie innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi, 1 pacjent – progresja choroby > 12 tygodni po randomizacji;

++ brak możliwości oceny z następujących powodów: 16 pacjentów – brak objawów choroby na początku badania, 3 pacjentów - brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania ze względu na przedwczesny zgon (z ang. *Early death*), 5 pacjentów – brak oceny odpowiedzi po rozpoczęciu badania z innych powodów, 1 pacjent – wszystkie oceny odpowiedzi wykonano po randomizacji wskazywały status „brak możliwości oceny”, 2 pacjentów – rozpoczęcie leczenia innym/nowym lekiem przeciwnowotworowym przed pierwszą oceną odpowiedzi, 4 pacjentów – choroba stabilna < 6 tygodni po randomizacji.

W podgrupie chorych z ujemnym statusem PD-L1 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w żadnej z rozpatrywanych kategorii odpowiedzi bądź progresji – w tym również w ocenie ORR, gdzie wynik liczbowo wskazywał na korzyść AWE+BSC, ale nie osiągnął progu znamienności statystycznej: RB = 7,54 (95% CI: 0,96; 59,46), p = 0,0552.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.4 Kontrola choroby (DCR)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące kolejnego, dodatkowego punktu końcowego jakim była w opisywanym badaniu kontrola choroby zarówno w populacji ITT, jak również w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) dla analizy głównej (data odcięcia danych: 21 października 2019 r.).

Tabela 26. Kontrola choroby; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Populacja	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ocena BIRC				
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	144/350 41,1% (35,9%; 46,5%)	96/350 27,4% (22,8%; 32,4%)	1,50 (1,21; 1,85), p = 0,0002	0,14 (0,07; 0,21), NNT = 8 (5; 15), p = 0,0001
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 169)	83/189 43,9% (36,7%; 51,3%)	47/169 27,8% (21,2%; 35,2%)	1,58 (1,18; 2,11), p = 0,0021	0,16 (0,06; 0,26), NNT = 7 (4; 16), p = 0,0013
Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-) (N = 139 vs N = 131)	56/139 40,3% (32,1%; 48,9%)	34/131 26,0% (18,7%; 34,3%)	1,55 (1,09; 2,21) p = 0,0146	0,14 (0,03; 0,25) NNH = 7 (4; 31) p = 0,0113
Ocena lokalna (clinicaltrials.gov)				
Populacja ITT n(%) (95% CI)	178*/350 50,9% (45,5%; 56,2%)	119*/350 34,0% (29,0%; 39,2%)	1,50 (1,25; 1,79), p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,24), NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001

* obliczenia własne.

W populacji ITT odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: RB = 1,50 (95% CI: 1,21; 1,85), p = 0,0002, NNT = 8 (95% CI: 5; 15). W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) również odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC, RB = 1,58 (95% CI: 1,18; 2,11), p = 0,0021; NNT = 7 (95% CI: 4; 16). Wyniki oceny lokalnej badaczy były zbliżone i potwierdzały wyniki oceny niezależnej komisji.

5.4.5 Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie, zarówno w populacji ITT oraz w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) dla analizy głównej (data odcięcia danych: 21 października 2019 r.).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Populacja	Mediana (zakres) [miesiące]	
	AWE+BSC	BSC
Ocena BIRC		
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	2,0 (1,7-16,4)	2,0 (1,8-7,0)
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+) (N = 189 vs N = 131)	2,0 (1,7-16,4)	2,8 (1,8-3,8)
Ocena lokalna (clinicaltrials.gov)		
Populacja ITT (N = 350 vs N = 350)	2,0 (1,8-22,2)	1,9 (1,1-10,9)

W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana TTR wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiąca; mediana ta wynosiła tyle samo w grupie BSC: 2,0 (zakres: 1,8-7,0) miesięcy. Bardzo zbliżone wyniki odnotowano w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+): mediana TTR w grupie AWE+BSC wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiąca, a w grupie BSC wynosiła 2,8 (zakres: 1,8-3,8 miesiąca). Wyniki lokalnej oceny badaczy również były bardzo zbliżone, potwierdzając ocenę niezależnej komisji.

5.4.6 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W publikacji Powles 2020 dotyczącej badania JAVELIN Bladder 100 autorzy wskazali czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of response*) jako dodatkowy punkt końcowy, natomiast w publikacji nie przedstawiono jego wyników. Dane dotyczące tego punktu końcowego odnaleziono w bazie *clinicaltrials.gov* (CT 2021) oraz w sprawozdaniu z oceny (z ang. *Assessment report*) datowanym na 10 grudnia 2020 r. udostępnionym przez Europejską Agencję Leków (EPAR 2020) i zostały przedstawione w poniższej tabeli. Opisany punkt końcowy rozpatrywano jako czas do zdarzenia, a więc oceniano ryzyko progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi, AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

Oceniany parametr	Populacja ITT		Populacja PD-L1(+)	
	AWE+BSC	BSC	AWE+BSC	BSC
Ocena BIRC				
Mediana, 95% CI [miesiące] (N = 34 vs N = 5)	NO (15,6; NO)	NO (NO; NO)	bd.	bd.
Ocena lokalna				
Mediana, 95% CI [miesiące] (N = 43; N = 12)	25,6 (12;0; NO)	NO (3,6; NO)	bd.	bd.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących AWE+BSC, jak i w grupie otrzymującej BSC, mediana DoR nie została osiągnięta: NO (95% CI: 15,6; NO) vs NO (95% CI: NO; NO), co wynikało z małej liczby obserwowanych zdarzeń. W przypadku oceny lokalnej, mediana wyniosła 25,6 (12,0; NO) miesięcy w grupie AWE+BSC, oraz nie została osiągnięta w grupie BSC: NO (3,6; NO).

5.4.7 Jakości życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs)

W doniesieniu konferencyjnym (wraz z udostępnionym plakatem konferencyjnym) *Powles 2020a* dotyczącym badania *JAVELIN Bladder 100* autorzy przedstawili wyniki oceny jakości życia, w kontekście punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (z ang. PROs, *patient-reported outcomes*). Wyniki dotyczące tego punktu końcowego – czas do pogorszenia objawów (TTD, z ang. *time-to-deterioration*) zostały przedstawione w poniższej tabeli. TTD definiowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBISI-DRS-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index, DRS-P – disease related symptoms-physical*), potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach.

Tabela 29. Czas do pogorszenia, AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Ocena	Mediana, 95% CI [miesiące]		HR, 95 CI, p [^]
	AWE+BSC	BSC	
TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P, populacja ITT	NO (13,9; NO)	13,8 (12,9; NO)	1,26 (0,901; 1,768), p = 0,174
TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P lub zgon, populacja ITT (analiza post-hoc)	9,2 (7,4; 11,7)	8,8 (7,9; 9,9)	0,84 (0,681; 1,028), p = 0,089
TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P, populacja PD-L1(+), <i>EPAR 2020</i>	NO (9,3; NO)	28,5 (13,7; NO)	1,51 (0,946; 2,401)

[^] wartość p, obliczona testem dwustronnym.

Ogółem, mediana czasu do pogorszenia objawów (zdefiniowanego przez zmianę wyniku podskali DRS-P kwestionariusza FBISI-18) w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia: HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,77), wartość parametru p (obliczonego testem dwustronnym) wynosiła 0,174. Podobne wyniki uzyskano, gdy w definicji TTD uwzględniono zdarzenie zgonu: różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie, HR = 0,84 (95% CI: 0,681; 1,028), p = 0,089. Autorzy doniesienia zaznaczyli, że wyniki uzyskane w podgrupie PD-L1(+) były zbliżone, ale nie przedstawiono dokładnych wartości liczbowych – dane te odnaleziono w dokumencie *EPAR 2020*; mediana TTD nie została osiągnięta w grupie

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AWE+BSC, NO (95% CI: 9,3; NO) w porównaniu do 28,5 (95% CI: 13,7; NO) w grupie BSC, HR = 1,51 (95% CI: 0,946; 2,401).

5.4.8 Czas do zakończenia kolejnej linii terapii

W doniesieniu konferencyjnym *Grivas 2021* dodatkowo przedstawiono czas do zakończenia (w wyniku zgonu lub przerwania terapii) leczenia w ramach kolejnej linii terapii (z ang. *Time to end of next-line therapy*). Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 30. Czas do zakończenia leczenia w ramach kolejnej linii terapii, AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Populacja	Mediana, 95% CI [miesiące]		HR, 95 CI, p [^]
	AWE+BSC	BSC	
Populacja ITT	14,8 (12,0; 17,0)	9,2 (8,0; 11,5)	0,67 (0,545; 0,815)
Populacja z dodatnim statusem PD-L1(+)	18,1 (12,5; 19,2)	9,0 (7,9; 12,5)	0,61 (0,451; 0,818)
Populacja z ujemnym statusem PD-L1(-)	11,9 (9,1; 15,4)	9,3 (7,6; 12,8)	0,76 (0,560; 1,035)

Ogółem, czas do ocenianego zdarzenia był dłuższy w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: w populacji ITT mediana wynosiła 14,8 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,2 (95% CI: 8,0; 11,5) miesięcy i ryzyko zakończenia kolejnej linii leczenia było istotnie mniejsze po zastosowaniu AWE+BSC: HR = 0,67 (95% CI: 0,545; 0,815). Podobnie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) mediana czasu do zakończenia kolejnej linii leczenia wynosiła 18,1 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,0 (95% CI: 7,9; 12,5) miesięcy (AWE+BSC vs BSC), a hazard względny zdarzenia obliczony w porównaniu obu grup również był istotny statystycznie, HR = 0,61 (95% CI: 0,451; 0,818). Natomiast w populacji z ujemnym statusem PD-L1(-) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *JAVELIN Bladder 100*, przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych leczeniu, czyli w grupie AWE+BSC chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu, a w grupie BSC chorych którzy rozpoczęli pierwszy cykl (uczestnictwo w pierwszej wizycie w pierwszym dniu). Mediana czasu trwania leczenia wśród wszystkich leczonych pacjentów wyniosła 24,9 tygodni (zakres: 2,0-159,9) w grupie AWE+BSC i 13,1 tygodni (zakres: 0,1-155,6) w BSC.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych raportowanych w trakcie badania *JAVELIN Bladder 100*. Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse event*) zdefiniowano jako AEs odnotowane w czasie trwania badania (ang. *on-treatment*) i do 30 dni po podaniu ostatniej dawki przydzielonej interwencji. Czas trwania obserwacji zdefiniowano w grupie AWE+BSC jako czas od podania pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po podaniu ostatniej dawki lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej -1 dzień, a w grupie BSC jako czas od 1. dnia 1. cyklu do 30 dni po zakończeniu BSC lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej -1 dzień. W badaniu oceniano także zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAEs, z ang. *immune-related adverse events*) oraz zdarzenia niepożądane związane z wlewem (IRRs, z ang. *infusion-related reactions*). Należy podkreślić, że w przypadku kategorii – zdarzenia określone jako związane z leczeniem lub związane z wlewem, w związku ze specyfiką grupy kontrolnej – najlepsza opieka medyczna bez leczenia podtrzymującego (w znacznej części przypadków polegająca na uważnej obserwacji pacjenta), zdarzenia te praktycznie z definicji nie występowały w grupie kontrolnej – w ich przypadku w opisie skupiono się zatem na ocenie ryzyka w grupie AWE+BSC, zamiast szacować ryzyko względne.

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 31. Ogólne kategorie AEs; AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

Aes	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek TEAE	337/344 (98,0%)	268/345 (77,7%)	1,26 (1,19; 1,34), p < 0,0001	0,20 (0,16; 0,25), NNH = 5 (5; 7), p < 0,0001
TEAE w stopniu ≥ 3	163/344 (47,4%)	87/345 (25,2%)	1,88 (1,52; 2,33), p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,29), NNH = 5 (4; 7), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem	266/344 (77,3%)	4/345 (1,2%)	66,69 (25,13; 176,99), p < 0,0001	0,76 (0,72; 0,81), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem w stopniu ≥ 3	57/344 (16,6%)	0/345 (0,0%)	-	-
Ciężkie TEAE	96/344 (27,9%)	69/345 (20,0%)	1,40 (1,06; 1,83), p = 0,0159	0,08 (0,02; 0,14), NNH = 13 (8; 65), p = 0,0146
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	31/344 (9,0%)	0/345 (0,0%)	-	-

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Aes	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
TEAE prowadzące do redukcji dawki AWE	1/344 (0,3%)	-	-	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia AWE	140/344 (40,7%)	-	-	-
TEAE prowadzące do zakończenia leczenia badanym lekiem	41/344 (11,9%)	0/345 (0,0%)	-	-
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia badanym lekiem	33/344 (9,6%)	0/345 (0,0%)	-	-
TEAE prowadzące do zgonu	4/344 (1,2%)	24/345 (7,0%)	0,17 (0,06; 0,48), p = 0,0008	-0,06 (-0,09; -0,03), NNT = 18 (12; 35), p < 0,0001
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	2/344 (0,6%) [†]	0/345 (0,0%)	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	101/344 (29,4%)	5/345 (1,4%)	20,26 (8,36; 49,11), p < 0,0001	0,28 (0,23; 0,33), NNH = 4 (4; 5), p < 0,0001
Zdarzenia niepożądane związane z wlewem ^{^^}	74/344 (21,5%)	0/345 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[†] w suplemencie podano, że w grupie AWE+BSC odnotowano 1 (0,3%) TEAEs związane z leczeniem prowadząco do zgonu, jednak w tekście publikacji podano informacje o dwóch takich przypadkach (wraz z dokładnym opisem) – za prawidłową uznano informacje podaną w publikacji;

^{^^} termin złożony, odnoszący się do przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z wlewem.

Ogółem TEAEs odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC. Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia TEAEs w grupie leczenia podtrzymującego AWE+BSC w porównaniu do najlepszej opieki medycznej BSC, RR = 1,26 (95% CI: 1,19; 1,34), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 5; 7). Również w przypadku TEAEs o nasileniu ≥ 3 stopnia oraz ciężkich TEAEs wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka w grupie AWE+BSC względem BSC, odpowiednio 47,4% vs 25,3%, RR = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,33), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7) dla TEAEs ≥ 3 stopnia i 27,9% vs 20,0%, RR = 1,40 (95% CI: 1,06; 1,83), p = 0,0159, NNH = 13 (95% CI: 8; 65). TEAEs ≥ 3 stopnia uznano za związane ze stosowanym leczeniem u 16,6% chorych leczonych awelumabem, a u 9,0% chorych ciężkie TEAEs uznano za związane z leczeniem. Ogółem u 77,3% pacjentów z grupy AWE+BSC odnotowane TEAEs uznano za związane ze stosowanym leczeniem. W przypadku immunozależnych AEs zwiększenie ryzyka w grupie AWE+BSC w odniesieniu do BSC było największe, 1,4%, RR = 20,26 (95% CI: 8,36; 49,11), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 4; 5).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do redukcji dawki awelumabu u jednego pacjenta (0,3%), u 40,7% chorych do czasowego przerwania podawania tego leku, a u 11,9% do zakończenia podawania awelumabu.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 1,2% chorych w grupie AWE+BSC i 7,0% w grupie kontrolnej, oszacowane ryzyko względne było istotnie mniejsze w grupie AWE+BSC: RR = 0,17 (95% CI:0,06; 0,48), p = 0,0008, NNT =18 (95% CI: 12; 35). Dwa zdarzenia prowadzące do zgonu zostały uznane przez badaczy za związane ze stosowanym leczeniem w grupie awelumabu + BSC: jeden pacjent miał posocznicę po zakażeniu dróg moczowych i prawdopodobnie infekcję centralnego cewnika żylnego po 11 wlewie awelumabu, drugi pacjent miał udar niedokrwienny 100 dni po otrzymaniu pojedynczej dawki awelumabu i po progresji choroby i wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w postaci zakrzepicy żyłnej kończyn, zatorowości płucnej i ostrym zawale serca.

5.5.2 Poszczególne AEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych (AEs) odnotowanych w badaniu *JAVELIN Bladder 100*. Autorzy publikacji podali dane dla AEs raportowanych u przynajmniej 10% chorych. Istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 32. Poszczególne AEs, bez względu na stopień nasilenia; AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zmęczenie	61/344 (17,7%)	24/345 (7,0%)	2,55 (1,63; 3,99), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,16), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001
Świąd	59/344 (17,2%)	6/345 (1,7%)	9,86 (4,32; 22,54), p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,20), NNH = 7 (6; 9), p < 0,0001
Zakażenie dróg moczowych	59/344 (17,2%)	36/345 (10,4%)	1,64 (1,12; 2,42), p = 0,0118	0,07 (0,02; 0,12), NNH = 15 (9; 63), p = 0,0102
Biegunka	57/344 (16,6%)	17/345 (4,9%)	3,36 (2,00; 5,66), p < 0,0001	0,12 (0,07; 0,16), NNH = 9 (7; 15), p < 0,0001
Ból stawów	56/344 (16,3%)	19/345 (5,5%)	2,96 (1,80; 4,87), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001
Astenia	56/344 (16,3%)	19/345 (5,5%)	2,96 (1,80; 4,87), p < 0,0001	0,11 (0,06; 0,15), NNH = 10 (7; 17), p < 0,0001

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zaparcia	56/344 (16,3%)	31/345 (9,0%)	1,81 (1,20; 2,74), p = 0,0048	0,07 (0,02; 0,12), NNH = 14 (9; 43), p = 0,0038
Ból pleców	55/344 (16,0%)	34/345 (9,9%)	1,62 (1,09; 2,42), p = 0,0179	0,06 (0,01; 0,11), NNH = 17 (9; 88), p = 0,0160
Nudności	54/344 (15,7%)	22/345 (6,4%)	2,46 (1,53; 3,95), p = 0,0002	0,09 (0,05; 0,14), NNH = 11 (8; 22), p < 0,0001
Gorączka	51/344 (14,8%)	12/345 (3,5%)	4,26 (2,31; 7,85), p < 0,0001	0,11 (0,07; 0,16), NNH = 9 (7; 15), p < 0,0001
Zmniejszony apetyt	47/344 (13,7%)	23/345 (6,7%)	2,05 (1,27; 3,30), p = 0,0031	0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (9; 40), p = 0,0022
Kaszel	44/344 (12,8%)	16/345 (4,6%)	2,76 (1,59; 4,79), p = 0,0003	0,08 (0,04; 0,12), NNH = 13 (9; 26), p = 0,0001
Wymioty	43/344 (12,5%)	12/345 (3,5%)	3,59 (1,93; 6,70), p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,13), NNH = 12 (8; 20), p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	40/344 (11,6%)	2/345 (0,6%)	20,06 (4,89; 82,34), p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,15), NNH = 10 (7; 14), p < 0,0001
Wysypka	40/344 (11,6%)	4/345 (1,2%)	10,03 (3,63; 27,73), p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14), NNH = 10 (8; 15), p < 0,0001
Niedokrwistość	39/344 (11,3%)	23/345 (6,7%)	1,70 (1,04; 2,78), p = 0,0348	0,05 (0,00; 0,09), NNH = 22 (12; 244), p = 0,0317
Krwimocz	36/344 (10,5%)	37/345 (10,7%)	0,98 (0,63; 1,51), p = 0,9119	0,00 (-0,05; 0,04), p = 0,9119
Reakcje związane z wlewem	35/344 (10,2%)	0/345 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98,0% chorych w grupie AWE+BSC i 47,4% pacjentów w grupie BSC. W grupie awelumabu najczęstszymi AEs były zmęczenie, świąd i zakażenie dróg moczowych, każde odnotowane u 17,2% chorych. Natomiast w grupie kontrolnej najczęstszymi AEs były krwimocz i zakażenie dróg moczowych, odpowiednio u 10,7% i 10,4% pacjentów. W grupie AWE+BSC stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia prawie wszystkich raportowanych AEs (z wyjątkiem krwimoczu) względem BSC. Największe zwiększenie ryzyka odnotowano dla niedoczynności tarczycy, RR = 20,06 (95% CI: 4,89; 82,34), p < 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 14), wysypki, RR = 10,03 (95% CI:

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

3,63; 27,73), $p < 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 8; 15), oraz świądu, RR = 9,86 (95% CI: 4,32; 22,54), $p < 0,0001$, NNH = 7 (95% CI: 6; 9).

W poniższej tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% chorych.

Tabela 33. AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zmęczenie	6/344 (1,7%)	2/345 (0,6%)	3,01 (0,61; 14,80), p = 0,1754	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,1534
Śwιάd	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Zakażenie dróg moczowych	15/344 (4,4%)	9/345 (2,6%)	1,67 (0,74; 3,77), p = 0,2154	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,2095
Biegunka	2/344 (0,6%)	1/345 (0,3%)	2,01 (0,18; 22,02), p = 0,5691	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5612
Ból stawów	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Astenia	0/344 (0,0%)	4/345 (1,2%)	0,11 (0,01; 2,06), p = 0,1405	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,0712
Zaparcia	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Ból pleców	4/344 (1,2%)	8/345 (2,3%)	0,50 (0,15; 1,65), p = 0,2560	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,2454
Nudności	1/344 (0,3%)	2/345 (0,6%)	0,50 (0,05; 5,50), p = 0,5723	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5643
Gorączka	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Zmniejszony apetyt	1/344 (0,3%)	2/345 (0,6%)	0,50 (0,05; 5,50), p = 0,5723	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5643
Kaszel	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Wymioty	4/344 (1,2%)	2/345 (0,6%)	2,01 (0,37; 10,88), p = 0,4197	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,4101
Niedoczynność tarczycy	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Wysypka	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Niedokrwistość	13/344 (3,8%)	10/345 (2,9%)	1,30 (0,58; 2,93), p = 0,5214	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5200
Krwiomocz	6/344 (1,7%)	5/345 (1,4%)	1,20 (0,37; 3,91), p = 0,7578	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7575

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Reakcje związane z wlewem	3/344 (0,9%)	0/345 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia wystąpiły u 47,4% chorych w grupie AWE+BSC i 25,2% chorych z grupy BSC. Poszczególne AEs wystąpiły w grupie AWE+BSC z częstością poniżej 5% (najczęstsze – zakażenia dróg moczowych i niedokrwistość odpowiednio u 4,4% i 3,8% chorych), a w grupie BSC poniżej 3% (również zakażenia dróg moczowych i niedokrwistość odpowiednio u 2,6% i 2,9%). W ocenie ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano żadnych znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

5.5.3 Ciężkie TEAEs (SAEs)

Ocena ryzyka najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TE-SAEs, z.ang. *Serious Treatment-Emergent Adverse Events Occurring*) została przedstawiona w poniższej tabeli. Autorzy badania przedstawili dane dla SAEs, które wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów w którejkolwiek z grup.

Tabela 34. Najczęstsze SAEs; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

SAEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC ^{^^} , n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie dróg moczowych	16/344 (4,7%)	7/345 (2,0%)	2,29 (0,96; 5,50), p = 0,0633	0,03 (0,00; 0,05), p = 0,0549
Ostre uszkodzenie nerek	6/344 (1,7%)	6/345 (1,7%)	1,00 (0,33; 3,08), p = 0,9960	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9960
Krwiomocz	5/344 (1,5%)	2/345 (0,6%)	2,51 (0,49; 12,84), p = 0,2699	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,2526
Reakcje związane z wlewem	4/344 (1,2%)	0/345 (0,0%)	-	-
Ból	4/344 (1,2%)	1/345 (0,3%)	4,01 (0,45; 35,71), p = 0,2130	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,1769
Posocznica	4/344 (1,2%)	1/345 (0,3%)	4,01 (0,45; 35,71), p = 0,2130	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,1769
Migotanie przedsionków	3/344 (0,9%)	1/345 (0,3%)	3,01 (0,31; 28,78), p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,3145
Ból pleców	3/344 (0,9%)	1/345 (0,3%)	3,01 (0,31; 28,78), p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,3145
Progresja choroby	3/344 (0,9%)	16/345 (4,6%)	0,19 (0,06; 0,64), p = 0,0075	-0,04 (-0,06; -0,01), NNT = 27 (17; 75), p = 0,0024

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

SAEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC ^{^^} , n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Wodonercze	3/344 (0,9%)	1/345 (0,3%)	3,01 (0,31; 28,78), p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,3145
Niedrożność jelit	3/344 (0,9%)	1/345 (0,3%)	3,01 (0,31; 28,78), p = 0,3391	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,3145
Odmieniczkowe zapalenie nerek	3/344 (0,9%)	3/345 (0,9%)	1,00 (0,20; 4,93), p = 0,9972	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9972
Wymioty	3/344 (0,9%)	0/345 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,40), p = 0,1968	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,1306
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Zapalenie okrężnicy	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Zaparcia	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Duszność	2/344 (0,6%)	1/345 (0,3%)	2,01 (0,18; 22,02), p = 0,5691	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5612
Zakażenie nerek	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Zawał serca	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	5,01 (0,24; 104,07), p = 0,2974	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,2451
Gorączka	2/344 (0,6%)	1/345 (0,3%)	2,01 (0,18; 22,02), p = 0,5691	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5612
Zakażenie w związku z dostępem dożylnym	2/344 (0,6%)	0/345 (0,0%)	-	-
Ból brzucha	1/344 (0,3%)	3/345 (0,9%)	0,33 (0,03; 3,20), p = 0,3416	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,3166
Niedokrwistość	1/344 (0,3%)	2/345 (0,6%)	0,50 (0,05; 5,50), p = 0,5723	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5643
Rak podstawnokomórkowy	1/344 (0,3%)	2/345 (0,6%)	0,50 (0,05; 5,50), p = 0,5723	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5643
Urosepsa	1/344 (0,3%)	2/345 (0,6%)	0,50 (0,05; 5,50), p = 0,5723	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,5643
Omdlenie	0/344 (0,0%)	2/345 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,16), p = 0,2991	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,2456
Ból związany z guzem	0/344 (0,0%)	2/345 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,16), p = 0,2991	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,2456
Niedrożność dróg moczowych	0/344 (0,0%)	2/345 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,16), p = 0,2991	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,2456

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie TEAEs wystąpiły u 27,9% chorych z grupy AWE+BSC i 20,0% chorych z grupy kontrolnej. Poszczególne SAEs odnotowano z częstością nie większą niż 5% w obu grupach. Najczęstszym SAE w grupie AWE+BSC było zakażenie dróg moczowych (u 4,7% chorych), a w grupie kontrolnej progresja choroby

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

(u 4,6% pacjentów). Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia SAE w postaci pogorszenia choroby w grupie leczenia podtrzymującego AWE+BSC względem najlepszej opieki medycznej BSC: 0,9% vs 4,6%, RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,64), p = 0,0075, NNT = 27 (95% CI: 17; 75). Wyniki dla pozostałych SAEs nie są znamienne statystycznie.

5.5.4 AEs związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące AEs uznanych za związane z leczeniem.

Tabela 35. AEs związane z leczeniem; AWE+BSC vs BSC; badanie *JAVELIN Bladder 100*.

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p *	RD (95% CI), p*
Świąd	47/344 (13,7%)	0/345 (0,0%)	95,28 (5,90; 1539,38), p = 0,0013	0,14 (0,10; 0,17), NNH = 8 (6; 10), p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	36/344 (10,5%)	0/345 (0,0%)	73,21 (4,51; 1188,08), p = 0,0025	0,10 (0,07; 0,14), NNH = 10 (8; 14), p < 0,0001
Biegunka	35/344 (10,2%)	0/345 (0,0%)	71,21 (4,39; 1156,15), p = 0,0027	0,10 (0,07; 0,13), NNH = 10 (8; 15), p < 0,0001
Reakcje związana z wlewem	35/344 (10,2%)	0/345 (0,0%)	-	-
Astenia	34/344 (9,9%)	0/345 (0,0%)	69,20 (4,26; 1124,21), p = 0,0029	0,10 (0,07; 0,13), NNH = 11 (8; 15) p < 0,0001
Zmęczenie	33/344 (9,6%)	0/345 (0,0%)	67,19 (4,13; 1092,28), p = 0,0031	0,10 (0,06; 0,13), NNH = 11 (8; 16), p < 0,0001
Wysypka	25/344 (7,3%)	0/345 (0,0%)	51,15 (3,13; 836,81), p = 0,0058	0,07 (0,04; 0,10), NNH = 14 (10; 23), p < 0,0001
Dreszcze	24/344 (7,0%)	0/345 (0,0%)	49,14 (3,00; 804,88), p = 0,0063	0,07 (0,04; 0,10), NNH = 15 (11; 24), p < 0,0001
Nudności	24/344 (7,0%)	0/345 (0,0%)	49,14 (3,00; 804,88), p = 0,0063	0,07 (0,04; 0,10), NNH = 15 (11; 24), p < 0,0001
Ból stawów	23/344 (6,7%)	0/345 (0,0%)	47,14 (2,87; 772,95), p = 0,0069	0,07 (0,04; 0,09), NNH = 15 (11; 26), p < 0,0001
Gorączka	23/344 (6,7%)	0/345 (0,0%)	47,14 (2,87; 772,95), p = 0,0069	0,07 (0,04; 0,09), NNH = 15 (11; 26), p < 0,0001

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p *	RD (95% CI), p*
Nadczynność tarczycy	21/344 (6,1%)	0/345 (0,0%)	43,12 (2,62; 709,09), p = 0,0084	0,06 (0,04; 0,09), NNH = 17 (12; 29), p < 0,0001
Suchość skóry	18/344 (5,2%)	0/345 (0,0%)	37,11 (2,25; 613,31), p = 0,0116	0,05 (0,03; 0,08), NNH = 20 (14; 36), p < 0,0001
Zwiększona aktywność amylazy	15/344 (4,4%)	0/345 (0,0%)	31,09 (1,87; 517,54), p = 0,0166	0,04 (0,02; 0,07), NNH = 23 (16; 47), p = 0,0001
Zwiększona aktywność lipazy	13/344 (3,8%)	0/345 (0,0%)	27,08 (1,62; 453,71), p = 0,0218	0,04 (0,02; 0,06), NNH = 27 (18; 60), p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zgodnie z oczekiwaniami zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano tylko w grupie aktywnego leczenia, czyli grupie, która oprócz najlepszej opieki medycznej otrzymywała leczenie podtrzymujące awelumabem. W związku z czym oszacowane ryzyko względne wystąpienia poszczególnych AEs związanych z leczeniem było istotnie statystycznie większe u chorych w grupie AWE+BSC w porównaniu do BSC. Najczęstszymi AEs związanymi ze stosowanym leczeniem były świąd (13,7% chorych z grupy AWE+BSC), niedoczynność tarczycy (10,5% chorych), biegunka i reakcje związane z wlewem (obydwa u 10,2% chorych).

W poniższej tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia.

Tabela 36. AEs związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; AWE+BSC vs BSC; badanie JAVELIN Bladder 100.

AEs ^A	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p *	RD (95% CI), p*
Świąd	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Niedoczynność tarczycy	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Biegunka	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	3/344 (0,9%)	0/345 (0,0%)	7,02 (0,36; 135,40), p = 0,1968	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,1306
Astenia	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Zmęczenie	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs^	AWE+BSC, n/N (%)	BSC, n/N (%)	RR (95% CI), p *	RD (95% CI), p*
Wysypka	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Dreszcze	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Nudności	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Ból stawów	1/344 (0,3%)	0/345 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,60), p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,4771
Gorączka	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Nadczynność tarczycy	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Suchość skóry	0/344 (0,0%)	0/345 (0,0%)	-	-
Zwiększona aktywność amylazy	7/344 (2,0%)	0/345 (0,0%)	15,04 (0,86; 262,37), p = 0,0631	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0121
Zwiększona aktywność lipazy	10/344 (2,9%)	0/345 (0,0%)	21,06 (1,24; 358,00), p = 0,0350	0,03 (0,01; 0,05), NNH = 35 (21; 96), p = 0,0021

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia odnotowano tylko w grupie leczonej awelumabem + BSC. W przypadku AEs związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia nasilenia jedynie w przypadku zwiększonej aktywności lipazy różnice są znamienne statystycznie i wskazują na większe ryzyko ich wystąpienia w grupie AWE+BSC w porównaniu do BSC: 2,9% vs 0,0%, RR = 21,06 (95% CI: 1,24; 358,00), p = 0,0350, NNH = 35 (95% CI: 21; 96).

5.5.5 AEs związane z układem immunologicznym

W tabeli poniżej zostało przedstawione dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym.

Tabela 37. AEs związane z układem immunologicznym, ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia; AWE+BSC, badanie JAVELIN Bladder 100.

Aes	AWE+BSC, n (%*), N = 344	
	Wszystkie stopnie nasilenia	W 3 stopniu nasilenia
Jakiegokolwiek Aes	101 (29,4%)	24 (7,0%)
Zaburzenia pracy tarczycy		
Niedoczynność tarczycy	35 (10,2%)	1 (0,3%)
Nadczynność tarczycy	16 (4,7%)	0 (0,0%)
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	2 (0,6%)	0 (0,0%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Aes	AWE+BSC, n (%*), N = 344	
	Wszystkie stopnie nasilenia	W 3 stopniu nasilenia
Autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zwiększony poziom hormonu tyreotropowego we krwi	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie tarczycy	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zmniejszony poziom wolnej tyroksyny	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Wysypki związane z układem immunologicznym		
Wysypka	17 (4,9%)	1 (0,3%)
Wysypka grudkowo-plamkowa	8 (2,3%)	1 (0,3%)
Świąd	7 (2,0%)	0 (0,0%)
Rumień	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Plamica	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Wysypka rumieniowa	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Wysypka polekowa	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Rumień wielopostaciowy	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Liszaj płaski	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Wysypka grudkowa	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Swędząca wysypka	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Inne zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym		
Łuszczyca	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Bielactwo nabyte	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Zapalenie stawów	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Łuszczycowe zapalenie skóry	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie nielicznostawowe	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Zapalenia wielostawowe	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Reumatyczne zapalenie stawów	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Zapalenia płuc związane z systemem immunologicznym		
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	5 (1,5%)	1 (0,3%)
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Zapalenie i zaburzenia nerek		
Zapalenie nerek	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Niewydolność nerek	3 (0,9%)	1 (0,3%)
Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie okrężnicy związane z układem immunologicznym		
Zapalenie okrężnicy	3 (0,9%)	2 (0,6%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Aes	AWE+BSC, n (%*), N = 344	
	Wszystkie stopnie nasilenia	W 3 stopniu nasilenia
Biegunka	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Zapalenie jelit	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Zapalenie odbytnicy	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby związane z układem immunologicznym		
Zwiększone stężenie ALT	3 (0,9%)	3 (0,9%)
Zwiększone stężenie AST	2 (0,6%)	2 (0,6%)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Hepatotoksyczność	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Endokrynopatie związane z układem immunologicznym		
Niewydolność nadnerczy	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Hiperglikemia	3 (0,9%)	3 (0,9%)
Cukrzyca	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki związane z układem immunologicznym		
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Zapalenie trzustki	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśni związane z układem immunologicznym		
Zapalenie mięśni	2 (0,6%)	2 (0,6%)
Zespół Guillian-Bare związany z układem immunologicznym		
Syndrom Millera-Fishera	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Zapalenie błony naczyniowej oka związane z układem immunologicznym		
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,3%)	0 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym wystąpiły u 29,4% pacjentów otrzymujących AWE+BSC, w tym AEs ≥ 3 stopnia nasilenia u 24 (7,0%) pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń o podłożu immunologicznym niepożądanych należały zaburzenia pracy tarczycy, w tym niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy, które wystąpiły odpowiednio u 10,2% i 4,7% chorych. Licznie występowały też zdarzenia niepożądane w postaci wysypki, które zaobserwowano u 4,9% pacjentów. Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym występowały u 0,3%-2,3% pacjentów. AEs związane z układem immunologicznym o nasileniu 3 stopnia występowały u pojedynczych pacjentów, najczęstszym (0,9%) była hiperglikemia. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym o nasileniu 4 lub 5 stopnia.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Bavencio (*ChPL Bavencio 2021*).

Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją (15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . należały: niedokrwistość (5,6%), nadciśnienie tętnicze (3,9%), hiponatremia (3,6%), duszność (3,5%) i ból brzucha (2,6%). Do ciężkich działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją.

Tabelaryczny wykaz zdarzeń niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania awelumabu w monoterapii oceniano w badaniach klinicznych u 2 082 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC czy miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu co 2 tygodnie. Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące po zastosowaniu awelumabu w monoterapii. W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

Tabela 38. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii (*ChPL Bavencio 2021*).

Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Limfopenia, małopłytkowość

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Częstość występowania	Działania niepożądane
Niezbyt często	Eozynofilia [§]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu I
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*
Rzadko	Ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hiperglikemia*
Rzadko	Cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Miastenia [†] , zespół miasteniczny [†]
Rzadko	Zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka*
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc*
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Częstość występowania	Działania niepożądane
Rzadko	Zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*
Rzadko	Ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*
Niezbyt często	Egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*
Rzadko	Rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczone zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból pleców, ból stawów
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*
Rzadko	Zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Niewydolność nerek*, zapalenie nerek*
Rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Oslabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Rzadko	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*
Rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

* działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie;

† działania niepożądane wystąpiły u około 4 000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą;

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

§ reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej dlatego częstość jest oszacowana.

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w monoterapii pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 2 082 pacjentów, w tym 1 650 pacjentów z guzami litymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001, 88 pacjentów z MCC biorących udział w badaniu i 344 pacjentów z UC biorących udział w badaniu B9991001, natomiast dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem opracowano w oparciu o 489 pacjentów z RCC biorących udział w badaniach B9991002 i B9991003.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,3% (28/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 6 (0,3%) pacjentów 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 13,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 4 dni do ponad 4,9 miesiąca).

U 0,4% (9/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 28 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 21 (75%) z 28 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 9 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (64,3%) z 28 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 0,6% (3/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. U żadnego spośród leczonych pacjentów nie wystąpiło zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego \geq 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 2,7 miesiąca do 8,6 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 3,3 tygodnia do ponad 7,9 miesiąca).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Wszyscy 3 pacjenci z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego byli leczeni dużymi dawkami kortykosteroidów przez medianę czasu wynoszącą 3,3 miesiąca (zakres: 3 tygodnie do 22,3 miesiąca). U 2 (66,7%) z 3 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,0% (21/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 16 (0,8%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 9 dni do 14,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca).

U 0,6% (13/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 6,3% (31/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 18 (3,7%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia, a u 3 (0,6%) pacjentów miało nasilenie 4. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 2,1 tygodnia do 14,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 2 dni do 8,9 miesiąca).

U 4,7% (23/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono na zapalenie wątroby, w tym 30 (96,8%) pacjentów leczono kortykosteroidami, a 1 pacjenta niesteroidowym produktem immunosupresyjnym. 28 (90,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,4 tygodnia (zakres: 1 dzień do 10,2 miesiąca). U

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

27 (87,1%) z 31 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,5% (31/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów, u 10 (0,5%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 11,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy).

U 0,5% (11/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 19 (61,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 22 (71%) z 31 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 2,7% (13/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 9 (1,8%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,1 miesiąca (zakres: 2,3 tygodnia do 14 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 9 miesięcy).

U 0,4% (2/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 13 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 12 (92,3%) z 13 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 5 dni do 4,6 miesiąca). U 10 (76,9%) z 13 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (1/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (5/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem. Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6,7% (140/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, w tym u 127 (6,1%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 23 (1,1%) nadczynność tarczycy, a u 7 (0,3%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 4 (0,2%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 2 tygodnie do 12,8 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 3 dni do ponad 27,6 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 14 (10%) z 140 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 24,7% (121/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem, w tym u 111 (22,7%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 17 (3,5%) nadczynność tarczycy, a u 7 (1,4%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 19,3 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 8 dni do ponad 23,9 miesiąca).

U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 15 (12,4%) z 121 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 7,6 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 10,4 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 11 pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 5 (45,5%) z 11 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą wynoszącą 2 dni (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 3 pacjentów (27,3%) niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 1,8% (9/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 8,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3 dni do ponad 15,5 miesiąca).

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego nie spowodowała przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. 8 (88,9%) pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, przy czym 2 (25%) z 8 pacjentów otrzymywało duże

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

dawki kortykosteroidów (≥ 40 mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą czasu wynoszącą 8 dni (zakres: 5 dni do 11 dni). U 4 (44,4%) z 9 pacjentów niedoczynnością kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Cukrzyca typu 1

U 0,2% (5/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii. U wszystkich 5 pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1 stopnia 3.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 18,7 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 14 dni do ponad 4,8 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Cukrzyca typu 1. ustąpiła u 2 (40%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 1,0% (5/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiła cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii. Wśród tych pacjentów u 1 (0,2%) pacjenta cukrzyca typu 1 miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 1,1 miesiąca do 7,3 miesiąca). U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Wszystkich 5 pacjentów z cukrzycą typu 1. leczono insuliną. U żadnego z pacjentów cukrzyca typu 1. nie ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U 0,3% (7/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. U 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 7,1 tygodnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 6,1 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami. U 6 (85,7%) z tych 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

immunologicznego stosowano duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 2,5 tygodnia (zakres: 6 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 0,4% (2/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 2,9 tygodnia do 1,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 tygodnia (zakres: ponad 4 dni do 1,3 tygodnia).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Obu pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono dużymi dawkami kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 1,1 tygodnia (zakres: 3 dni do 1,9 tygodnia). U 1 (50%) z 2 pacjentów zapalenie nerek ustąpiło do momentu zakończenia zbierania danych.

Hepatotoksyczność

Wśród pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem zgłoszono zwiększoną aktywność ALAT i AspAT 3. i 4. stopnia odpowiednio u 9% i 7% pacjentów.

U pacjentów z aktywnością ALAT ≥ 3 razy niż górna granica normy (2.-4. stopień, n = 82) aktywność ALAT zmniejszyła się do 0.-1. stopnia u 92%.

Spośród 73 pacjentów, u których wznowiono podawanie awelumabu (59%) lub aksytynibu (85%) w monoterapii lub w ich skojarzeniu (55%), u 66% nie wystąpił nawrót aktywności ALAT ≥ 3 razy niż górna granica normy.

Immunogenność

Wśród 1 738 pacjentów otrzymujących awelumab w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie, 1 627 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności w trakcie leczenia przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (z ang. *anti-drug antibodies*, ADA). 96 (5,9%) pacjentów miało wynik pozytywny. U pacjentów z pozytywnym wynikiem pod kątem obecności ADA może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (wynoszące odpowiednio 40% u pacjentów, którzy

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

na jakimś etapie mieli pozytywny wynik pod kątem obecności ADA i 25% u pacjentów, którzy nigdy nie mieli pozytywnego wyniku pod kątem obecności ADA).

W badaniu B9991001 w grupie pacjentów z UC leczonych awelumabem w monoterapii stosowano bardziej wrażliwy test do wykrywania obecności ADA w celu oceny obecności ADA w trakcie leczenia. Wśród 344 pacjentów leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (z ang. *best supportive care*, BSC), 325 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 62 (19,1%) miało wynik pozytywny.

Bardziej wrażliwy test do wykrywania obecności ADA stosowano również w badaniach B9991002 i B9991003 w populacji pacjentów z RCC. Wśród 480 pacjentów z co najmniej jednym pozytywnym wynikiem pod kątem obecności ADA uzyskanym w dowolnym momencie terapii awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg dwa razy na dobę, 453 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 66 (14,6%) pacjentów miało wynik pozytywny.

Ogółem nie wykazano, aby wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko awelumabowi prowadziło do zmiany profilu farmakokinetycznego, zwiększenia częstości występowania reakcji na infuzję lub wpływu na skuteczność. Wpływ przeciwciał neutralizujących (z ang. *neutralizing antibodies*, nAb) jest nieznan.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bavencio, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA) wskazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane w trakcie terapii awelumabem w monoterapii (występujące u > 1 na 10 osób) to: zmęczenie, nudności, biegunka, zmniejszony apetyt, zaparcia, reakcje związane z infuzją, utrata masy ciała i wymioty. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje immunologiczne i związane z infuzją, niedokrwistość, trudności w oddychaniu i ból brzucha. W przypadku stosowania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (odnotowanymi u > 1 na 5 osób) były: biegunka, wysokie ciśnienie krwi, zmęczenie, nudności, chrypka, zmniejszony apetyt, niedoczynność tarczycy, kaszel, ból głowy, trudności w oddychaniu i bóle stawów (EMA 2021).

Dodatkowo, przeszukano także dostępną na portalu EMA bazę komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Odnaleziono rekomendację przyjętą na posiedzeniu w dniach 5-8 lipca 2021 r. dotyczącą uwzględnienia: 1) w ChPL dla produktu leczniczego Bavencio informacji o niezakaźnym zapaleniu pęcherza moczowego jako zdarzeniu niepożądanym o podłożu immunologicznym występującym rzadko podczas terapii awelumabem w monoterapii; 2) w ulotce dla pacjenta informacji o możliwości wystąpienia stanów zapalnych o podłożu immunologicznym w różnych częściach ciała oraz rekomendowanego postępowania w przypadku zaobserwowania ich objawów u chorego (PRAC 2021). Stanowi ona

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

odpowieź na postępowanie wszczęte po wykryciu nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w 2020 r. (PRAC 2020).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” w rozdziale „*Adverse Reactions*”, dotyczącym leku Bavencio podano, że w trakcie leczenia podtrzymującego raka urotelialnego najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ chorych) były zmęczenie, ból mięśniowo-kostny, zakażenia dróg moczowych i wysypka.

Ponadto podano, że z uwagi na mechanizm działania leku Bavencio możliwe jest wystąpienie poważnych (*severe*) lub prowadzących do zgonu reakcji immunologicznych obejmujących dowolny narząd i pojawiających się w dowolnym momencie terapii. Wśród tego typu reakcji wskazano na ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, zapalenia wątroby, endokrynopatie, zapalenia przysadki, zaburzenia czynności tarczycy, zapalenia nerek z zaburzeniami ich czynności oraz zaburzenia dermatologiczne. Ogółem, zaleca się wstrzymanie podawania leku na okres zależny od ciężkości reakcji oraz podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1-2 mg/kg/dzień równoważnika prednizonu) aż do momentu osiągnięcia ciężkości ≤ 1 . stopnia. Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z wlewem zaleca się premedykację lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem przed pierwszymi 4 podaniami oraz monitorowanie pacjentów pod kątem oznak/objawów takich reakcji. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym zaleca się zmniejszenie szybkości wlewu lub jego czasowe wstrzymanie, natomiast w przypadku reakcji 3. lub 4. stopnia jego całkowite zaprzestanie. Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu powikłań u osób poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) przed lub w trakcie terapii awelumabem należy poddać wnikliwej ocenie stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem podawania leku Bavencio, a następnie ściśle monitorować ich leczenie. Podawanie produktu leczniczego w skojarzeniu z aksytynibem może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu poważnych niepożądanych incydentów sercowych (MACE, z ang. *major adverse cardiac event*), dlatego należy oceniać występowanie ich objawów oraz zoptymalizować leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy dyslipidemii). W przypadku wystąpienia MACE o nasileniu 3-4 stopnia należy przerwać leczenie. Z uwagi na embriotoksyczność leku kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii lekiem Bavencio i w okresie miesiąca po podaniu ostatniej dawki leku. W przypadku leczenia ciężarnych lub stwierdzenia ciąży w trakcie leczenia awelumabem pacjentka powinna zostać poinformowana o ryzyku jakie niesie leczenie dla płodu (FDA 2020).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2021 r.) odnotowano łącznie 549 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bavencio, w tym 368 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 128 zgonów. Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu leku Bavencio (oprócz zgonów): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 227; 41,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 93; 16,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 66; 12,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 64; 11,7%) oraz badania diagnostyczne (n = 60; 10,9%) (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 416 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (z pięciu najczęstszych kategorii) raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Bavencio (dane do 19 października 2021 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 136; 32,7%), badania diagnostyczne (n = 67; 16,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 65; 15,6%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 58; 13,9%) i zaburzenia żołądka i jelit (n = 55; 13,2%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 1499 chorych, którym podawano lek Bavencio. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 474; 31,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 217; 14,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 188; 12,5%), badania diagnostyczne (n = 185; 12,3%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 168; 11,2%) (*VigiAccess 2021*).

Data ostatniego dostępu: 28 października 2021 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Bavencio w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego bez progresji po CHT opartej na związkach platyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Bavencio OR avelumab) AND (Urothelial Carcinoma) OR (Bladder Cancer). Wyszukiwanie przeprowadzono 28 października 2021 r. i otrzymano 28 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 79 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z wyszukiwania wykluczono badania I lub Ib/II fazy. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria (w tym 3, dla których odnaleziono rekordy w obu bazach). Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Bavencio w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04822350	AVENANCE- A Non-interventional Study to Provide Real-world Data on the Use of Avelumab as a Maintenance Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywno-retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym IA/mUC wśród chorych z Francji.	Data rozpoczęcia: 13 lipiec 2021 r. Data zakończenia: 30 czerwiec 2024 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 30 czerwiec 2024 r.) Sponsor: Pfizer Liczba uczestników: 500 Status: Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04678362 EudraCT: 2020-001105-24	TALazoparib and Avelumab as Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Metastatic or Locally Advanced Urothelial Carcinoma: A Single-arm Phase 2 Trial	Metodyka: otwarte badanie II fazy bez grupy kontrolnej Cel: ocena skuteczności stosowania awelumabu w skojarzeniu z talazoparibem w leczeniu podtrzymującym IA/mUC.	Data rozpoczęcia: 1 czerwiec 2021 r. Data zakończenia: grudzień 2022 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego lipiec 2022 r.) Sponsor: Centre Francois Baclesse Liczba uczestników: 50

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
			Status: Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04887831 EudraCT: 2021-000205-24	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Trilaciclib Administered With First-Line Platinum-Based Chemotherapy and Avelumab Maintenance Therapy in Patients With Untreated, Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (PRESERVE 3)	Metodyka: wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy z randomizacją i grupą kontrolną. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trilacyklibu w skojarzeniu z CHT opartą na związkach platyny, po którym nastąpi leczenie podtrzymujące trialcyklibem w skojarzeniu z awelumabem vs CHT opartej na związkach platyny, po którym nastąpi leczenie podtrzymujące awelumabem u chorych na IA/mUC.	Data rozpoczęcia: 4 czerwiec 2021 r. Data zakończenia: marzec 2023 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego maj 2024 r.) Sponsor: G1 Therapeutics, Inc. Liczba uczestników: 90 Status: Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04637594	Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial	Metodyka: wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją i grupą kontrolną. Cel: ocena przeżycia u chorych na IA/mUC leczonych immunoterapeutykami w monoterapii zaaprobowanymi przez FDA (awelumabem, durwalumabem, niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem) w zależności od czasu trwania terapii.	Data rozpoczęcia: 10 grudzień 2020 r. Data zakończenia: wrzesień 2030 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego lipiec 2026 r.) Sponsor: Alliance for Clinical Trials in Oncology Liczba uczestników: 1038 Status: Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT03815643 EudraCT: 2018-003711-21	An Open-Label, Multicenter Follow-up Study to Collect Long-term Data on Participants From Multiple Avelumab (MSB0010718C) Clinical Studies	Metodyka: wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej. Cel: ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji awelumabu stosowanego wśród chorych z guzami litymi, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych sponsorowanych przez EMD Serono Research & Development Institute, Inc./Merck KGaA (Niemcy) lub Merck Serono Co., Ltd (Japonia) i wciąż pozostają w trakcie przypisanego leczenia bez jego zmian.	Data rozpoczęcia: 22 marzec 2019 r. Data zakończenia: 28 styczeń 2024 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 28 styczeń 2024) Sponsor: EMD Serono Research & Development Institute, Inc. Liczba uczestników: 161 Status: Badanie aktywne, aktualnie nie rekrutuje pacjentów
EudraCT: 2020-005781-34	A nationwide multicentre, open-label study of six months avelumab maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after at least 4 cycles of first-line platinum-containing chemotherapy and the opportunity to re-treat.	Metodyka: wieloośrodkowe, otwarte badanie o zasięgu narodowym Cel: ocena leczenia podtrzymującego awelumabem u chorych na IA/mUC	Data rozpoczęcia: 2 luty 2022 r. Data zakończenia: - Sponsor: Erasmus MC Cancer Institute Liczba uczestników: 101 Status: Badanie aktywne

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

9 Wyniki

W wyniku pełnotekstowej analizy trzech publikacji rozważanych pod kątem włączenia, do raportu włączono przegląd systematyczny *Lavoie 2021*, w którym oceniano pierwszą linię terapii celowanej stosowanej w przerzutowym raku urotelialnym. Ze względu na stwierdzenie więcej niż jednego krytycznego ograniczenia, przegląd uzyskał ocenę krytycznie niskiej wiarygodności. W przeglądzie poszukiwano badań III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii celowanej w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego UC. Jedynym badaniem włączonym do przeglądu *Lavoie 2021*, spełniającym również kryteria włączenia do niniejszego raportu, było badanie *JAVELIN Bladder 100*, które również zostało zidentyfikowane w ramach własnego przeglądu systematycznego i włączone do niniejszego raportu. Zatem odnaleziony przegląd systematyczny potwierdził trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania badań pierwotnych. Autorzy przeglądu *Lavoie 2021* opisali wyniki badania *JAVELIN Bladder 100* w sposób zbieżny z opisem przedstawionym w niniejszym raporcie (nie przedstawiono danych ani wyników, które nie byłyby zaprezentowane w treści raportu). Terapia podtrzymująca awelumabem +BSC w istotny statystycznie sposób wpływała na wydłużenie OS i PFS względem BSC, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Autorzy przeglądu *Lavoie 2021* stwierdzają, że na podstawie dotychczasowych wyników badań pierwszej linii leczenia mUC standardową opieką nad pacjentami nie otrzymującymi wcześniej platyny powinna być chemioterapia, a następnie podanie ICI (awelumab) jako leczenia podtrzymującego lub po progresji.

Awelumab + BSC vs BSC – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną – *JAVELIN Bladder 100*, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania leczenia podtrzymującego awelumabem + najlepsza opieka medyczna (AWE+BSC) w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC), u dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stopień IV) rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub gruczołu krokowego lub cewki moczowej lub moczowodu).

Główna publikacja *Powles 2020* przedstawia wyniki analizy *interim* z odcięciem danych 20 grudnia 2019 r., która po weryfikacji przez niezależną komisję została uznana za analizę końcową (granice istotności

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

statystycznej dla OS w populacji ITT i PD-L1(+) zostały przekroczone). Uwzględniono również dodatkowe dane odnalezione w bazie *clinicaltrials.gov* oraz dokumencie *EPAR 2020*. Włączono również doniesienia konferencyjne: *Powles 2020a* – punkty oceniane przez pacjentów (PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*), w tym czasu do pogorszenia objawów (TTR, z ang. *Time-to-deterioration*), *Grivas 2020*, *Powles 2021* oraz *Loriot 2021* – dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach pacjentów, *Sridhar 2021* – ocena przeżycia całkowitego w podgrupach chorych względem oceny przerwy w leczeniu (TFI, z ang. *Treatment-free interval*), *Grivas 2021* – wyniki dotyczące czasu do końca kolejnej linii leczenia (z ang. *Time to end of next line therapy*).

Głównym (pierwszorzędowym) punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oceniane zarówno w całej populacji badania (populacja ITT – po 350 pacjentów w grupie AWE+BSC i BSC), jak również w populacji chorych z dodatnim statusem PD-L1(+) (189 vs 169 pacjentów). Dodatkowymi (drugorzędowymi) punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz kontrola choroby (DCR), czas do zakończenia kolejnej linii terapii, punkty oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do pogorszenia objawów (TTD) oraz analiza bezpieczeństwa.

Ocena progresji i odpowiedzi na leczenie wykonywana była przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co eliminuje ryzyko systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu wskazano przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej (ITT) oraz w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), jako główny punkt końcowy. W momencie wykonania analizy *interim* (odcięcie danych 21 października 2019 r.) w populacji ITT mediana OS w grupie AWE+BSC wynosiła 21,4 (95% CI: 18,9; 26,1) miesiąca, natomiast w grupie BSC 14,3 (95% CI: 12,9; 17,9) miesiąca, AWE istotnie wydłużał przeżycie całkowite: HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,86), $p = 0,01$. Jednoroczne przeżycie wynosiło w grupie AWE+BSC 71,3% (95% CI: 66,0; 76,0), a w grupie BSC 58,4% (95% CI: 52,7; 63,7). W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), w grupie AWE+BSC mediana nie została osiągnięta (95% CI: 20,3; NO) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 17,1 (95% CI: 13,5; 23,7) miesiąca, HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79), $p < 0,01$. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 19 stycznia 2020 roku) potwierdziły wyniki pierwszej analizy.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W badaniu wskazano PFS jako dodatkowy punkt końcowy. W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana PFS wynosiła 3,7 (95% CI: 3,5; 5,5) miesiąca, natomiast w BSC 2,0 (95% CI: 1,9; 2,7) miesiąca; odnotowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu awelumabu: HR = 0,62 (95% CI: 0,52; 0,75). Podobne wyniki odnotowano w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+): w grupie AWE+BSC mediana PFS wynosiła 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4), natomiast w grupie BSC mediana PFS wynosiła 2,1 (95% CI: 1,9; 3,5) miesiąca, HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). ORR w populacji ITT w grupie AWE+BSC odnotowano u 34/350 pacjentów – 9,7% (95% CI: 6,8%; 13,3%), natomiast w grupie BSC u 5/350 pacjentów – 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%), awelumab istotnie, blisko 7-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie: RB = 6,80 (95% CI: 2,69; 17,18), $p < 0,0001$, NNT = 13 (95% CI: 9; 21). Podobnie w przypadku populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) ORR odnotowano u 26/189 (13,8% [95% CI: 9,2%; 19,5%]) pacjentów w grupie AWE+BSC oraz u 2/169 (1,2% [0,1%; 4,2%]) pacjentów w grupie BSC, RB = 11,62 (95% CI: 2,80; 48,24), $p = 0,0007$, NNT = 8 (95% CI: 6; 14).

Kontrola choroby (DCR). W populacji ITT odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania statusu kontroli choroby w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: RB = 1,50 (95% CI: 1,21; 1,85), $p = 0,0002$, NNT = 8 (95% CI: 5; 15). W populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) uzyskano analogiczne wyniki: RB = 1,58 (95% CI: 1,18; 2,11), $p = 0,0021$; NNT = 7 (95% CI: 4; 16).

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR). W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana TTR wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiąca, a w grupie BSC 2,0 (zakres: 1,8; 7,0) miesiąca. Podobne wyniki odnotowano również w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+): w grupie AWE+BSC mediana TTR wynosiła 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiąca, a w populacji BSC 2,8 (zakres: 1,8-3,8) miesiąca.

Czas trwania odpowiedzi (DoR). W populacji ITT w grupie AWE+BSC mediana czasu trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji nie została osiągnięta NO (95% CI: 15,6; NO) miesięcy, podobnie w grupie BSC, NO (95% CI: NO; NO) miesięcy.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Jakość życia - czas do pogorszenia objawów (TTD). TTD definiowano jako czas do zmniejszenia o ≥ 3 pkt wyniku podskali FBSI-DRS-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index, DRS-P – disease related symptoms-physical*), potwierdzonego w 2 kolejnych pomiarach. Ogółem, mediana TTD w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta: NO (95% CI: 13,9; NO) miesiąca, natomiast w grupie BSC wynosiła 13,8 (95% CI: 12,9; NO) miesiąca. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami: HR = 1,26 (95% CI: 0,90; 1,77), $p = 0,174$. Brak znamienych różnic obserwowano również, gdy w definicji TTD uwzględniono zdarzenia zgonu, HR = 0,84 (95% CI: 0,681; 1,028), $p = 0,089$. W podgrupie PD-L1(+) mediana TTD nie została osiągnięta w grupie AWE+BSC, NO (95% CI: 9,3; NO) w porównaniu do 28,5 (95% CI: 13,7; NO) w grupie BSC, HR = 1,51 (95% CI: 0,946; 2,401).

Czas do zakończenia kolejnej linii terapii. Czas do ocenianego zdarzenia był dłuższy w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: w populacji ITT mediana wynosiła 14,8 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,2 (95% CI: 8,0; 11,5) miesięcy i ryzyko zakończenia kolejnej linii leczenia było istotnie mniejsze po zastosowaniu AWE+BSC: HR = 0,67 (95% CI: 0,545; 0,815). Podobnie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+) mediana czasu do zakończenia kolejnej linii leczenia wynosiła 18,1 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,0 (95% CI: 7,9; 12,5) miesięcy (AWE+BSC vs BSC), a hazard względny zdarzenia obliczony w porównaniu obu grup również był istotny statystycznie, HR = 0,61 (95% CI: 0,451; 0,818).

Bezpieczeństwo

TEAEs odnotowano u 98,0% chorych z grupy AWE+BSC i 77,7% pacjentów z grupy BSC, a TEAEs ≥ 3 stopnia odpowiednio u 47,4% vs 25,3% chorych. Zarówno **TEAEs ogółem**, jak i **TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC, odpowiednio RR = 1,26 (95% CI: 1,19; 1,34), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 5; 7) i RR = 1,88 (95% CI: 1,52; 2,33), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4;7).

Ogółem w grupie AWE+BSC **poszczególne AEs** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, natomiast wynik nie był znamieny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd. W ocenie ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia nie odnotowano żadnych znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Ogółem **SAEs** występowały istotnie częściej w grupie AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC: 27,9% vs 20,0%, RR = 1,40 (95% CI: 1,06;1,83), p = 0,0159, NNH = 13 (95% CI: 8; 65). Jedynie w przypadku SAEs w postaci progresji choroby wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka jej wystąpienia w grupie AWE+BSC vs BSC: 0,9% vs 4,6%, RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,64), p = 0,0075, NNT = 27 (95% CI: 17; 75).

Zgodnie z oczekiwaniami zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano w grupie aktywnego leczenia, czyli grupie, która otrzymywała leczenie podtrzymujące awelumabem. Najczęstszymi AEs związanymi ze stosowanym leczeniem były świąd (13,7% chorych z grupy AWE+BSC), niedoczynność tarczycy (10,5% chorych), biegunka i reakcje związane z wlewem (obydwa u 10,2% chorych).

AEs związane z układem immunologicznym wystąpiły u 29,4% pacjentów otrzymujących AWE+BSC, w tym AEs ≥ 3 stopnia nasilenia u 24 (7,0%) pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń o podłożu immunologicznym niepożądanych należały zaburzenia pracy tarczycy, w tym niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy, które wystąpiły odpowiednio u 10,2% i 4,7% chorych. Licznie występowały też zdarzenia niepożądane w postaci wysypki, które zaobserwowano u 4,9% pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym o nasileniu 4 lub 5 stopnia, a irAEs o nasileniu 3 stopnia raportowano u pojedynczych pacjentów.

10 Dyskusja

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, stanowiący 90% jego przypadków (Chłosta 2013, Księżek 2020, NCCN 4.2021).

Etiologia raka urotelialnego nie jest do końca poznana. Istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają zaburzenia genetyczne, jednak głównym czynnikiem ryzyka jego wystąpienia jest palenie papierosów. Pod uwagę bierze się również narażenie na karcynogeny przemysłowe, nadmierne spożycie kawy, sztucznych środków słodzących oraz zarażenie *Schistosoma haematobium* i wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Istotną rolę w etiologii choroby upatruje się także w działaniu niektórych leków (fenacetyny, cyklofosfamidu) oraz narażeniu na promieniowanie miednicy. Uznaje się, że czynniki środowiskowe również odgrywają kluczową rolę w patogenezie raka pęcherza moczowego (Daneshmand 2021, Księżek 2020, Witjes 2021).

U chorych na la/mUC kwalifikujących się do leczenia cisplatyną standard stanowi chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie (Księżek 2020, Galsky 2011a, Galsky 2011b). Od czasu wprowadzenia do leczenia systemowego cisplatyny w latach 70. XX w. przez długie lata nie odnotowano istotnego postępu. Leczenie to obarczone jest jednak wieloma niedoskonałościami, pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie u 40-50% pacjentów, a choroba stabilna u 75-80% chorych) szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, sama CHT w dłuższej perspektywie obarczona jest wysoką toksycnością, co ogranicza jej długotrwałe stosowanie, a mediana przeżycia nie jest zbyt długa – 14-15 miesięcy w przypadku schematów opartych na cisplatynie i 9-10 miesięcy w przypadku schematów opartych na karboplatynie (EPAR 2021, Grivas 2021). Z tego względu po leczeniu I linii chorzy zwykle nie otrzymują żadnego leczenia, a jedynie najlepszą opiekę medyczną, aż do momentu wystąpienia progresji choroby (EPAR 2021). Leczenie podtrzymujące jest nową strategią leczenia chorych na UC zakładającą zastosowanie ICI – awelumabu u chorych z brakiem progresji po terapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w I linii leczenia. Jak podkreślają eksperci kliniczni strategia ta stanowi szansę na zwiększenie dostępności chorych do leczenia ICI, a tym samym umożliwia poprawę przeżycia w tej grupie chorych (Gajate 2020), ponieważ w chwili obecnej dla polskich pacjentów z UC dostępne są jedynie leki w ramach katalogu chemioterapii, a brak jest dostępu do innowacyjnych terapii ICs. Objęcie finansowaniem awelumabu w ramach wnioskowanej populacji docelowej

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

stanowi więc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną polskich pacjentów. Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, jego działanie jest ukierunkowane przeciwko immunomodulującemu ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1).

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IV stopień zaawansowania) rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego (la/mUC, z ang. *locally advanced or metastatic urothelial carcinoma*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego. Aktualnie w Polsce w takiej populacji nie jest dostępne jakiegokolwiek aktywne leczenie mające na celu podtrzymanie efektów chemioterapii I linii jako postępowania dodanego do najlepszej opieki medycznej (BSC, z ang. *Best Supportive Care*). W związku z tym najlepsza opieka medyczna BSC (bez zastosowania aktywnego leczenia podtrzymującego) została wybrana za odpowiedni dla analizy komparator. Przegląd systematyczny przeprowadzono w trzech dużych bazach danych informacji medycznych (PubMed, Embase oraz Cochrane), wykorzystując strategię dostosowaną do analizowanego pytania klinicznego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem (AWE) w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w odniesieniu do BSC w populacji dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek przejściowych nabłonka dróg moczowych: *JAVELIN Bladder 100*. W badaniu testowano hipotezę, że terapia podtrzymująca awelumabem dodana do najlepszej opieki medycznej (AWE+BSC) wykaże wyższą skuteczność kliniczną u takich pacjentów względem zastosowania samej BSC. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oceniane zarówno w całej populacji badania (populacji ITT), jak również w populacji z dodatnim statusem ekspresji PD-L1(+). Uwzględnienie obu populacji w ocenie pierwszorzędowej oparto na podstawie wniosków z poprzednich badań dotyczących awelumabu i innych jemu podobnych leków stosowanych w drugiej linii terapii zaawansowanego raka urotelialnego, które wskazują wyższą odpowiedź na leczenie u pacjentów z dodatnim statusem PD-L1(+) niż u pacjentów z ujemnym statusem PD-L1(-) (*Powles 2020*). Do badania *JAVELIN Bladder 100* włączono 700 chorych (populacja ITT) po 350 w każdej z grup, spośród których u ponad połowy (358, 51%) stwierdzono

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ekspresję PD-L(+). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów włączonych do obydwu grup były dobrze zbalansowane. Wszyscy chorzy otrzymywali najlepszą opiekę medyczną (BSC) zgodnie z lokalną praktyką, która w zależności od oceny klinicznej i stanu pacjenta mogła zawierać antybiotyki, wsparcie żywieniowe, nawadnianie, farmakoterapie przeciwbólową oraz miejscową radioterapię paliatywną pojedynczych zmian. Dodatkowo w grupie interwencji chorzy otrzymywali dożylnie awelumab (AWE) co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia.

W badaniu zaplanowano przeprowadzenie analizy *interim* po wystąpieniu 74% oczekiwanych zgonów w populacji ITT oraz 66,7% w populacji PD-L1(+). Weryfikacja analizy *interim* 20 grudnia 2019 r. przez niezależną komisję wykazała, że granice istotności statystycznej dla OS w populacji ITT i PD-L1(+) zostały przekroczone ($p < 0,053$ i $p < 0,0014$) – analiza *interim* została uznana za analizę końcową. W momencie odciążenia danych 21 października 2019 24,3% chorych w grupie AWE+BSC i 7,4% w grupie BSC kontynuowało przydzieloną w ramach badania terapię. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było wystąpienie progresji (odpowiednio 54,0% i 75,1%). Kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego otrzymało 42,3% pacjentów z grupy awelumabu populacji ITT i 61,7% z grupy kontrolnej, w tym odpowiednio 6,3% i 43,7% inhibitory PD-1 lub PD-L1. Duży odsetek chorych z grupy BSC otrzymujących inhibitory PD-1 lub PD-L1 w kolejnej linii leczenia (po zakończeniu interwencji przydzielonej w badaniu *JAVELIN Bladder 100*) może zaburzać wyniki oceny przeżycia całkowitego. Wykazano, że w populacji ITT terapia podtrzymująca awelumabem + BSC istotnie, o około 7 miesięcy wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do BSC. Obliczony hazard względny wskazywał na znamienne ($p = 0,001$), 31% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie AWE+BSC. U chorych z ekspresją PD-L1(+) redukcja ryzyka zgonu w grupie AWE+BSC była jeszcze większa – o 44% względem BSC, a obliczony hazard względny dla oceny OS był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w grupie leczonej awelumabem (+BSC) względem grupy kontrolnej, pomimo iż duży odsetek chorych w grupie BSC otrzymywał kolejną linię leczenia po wystąpieniu progresji choroby (61,7%, w tym 43,7% inhibitory PD-1 lub PD-L1), co podkreśla korzyści z rozpoczęcia leczenia awelumabem natychmiast po chemioterapii pierwszego rzutu zamiast oczekiwania na progresję choroby. Również ocena przeżycia bez progresji choroby w populacji ITT oraz z ekspresją PD-L1(+) wykazała, że terapia podtrzymująca awelumabem w skojarzeniu z BSC istotnie redukuje ryzyko progresji choroby lub zgonu, odpowiednio o 38% i 44%, i wydłuża medianę przeżycia bez progresji choroby lub zgonu o około półtora miesiąca.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Do badania *JAVELIN Bladder 100* włączano pacjentów bez progresji choroby po pierwszej linii chemioterapii, a więc chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (utrzymująca się całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub choroba stabilna). Z oceny odpowiedzi na leczenie ORR wykluczani byli chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie po chemioterapii pierwszej linii – u tych pacjentów jedynym możliwym rodzajem odpowiedzi była progresja choroby, w przeciwnym wypadku chorzy nie mogli być oceniani w analizie ORR (w grupie AWE+BSC spośród 76/350 chorych z brakiem możliwości oceny, u aż 52 [68%] z nich na początku badania nie było objawów choroby, w grupie BSC liczby te wyniosły odpowiednio 85/350 i 50 [59%]). Co więcej chorzy z możliwością oceny odpowiedzi, leczeni awelumabem mieli istotnie, w przypadku populacji ITT ponad siedmiokrotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie podtrzymujące. Odpowiedź na leczenie, w ocenie niezależnej komisji, uzyskało 9,7% chorych leczonym awelumabem + BSC i tylko 1,4% pacjentów z grupy kontrolnej, z czego ponad połowę stanowiła całkowita odpowiedź na leczenie, odpowiednio 6,0% i 0,9%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR) wyniosła w obydwu grupach 2 miesiące. Mediana czasu trwania (DoR) odpowiedzi w ocenie BIRC w momencie analizy nie została osiągnięta, jednak ocena tego punktu końcowego była mocno ograniczona z uwagi na niewielką liczbę zdarzeń (ocena BIRC wykonywana u 34 chorych z grupy AWE+BSC i 5 z grupy BSC).

Ponadto zaznaczyć należy, że oddzielenie krzywych przeżycia całkowitego i krzywych przeżycia wolnego od progresji na korzyść awelumabu nastąpiło już na początku leczenia i utrzymywało się w czasie, co sugeruje, że tak zwana hiperprogresja (potencjalny i nieoczekiwany szkodliwy efekt leczenia inhibitorem punktu kontrolnego, w którym nowotwory paradoksalnie postępowałyby szybciej niż gdyby były nieleczone) nie wystąpiły podczas leczenia podtrzymującego awelumabem u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

W badaniu *JAVELIN Bladder 100* wystąpienie radiologicznej progresji choroby nie stanowiło kryterium do bezwzględnego przerwania leczenia awelumabem – gdy ocena radiologiczna w ocenie niezależnej komisji wskazała taką progresję choroby, pacjenci mogli otrzymywać dalej leczenie podtrzymujące awelumabem po ocenie badacza pod warunkiem utrzymywania się korzyści klinicznej pacjenta. Większość pacjentów kontynuowała leczenie anty-PD-L1 po progresji (120 na 197 pacjentów, 60,9%). Oprócz spełnienia kryteriów do kontynuacji leczenia awelumabem po progresji choroby, duża liczba chorych, którzy kontynuowali leczenie AWE po PD mogła wynikać również z faktu, że przed 4 zmianą protokołu leczenie kontynuowane było do momentu progresji choroby potwierdzonej wg irRECIST, a potwierdzenie PD wymagało wykonania oceny guza po przynajmniej 4 tygodniach od pierwszego stwierdzenia PD. Podmiot

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zgodnie z oczekiwaniem częstość zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie aktywnego leczenia – grupie awelumabu niż w grupie kontrolnej bez leczenia aktywnego. Zdarzenia niepożądane o nasileniu przynajmniej 3 stopnia wystąpiły odpowiednio u 47,4% i 25,2% pacjentów. Jednakże nie zidentyfikowano nowych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, a z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie podtrzymujące awelumabem zakończyło 11,9% chorych. Natomiast zdarzenia niepożądane w ocenie badaczy doprowadziły do zgonu dwóch (0,6%) chorych z grupy AWE+BSC. Wśród chorych leczonych awelumabem immunozależne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29,4% pacjentów, w tym o nasileniu 3 stopnia u 7,0% pacjentów. irAEs o nasileniu 4 stopnia lub prowadzące do zgonu nie wystąpiły. Najczęstszymi irAEs, odnotowanymi u 12,2% pacjentów leczonych awelumabem, były zaburzenia tarczycy, a glukokortykoidy w wysokich dawkach po wystąpieniu irAEs były podane u 9,0% chorych.

Jakość życia jest istotnym elementem w procesie terapeutycznym chorób nowotworowych układu moczowo-płciowego. Jej dobry poziom stanowi istotny element w ocenie skuteczności leczenia i należy do punktów końcowych typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), gdyż choremu zależy nie tylko na przedłużeniu życia, ale i utrzymaniu jego jakości. W badaniu *JAVELIN Bladder 100* ocenę PROs wykonywano za pomocą kwestionariusza FBISI-18 (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18*), będącym 18-elementowym kwestionariuszem przeznaczonym do oceny wpływu terapii nowotworowej na objawy związane z rakiem urotelialnym i jakości życia na podstawie punktowej oceny objawów i obaw pacjentów. Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia – lepsze funkcjonowanie lub mniejsze obciążenie objawami. W momencie odcięcia danych dla analizy *interim* ocena PROs nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie do potwierdzonego pogorszenia objawów (TTD) ocenianych na podstawie zmniejszenia wyniku FBISI-DRS-P (oszacowany HR był nieistotny statystycznie), zarówno w populacji ITT jak i u chorych z ekspresją PD-L1(+). Mediana TTD w grupie AWE+BSC nie została osiągnięta, a w grupie BSC wyniosła 13,8 i 28,5 miesięcy, odpowiednio w populacji ITT i podgrupie PD-L1(+).

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Mimo iż wnioskowanie raportu przeprowadzono w oparciu o jedno badanie kliniczne z randomizacją, jego jakość i wartość merytoryczna są wysokie. Badanie *JAVELIN Bladder 100* było dużym badaniem klinicznym (700 włączonych pacjentów), prowadzonym w populacji całkowicie zgodnej z założeniami Wnioskowanego Programu Lekowego. Ocena punktów końcowych wykonywana była przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co eliminuje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji i uwiarygodnia uzyskane wyniki. W badaniu udowodniono istotną korzyść ze stosowania terapii podtrzymującej awelumabem w postaci znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego, przy akceptowalnym i przewidywalnym profilu bezpieczeństwa takiej terapii.

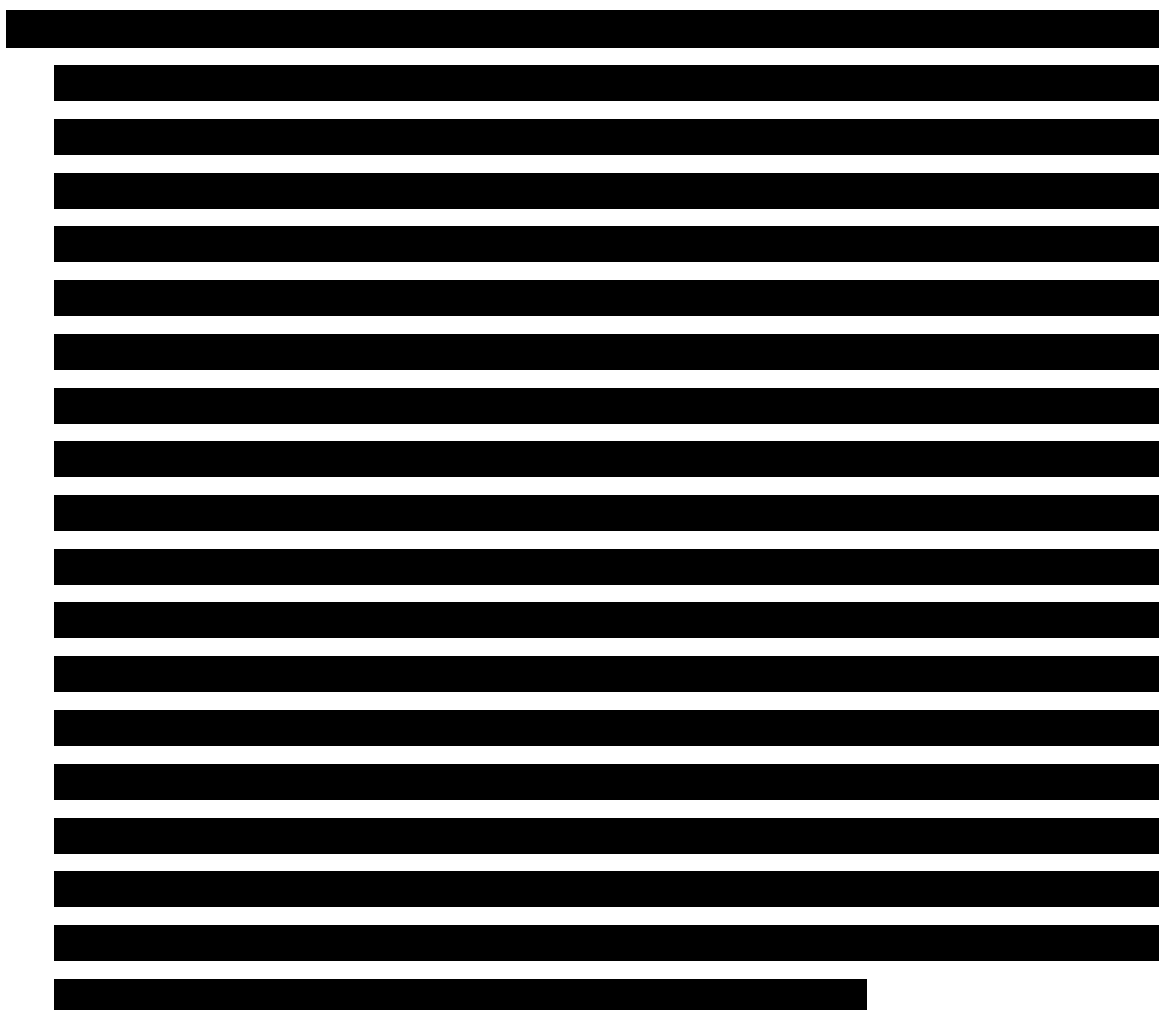
Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, *JAVELIN Bladder 100*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem (AWE) w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w odniesieniu do BSC w populacji dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek przejściowych nabłonka dróg moczowych – jest to jednak liczna (700 osób) próba kliniczna, z której przedstawiono dane zarówno z publikacji pełnotekstowych, jak i doniesień konferencyjnych oraz innych dokumentów i źródeł (*EPAR 2020* i *clinicaltrials.gov*);



Ograniczenia odnalezionych badań

- Brak zaślepienia – badanie otwarte, pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak wyniki oceny skuteczności (PFS, ORR, DoR, itd.), oprócz badaczy, analizowała również niezależna zaślepiona komisja centralna (BIRC), co eliminuje ryzyko błędu systematycznego wynikającego z braku utajnienia stosowanej interwencji;
- Wyniki punktów klinicznych ocenianych przez pacjentów (PROs) nie są opublikowane w pełnym tekście, dostępne dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego, dokumentu *EPAR 2020* oraz strony *clinicaltrials.gov* (CT 2021);
- Wyniki oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie są opublikowane w pełnym tekście, dostępne dane pochodzą z dokumentu *EPAR 2020* oraz strony *clinicaltrials.gov* (CT 2021);
- W publikacji *Powles 2020* podano informację, że 2 (0,6%) TEAEs prowadzące do zgonu w grupie AWE+BSC zostały uznane przez badaczy za związane z leczeniem (jeden pacjent miał posocznicę po zakażeniu dróg moczowych i prawdopodobnie infekcję centralnego cewnika żylnego po 11 wlewie awelumabu, drugi pacjent miał udar niedokrwienny 100 dni po otrzymaniu pojedynczej dawki awelumabu i po progresji choroby i wystąpieniu zdarzeń niepożądanych w postaci zakrzepicy żylnych kończyn, zatorowości płucnej i ostrym zawałem mięśnia sercowego); natomiast w suplementcie występuje niezgodność – podano, że w grupie AWE+BSC odnotowano 1 (0,3%) TEAEs związane z leczeniem prowadząco do zgonu – za prawidłowy wynik uznano ten podany w publikacji, ponieważ publikacja stanowi główne źródło danych, a suplement dodatkowe.

12 Wnioski końcowe

W leczeniu raka urotelialnego (UC) pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego, od czasu wprowadzenia do terapii systemowej cisplatyny w latach 70. XX w., przez długie lata nie odnotowano istotnego postępu. Pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię I linii opartej na pochodnych platyny (obiektywna odpowiedź na leczenie u 40-50% pacjentów, a choroba stabilna u 75-80% chorych), szybko dochodzi do rozwoju oporności na leczenie, a mediana przeżycia nie jest zbyt długa i wynosi kilkanaście miesięcy.

Leczenie podtrzymujące I linii jest nową strategią postępowania u chorych na z miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (IV stopień zaawansowania) UC zakładającą zastosowanie inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) – awelumabu w przypadku braku progresji po zastosowaniu pochodnych platyny w I linii chemioterapii.

Jak podkreślają eksperci kliniczni strategia ta stanowi szansę na zwiększenie dostępności chorych do leczenia ICIs, a tym samym umożliwi poprawę przeżycia w tej grupie chorych (*Gajate 2020*), ponieważ w chwili obecnej dla polskich pacjentów z UC dostępne są jedynie leki w ramach katalogu chemioterapii, a brak jest dostępu do innowacyjnych terapii ICIs, ponieważ pacjenci nie mogą skorzystać aktualnie z dedykowanego programu lekowego, odmiennie niż ma to miejsce w innych nowotworach urologicznych, np. raku prostaty czy nerki. W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją *JAVELIN Bladder 100* wykazano, że awelumab w porównaniu do najlepszej opieki medycznej bez zastosowania leczenia podtrzymującego istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, a także znamienne zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (w tym odpowiedzi całkowitej), przy zachowaniu jakości życia pacjentów i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w badaniu *JAVELIN Bladder 100* zaobserwowano, że pomimo iż dużo więcej chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie inhibitorami punktów kontrolnych w ramach kolejnej linii, przeżycie całkowite pozostało istotnie dłuższe w grupie awelumabu, co podkreśla korzyść rozpoczęcia leczenia podtrzymującego immunoterapią bezpośrednio po chemioterapii pierwszej linii, w porównaniu do wstrzymania rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby. Ważne jest również podkreślanie, że w polskich warunkach pacjenci z progresją po chemioterapii I linii nie mają dostępu do nowoczesnych form leczenia, np. immunoterapii w II linii, stąd jest szczególnie ważne by utrzymać efekty kliniczne chemioterapii I linii.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Objęcie finansowaniem awelumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego zapewni chorym dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii. Wprowadzenie refundacji awelumabu stanowi więc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną polskich pacjentów.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13 Załączniki

13.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania JAVELIN Bladder 100

Tabela 40. Wyniki oceny ROB2 badania JAVELIN Bladder 100.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	JAVELIN Bladder 100	
Oceniane porównanie	AWE+BSC vs BSC	
Oceniany punkt końcowy	OS, PFS, ORR, AEs ogółem, PROs^	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania^	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Brak danych	Randomizacja w stosunku 1:1 do dwóch ramion badania: AWE+BSC i BSC, stratyfikacja według najlepszej odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do chemioterapii pierwszej linii (całkowita odpowiedź/częściowa odpowiedź vs choroba stabilna) i miejsca wystąpienia przerzutów (zajęcie strony trzewnej vs zajęcie strony nietrzewnej) w momencie rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	Brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności oceniono w populacji ITT oraz populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie, w przypadku ramienia AWE+BSC oraz

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		zakończenie 1 cyklu 1 dnia w ramieniu BSC > 98% populacji ITT w przypadku obu ramion
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – analiza skuteczności		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę przeprowadzono w populacji ITT oraz populacji z dodatnim statusem PD-L1(+), stanowiącej ponad 50% osób poddanych randomizacji, jednakże przeprowadzenie analizy skuteczności w takich populacjach stanowiło podstawowe założenie badania, dlatego podczas analizy punktów końcowych OS, PFS i ORR uznać można, że dane były dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego – analiza skuteczności		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analizę skuteczności (wyniki analizy <i>interim</i>) oceniła niezależna komisja (ang. <i>Independent data and safety monitoring committee</i>). PFS i ORR oceniono przez zaślepiony, niezależny przegląd zgodny z kryteriami RECIST wersja 1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Analizę skuteczności (wyniki analizy <i>interim</i>) oceniła niezależna komisja (ang. <i>Independent data and safety monitoring committee</i>)
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	Brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – analiza bezpieczeństwa		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie: AWE+BSC (n = 344), BSC (n = 345)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego – analiza bezpieczeństwa		

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Badanie nie było zaślepienie, pacjenci mieli świadomość stosowanej interwencji, dlatego ocena bezpieczeństwa jest nieobiektywnym punktem końcowym
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Świadomość stosowanej interwencji przez pacjentów mogła mieć wpływ na ocenę zdarzeń niepożądanych
Brakujące dane dla punktów końcowych – PROs[^]		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę przeprowadzono w populacji ITT oraz w populacji z dodatnim statusem PD-L1
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	Brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	Brak
Pomiar punktu końcowego – PROs[^]		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Badanie nie było zaślepienie, pacjenci mieli świadomość stosowanej interwencji, dlatego ocena wyników na podstawie punktów ocenianych przez pacjentów (PROs, z ang. <i>Patient-reported outcomes</i>) jest nieobiektywnym punktem końcowym
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Świadomość stosowanej interwencji przez pacjentów mogła mieć wpływ na ocenę PROs
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Tak	Brak

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Brak
Ogółem – analiza skuteczności		
Niskie		
Ogółem – analiza bezpieczeństwa		
Wysokie		
Ogółem – PROs		
Wysokie		

[^] PROs opisane zostały w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2020a*.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 41. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.2.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- **wysoka wiarygodność** – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- **umiarkowana wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną

uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 49. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> populacja interwencja komparator punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		ocena ryzyka błędu systematycznego	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	-	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] :

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędów publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>		przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

- † szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
- ‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;
- ^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
- RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisane leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.2.4 Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18 (FBISI-18)

NCCN-FACT FBISI-18 to 18-elementowy kwestionariusz wypełniany przez pacjentów, mający na celu ocenę wpływu terapii przeciwnowotworowej na objawy związane z rakiem urotelialnym i jakość życia w oparciu o punktową ocenę objawów i obaw pacjenta. Zawiera 4 podskale: podskala objawów związanych z chorobą (DRS-P, z ang. *disease related symptoms-physical*) – podskala fizyczna z 9 pozycjami, podskala objawów związanych z chorobą (DRS-E, z ang. *disease related symptoms-emotional*) – podskala emocjonalna z 2 pozycjami, podskala niepożądanych efektów leczenia z 5 pozycjami, podskala ogólnego funkcjonowania / dobrego samopoczucia z 2 pozycjami.

Pacjenci oceniają następujące objawy w 5-stopniowej skali: 0 – wcale, do 4 – bardzo:

1. Czuję ból
2. Tracę masę ciała
3. Mam problem z kontrolowaniem moczu
4. Czuję się cały słaby
5. Czuję się oszołomiony (zawroty głowy)
6. Mam problemy z zaspokojeniem potrzeb rodziny ze względu na stan fizyczny
7. Mam dobry apetyt
8. Tylko u mężczyzn – jestem w stanie mieć i utrzymać erekcję
9. Śpię dobrze
10. Martwię się, że mój stan się pogorszy
11. Jest mi smutno
12. Mam mdłości
13. Mam brak energii

14. Czuję się źle
15. Mam kontrolę nad moimi jelitami
16. Martwię się niepożądanymi efektami leczenia
17. Jestem w stanie cieszyć się życiem
18. Jestem zadowolony z jakości mojego życia

Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Wynik DRS-P: łącznie 9 pozycji, w zakresie od 0 – poważne objawy do 36 – bezobjawowe. Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie lub mniejsze obciążenie objawami (*Degboe 2019*).

13.2.5 Kwestionariusz EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L)

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. *Health utility index*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (QoL).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

13.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

Tabela 50. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie monoterapii awelumabu w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

<i>Lavoie 2021</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]
SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]
NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]
NIE SPEŁNIONO
Włączano jedynie badania III fazy bez dokładnego uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano tylko jedną bazę danych: PubMed (do 06.10.2020). Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne (ASCO, ESMO, ASCO Genitourinary Cancers Symposium) i piśmiennictwo. Wykonano uzupełniające wyszukiwanie po zamknięciu bazy danych. Podano słowa kluczowe, zakres czasowy wyszukiwania. Wyszukiwano tylko publikacje w języku angielskim. Nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]
NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji na ten temat.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]
NIE SPEŁNIONO
Nie podano informacji na ten temat.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]
NIE SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:
<u>dla badań RCT</u>
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,
<u>dla badań bez randomizacji</u>
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]
NIE SPEŁNIONO
Nie wykonano oceny RoB.

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

*Lavoie 2021***Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]****NIE SPEŁNIONO**

Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.

Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]**NIE DOTYCZY****Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]****NIE SPEŁNIONO**

Nie wykonano oceny RoB.

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]**NIE SPEŁNIONO**

Nie wykonano oceny RoB.

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]**NIE SPEŁNIONO**

Autorzy nie przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]**NIE DOTYCZY****Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]****NIE SPEŁNIONO**

Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródła finansowania przeglądu.

KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ**Bavencio® (awelumab)**

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie JAVELIN Bladder 100

- Powles 2020** Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England journal of medicine* 2020; 383(13):1218-1230
- Grivas 2020** Grivas P, Park SH, Voog E, et al. 704MO - Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S550-S550. 10.1016/annonc/annonc274
- Grivas 2021** Grivas P, Park SH, Voog E, et al. MP41-12. Avelumab first-line maintenance plus best supportive care vs best supportive care alone for advanced urothelial carcinoma: analysis of time to end of next-line therapy in Javelin Bladder 100. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e765-e765.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002062.12>
- Loriot 2021** Loriot Y, Powles T, Durán MAC, et al. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 6; abstr 438)
DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.438
- Powles 2020a** Powles T, Petrylak DP, Park SH, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial.
- Powles 2021** Powles T, Petrylak DP, Hoon Park S, et al. MP41-13. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: analysis of clinical and genomic subgroups from the Javelin Bladder 100 trial. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e765-e766.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002062.13>
- Sridhar 2021** Sridhar SS, Powles T, Loriot Y, et al. PD55-01. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma in the Javelin Bladder 100 trial: subgroup analysis by duration of treatment-free interval from end of chemotherapy to start of maintenance. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e997-e997.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002089.01>
- EPAR 2020** Assessment report, Bavencio. International non-proprietary name: avelumab. Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0018. 10 December 2020, EMA/CHMP/3166/2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- CT 2021** Wyniki badania Javelin Bladder 100 w baize clinicaltrials.gov
Dostęp on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02603432>
Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny



13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Brak.

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Lavoie 2021

Lavoie JM, Sridhar SS, Ong M, North S, Alimohamed N, McLeod D, Eigl BJ. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Oncologist* 2021; 26(8):e1381-e1394.

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Buti S, Bersanelli M. Avelumab Maintenance for Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(25):2482-2483

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu systematycznego przeszukiwania baz danych, ani strategii wyszukiwania, liczb trafień); opracowanie wtórne stanowiące komentarz do włączonego do przeglądu badania JAVELIN Bladder 100

Mateo KF, Hirai T, Isaac D, Hung W, Ko F, Ngai G. Avelumab Maintenance Therapy Improves Survival in Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Outcomes Manage* 2020; 27(6):E1-E4

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o wykonaniu systematycznego przeszukiwania baz danych, ani strategii wyszukiwania, liczb trafień); opracowanie wtórne stanowiące komentarz do włączonego do przeglądu badania JAVELIN Bladder 101

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 28 października 2021 roku.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	avelumab[nm] OR avelumab[all]	675
2	"carcinoma, transitional cell"[mh]	19597
3	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]	36419
4	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]	5046552
5	#3 AND #4	34216
6	#2 OR #5	34216
7	#1 AND #6	122
8	maintenance[all]	331457
9	#7 AND #8	23

Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('avelumab'/exp OR 'avelumab') AND [embase]/lim	3912
2	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	27183
3	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim	44963
4	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim	4326618
5	#3 AND #4	41221
6	#2 OR #5	41221
7	#1 AND #6	648
8	(maintenance OR 'maintenance therapy'/exp) AND [embase]/lim	372814
9	#7 AND #8	84

Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	avelumab	265
2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	608
3	'transitional cell' OR urothelial	2089
4	cancer OR carcinoma	206437

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	#3 AND #4	1962
6	#2 OR #5	1962
7	#1 AND #6	51
8	maintenance OR [mh "maintenance"]	48789
9	#7 AND #8	30

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 54. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *JAVELIN Bladder 100*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	197 w 29 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Pfizer we współpracy z Merck
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego wynosiła ponad 19 miesięcy w każdej z grup (data odcięcia: 21.10.2019)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby obliczono na 668 pacjentów, w tym 334 (50%) ze statusem PD-L1(+), przy założeniu HR = 0,7 dla oceny OS w populacji ogólnej (ITT) oraz HR = 0,65 dla oceny OS w populacji z dodatnim statusem PD-L1 (+). Przy założeniu istotności $\alpha = 0,015$ (jednostronny test log-rank) oszacowano, że potrzeba 425 zgonów, aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 93% w populacji ogólnej (ITT) oraz przy założeniu istotności $\alpha = 0,01$ (jednostronny test log-rank) oszacowano, że potrzeba 219 zgonów, aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 80% w populacji z dodatnim statusem PD-L1 (+)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoteza zerowa zakładała brak większej skuteczności AWE+BSC względem BSC; z wykorzystaniem testu jednostronnego ▪ Ustalono poziom istotności statystycznej wynoszący $\alpha = 0,025$, w tym $\alpha = 0,015$ dla oceny OS w populacji ogólnej (ITT) oraz $\alpha = 0,01$ dla oceny OS w populacji z PD-L1(+), wykorzystano funkcję rozkładu wartości alfa Lan DeMets opartą na granicach O'Brien-Fleminga (ang. <i>Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) alpha-spending function</i>) ▪ Analizę <i>interim</i> zaplanowano po wystąpieniu 74% zgonów w populacji ogólnej (ITT) oraz 66,7% zgonów w populacji PD-L1(+) ▪ Weryfikacja analizy interim 20 grudnia 2019 r. przez niezależną komisję wykazała, że granice istotności statystycznej dla OS w populacji ITT i PD-L1(+) zostały przekroczone ($p < 0,053$ i $p < 0,0014$) – analiza interim została uznana za analizę końcową ▪ analiza statystyczna: OS i PFS metodą Kaplana-Meiera, ORR metodą Cloppera-Pearsona 		
Punkty końcowe	Główne punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS) w całej populacji badania (populacja ITT) ▪ Przeżycie całkowite (OS) w populacji z dodatnim statusem PD-L1 (+) 		
Punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>) i w ocenie badacza ▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – zdefiniowana jako: całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) zgodna z kryteriami RECIST wersja 1.1.; oceniana od daty randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie niezależnej komisji centralnej ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) – zdefiniowany jako: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji lub choroba stabilna ≥ 6 tygodni, zgodna z kryteriami RECIST wersja 1.1.; oceniana od daty randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie niezależnej komisji centralnej ▪ Czas trwania odpowiedzi (DoR) – zdefiniowany jako: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji lub choroba stabilna ≥ 6 tygodni zgodna z 		

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Lorient 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

kryteriami RECIST wersja 1.1.; od daty randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie niezależnej komisji centralnej

- Kontrola choroby (DCR) – zdefiniowana jako: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji lub choroba stabilna ≥ 6 tygodni zgodna z kryteriami RECIST wersja 1.1.; od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w ocenie niezależnej komisji centralnej
- Ocena bezpieczeństwa
- Punkty oceniane przez pacjentów (PROs)
 - Czas do pogorszenia (TTD, z ang. *time-to-deterioration*) – na podstawie kwestionariusza *National Comprehensive Cancer Network - Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Cancer Symptom Index-18* (FBISI-18) oraz kwestionariusza EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L)

Interwencja i komparatory

- Interwencja: terapia podtrzymująca Awelumabem (AWE) + najlepsza opieka medyczna (BSC):
 - AWE dożylnie (IV), w dawce 10 mg/kg mc co 2 tygodnie (e2w)
 - W celu łagodzenia objawów reakcji związanych z wlewem stosowano premedykację lekami przeciwhistaminowymi i paracetamolem około 30-60 minut przed wlewem (dotyczy pierwszych 4 wlewów AWE)
- Komparator: najlepsza opieka medyczna (BSC)

BSC stosowane zgodnie z lokalną praktyką, na podstawie oceny klinicznej i stanu pacjenta i mogło zawierać:

- Antybiotyki
- Wsparcie żywieniowe
- Nawodnienie
- Leczenie przeciwbólowe
- Miejscowa, paliatywna radioterapia pojedynczych zmian – dozwolona
- Inna ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa – niedozwolona

Leczenie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub wystąpienia innych kryteriów wykluczenia.

Redukcja dawki AWE – zabroniona; dozwolone pominięcie kolejnych wlewów z powodu utrzymujących się AEs.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii)
- Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy
- ECOG 0-1
- Odpowiednia czynność szpiku kostnego:
 - ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
 - PLT $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
 - Hemoglobina ≥ 9 g/dl (mogła zostać przetoczona)
- Rozpoznanie:
 - Potwierdzony histologicznie, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych
 - IV stadium zaawansowania choroby (według wytycznych *American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer Control Tumor Node Metastasis*, TNM, wydanie 7) na początku chemioterapii pierwszej linii (T4b, N0, M0; jakiegokolwiek T, N1-N3, M0; jakiegokolwiek T, jakiegokolwiek N, M1)
 - Mierzalna choroba wg kryteriów RECIST v. 1.1, przed rozpoczęciem chemioterapii pierwszej linii

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Loriot 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

- 4-6 cykli wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii zawierającej: gemcytabinę + cisplatynę i/lub gemcytabinę + karboplatynę. Inne schematy chemioterapii były niedozwolone
 - Przerwa pomiędzy ostatnią dawką chemioterapii a udziałem w badaniu wynosząca 4-10 tygodni
 - Brak progresji choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1. (utrzymująca się całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub choroba stabilna) po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii pierwszej linii
 - na podstawie oceny radiologicznej przed i po chemioterapii (TK lub RM) przeprowadzonej przez badaczy
 - Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE), lub jej skrawków (z. ang. *Provision of a recent formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue block (or subsection thereof)*) z najnowszej biopsji guza pierwotnego lub przerzutowego lub resekcji guza uzyskanej przed leczeniem chemioterapią pierwszej linii, ale w ciągu 1 roku przed randomizacją, bez ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej. W przypadku braku próbki tkanki FFPE, dopuszczono dostarczenie 15 świeżych niebarwionych preparatów (minimum 10). W przypadku braku takiej próbki, przed randomizacją wykonuje się biopsję *de novo* (biopsja gruboigłowa lub wycięcie) do celów badawczych
 - Nie dopuszczono materiału pobranego z cytologii (biopsja cienkoigłowa, w tym osad z komórek FFPE) lub przerzutów do kości
 - Odpowiednia czynność nerek, definiowana jako CrCl ≥ 30 ml/min (obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta) lub oceniony w dobowej zbiórce moczu lub oceniony metodą zgodną z lokalnymi standardami
 - Odpowiednia czynność wątroby:
 - Bilirubina całkowita $1,5 \times \text{GGN}$
 - AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze zdiagnozowanymi przerzutami do wątroby AST i ALT $\leq 5 \times \text{GGN}$
 - Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy podczas skryningu
 - Kobiety w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki przepisanego leczenia
 - Podpisana zgoda na udział w badaniu
 - Zdolność i chęć do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, udziału w badaniach i innych procedurach badawczych
-
- Progresja choroby wg kryteriów RECIST wersja 1.1. w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii raka urotelialnego
 - Wcześniejsza terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - Wcześniejsza immunoterapia: IL2, IFN- α , anty PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, przeciwciało anty-CD137 lub przeciwciało CTLA-4 (w tym ipilimumab) lub jakiegokolwiek przeciwciało lub leki ukierunkowane na aktywację limfocytów T lub celowane na szlaki sygnałowe immunologicznych punktów kontrolnych
 - Duży zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodnie lub rozległa radioterapia ≤ 2 tygodnie przed randomizacją. Dozwolona wcześniejsza paliatywna radioterapia, pod warunkiem ukończenia co najmniej 48 godz. przed randomizacją
 - Rozpoznane objawowe przerzuty do OUN wymagające podawania sterydów. Dopuszczano chorych z przerzutami do OUN pod warunkiem ukończenia ich leczenia i ustąpienia zdarzeń niepożądanych obecnych podczas radioterapii lub operacji przed randomizacją, zakończenia leczenia przerzutów kortykosteroidami ≥ 4 tygodni, chorzy musieli być stabilni neurologicznie
 - Utrzymująca się toksyczność związana z wcześniejszą terapią, w stopniu > 1 wg NCI CTCAE wersja 4.0; akceptowalne są łysienie, neuropatia czuciowa w stopniu ≤ 2 lub inne zdarzenia niepożądane w stopniu ≤ 2 , niestanowiące zagrożenia bezpieczeństwa pacjenta w ocenie badacza są dopuszczalne

Kryteria wykluczenia

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Lorient 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

- Rozpoznanie jakiegokolwiek innego nowotworu w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka *in situ* piersi lub szyjki macicy lub raka prostaty o niskim stopniu złośliwości (w skali Gleason ≤ 6) będącego pod obserwacją bez żadnych planów interwencji terapeutycznej (np. operacji, radioterapii lub kastracji) lub raka prostaty, który był odpowiednio leczony prostatektomią lub radioterapią, aktualnie bez objawów choroby
- Udział w badaniach z udziałem leku będące w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Dozwolone są badania obserwacyjne
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, która może ulec pogorszeniu po podaniu środków immunostymulujących. Kwalifikują się natomiast pacjenci z cukrzycą typu I, bielactwem nabytym, łuszczycą, hipoglikemią lub niedoczynnością albo nadczynnością tarczycy niewymagającą leczenia immunosupresyjnego
- Klinicznie istotna aktywna choroba sercowo-naczyniowa w tym: udar naczyniowy mózgu < 6 miesięcy przed włączeniem, zawał mięśnia sercowego < 6 miesięcy przed włączeniem, niestabilna dusznica bolesna, zastoinowa niewydolność serca (≥ 2 klasy wg kryteriów *New York Heart Association Classification*) lub ciężka arytmia serca wymagająca leczenia
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego
- Ciężkie (w stopniu ≥ 3) reakcje nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne, jakkolwiek anafilaksja lub niekontrolowana astma (≥ 3 cech kontroli astmy zgodnych z kryteriami *Global Initiative for Asthma 2015*) w wywiadzie
- Występująca wcześniej lub podejrzenie nadwrażliwości na badane leki lub którykolwiek ze składników
- Stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed randomizacją, z wyjątkiem:
 - Donosowe, wziewne lub miejscowe iniekcje sterydów (np. wstrzyknięcie do stawów)
 - Ogólnoustrojowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych równoważnych ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika
 - Sterydy stosowane jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. jako premedykacja badania TK)
- Niedobór odporności lub przeszczepienie narządu wymagające terapii immunosupresyjnej
- Potwierdzone zakażenie wirusem HIV lub rozpoznanie AIDS
- Zakażenie wywołane wirusem WZW typu B lub WZW typu C podczas skryningu (dodatni antygen powierzchniowy HBV lub RNA HCV, jeżeli wynik testu przesiewowego na przeciwciała anty-HCV jest dodatni)
- Szczepienie w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku lub w trakcie badania, z wyjątkiem szczepionek inaktywowanych (np. inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie)
- Pacjenci będący członkami personelu ośrodka badawczego, zaangażowani w prowadzone badanie lub członkowie rodzin badaczy, a także pracownicy placówek nadzorowanych przez badaczy lub pracownicy sponsora, którzy są bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, a także kobiety, które nie wyraziły zgody lub nie mogą stosować powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku
- Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe choroby takie jak: zapalenie okrężnicy, choroba zapalna jelit, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, stany psychiatryczne występujące w poprzednim roku, obejmujące aktywne myśli lub zachowania samobójcze, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zaburzać interpretację wyników badania, które w ocenie badacza, uniemożliwiałyby włączenie pacjenta do badania

Charakterystyka populacji [^]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Status PD-L1, n (%)	Schemat chemioterapii pierwszej linii, n (%)	Najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii, n (%)
--	-------------------------------	---------------------	--	---

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Loriot 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

Populacja ogólna (ITT)	AWE+BSC (N = 350)	68 (37-90)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni: 189 (54,0%) ▪ Ujemny: 139 (39,7%) ▪ Nieznany: 22 (6,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GEM+CIS: 183 (52,3%) ▪ GEM+KAR: 147 (42,0%) ▪ GEM+CIS lub KAR: 20 (5,7%) ▪ bd.: 0 (0,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR lub PR: 253 (72,3%) ▪ StD: 97 (27,7%) 	
	BSC (N = 350)	69 (32-89)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni: 169 (48,3%) ▪ Ujemny: 131 (37,4%) ▪ Nieznany: 50 (14,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GEM+CIS: 206 (58,9%) ▪ GEM+KAR: 122 (34,9%) ▪ GEM+CIS lub KAR: 20 (5,7%) ▪ bd.: 2 (0,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR lub PR: 252 (72,0%) ▪ StD: 98 (28,0%) 	
Populacja z PD-L1(+)	AWE+BSC (N = 189)	70 (37-90)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni: 189 (100,0%) ▪ Ujemny: 0 (0,0%) ▪ Nieznany: 0 (0,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GEM+CIS: 101 (53,4%) ▪ GEM+KAR: 74 (39,2%) ▪ GEM+CIS lub KAR: 14 (7,4%) ▪ bd.: 0 (0,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR lub PR: 139 (73,5%) ▪ StD: 50 (26,5%) 	
	BSC (N = 169)	70 (32-84)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni: 169 (100,0%) ▪ Ujemny: 0 (0,0%) ▪ Nieznany: 0 (0,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GEM+CIS: 98 (58,0%) ▪ GEM+KAR: 54 (32,0%) ▪ GEM+CIS lub KAR: 15 (8,9%) ▪ bd.: 2 (1,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CR lub PR: 128 (75,7%) ▪ StD: 41 (24,3%) 	
Wyjściowe różnice między grupami		Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami				
Przeływ chorych w populacji ogólnej (ITT)	Skryning	Randomizacja	Nie otrzymali zaplanowanego leczenia, n (%)	Otrzymanie zaplanowanego leczenia, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	W trakcie leczenia na końcu badania, n (%)
AWE+BSC		350	6 (1,7%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymali ≥1 dawkę AWE+BSC: 344 (98,3%) 	265 (75,7%)	85 (24,3%)
BSC	1005	350	5 (1,4%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymali dawkę w 1 dniu 1 cyklu: 345 (98,6%) 	324 (92,6%)	26 (7,4%)
Ogółem		700	11 (1,6%)	689 (98,4%)	589 (84,1%)	111 (15,9%)
Wyniki						

Analiza skuteczności

Populacja ogólna (ITT), AWE+BSC vs BSC (N = 350 vs N = 350)

- OS (analiza podstawowa): mediana 21,4 (95% CI: 18,9; 26,1) miesięcy vs 14,3 (95% CI: 12,9; 17,9) miesięcy; HR = 0,69 (95%CI: 0,56; 0,86) ze stratyfikacją, p = 0,001
- OS, dłuższy okres obserwacji (EPAR 2020): mediana 22,1 (95% CI: 19,0; 26,1) vs 14,6 (12,8; 17,8) miesięcy, HR = 0,70 (95% CI: 0,564; 0,862)
- 1-roczone OS: 71,3% (95% CI: 66,0; 76,0) vs 58,4% (95% CI: 52,7; 63,7)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Loriot 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

- PFS w ocenie BIRC: mediana 3,7 (95% CI: 3,5; 5,5) miesięcy vs 2,0 (95% CI: 1,9; 2,7) miesięcy; HR = 0,62 (95% CI: 0,52; 0,75) ze stratyfikacją
- PFS w ocenie lokalnej (EPAR 2020): mediana 5,5 (95% CI: 4,2 vs 7,2) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 3,0) miesięcy, HR = 0,52 (95% CI: 0,437; 0,625), $p < 0,0001$
- Ocena odpowiedzi na leczenie, n (%):
 - ORR w ocenie BIRC: 9,7% (95% CI: 6,8%; 13,3%) vs 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%); OR = 7,46 (95% CI: 2,82; 24,45) ze stratyfikacją
 - ORR w ocenie lokalnej (CT 2021): 12,3% (95% CI: 9,0%; 16,2%) vs 1,4% (95% CI: 0,5%; 3,3%)
 - Całkowita odpowiedź: 21 (6,0%) vs 3 (0,9%)
 - Częściowa odpowiedź: 13 (3,7%) vs 2 (0,6%)
 - Choroba stabilna: 44 (12,6%) vs 46 (13,1%)
 - Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji: 66 (18,9%) vs 45 (12,9%)
 - Progresja choroby: 130 (37,1%) vs 169 (48,3%)
 - Brak możliwości oceny: 76 (21,7%) vs 85 (24,3%)
- Kontrola choroby (DCR) w ocenie BIRC, n/N; %: 144/350 vs 96/350, 41,% (95% CI: 35,9%; 46,5%) vs 27,4% (95% CI: 22,8%; 32,4%)
- Kontrola choroby (DCR) w ocenie lokalnej (CT 2021), n/N; %: 56/139 vs 34/131, 40,3% (95% CI: 32,1%; 48,9%) vs 26,0% (95% CI: 18,7%; 34,3%)
- Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ocena BIRC): 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesiące vs 2,0 (zakres: 1,8-7,0) miesiące
- Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ocena lokalna, CT 2021): 2,0 (zakres: 1,8-22,2) miesiące vs 1,9 (zakres: 1,1-10,9) miesiące
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie BIRC (N = 34 vs N = 5): NO (95% CI: 15,6; NO) miesięcy vs NO (NO; NO) miesięcy
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) w ocenie badaczy (N = 43 vs N = 12): 25,6 (95% CI: 12,0; NO) miesięcy vs NO (95% CI: 3,6; NO) miesięcy
- Mediana czasu do pogorszenia jakości życia (TTD):
 - TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P, populacja ITT: NO (95% CI: 13,9; NO) miesięcy vs 13,8 (12,9; NO) miesięcy, HR = 1,26 (0,901; 1,768), $p = 0,174$
 - TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P lub zgon, populacja ITT (analiza post-hoc): 9,2 (95% CI: 7,4; 11,7) miesięcy vs 8,8 (7,9; 9,9) miesięcy, HR = 0,84 (95% CI: 0,681; 1,028), $p = 0,089$
- Czas do zakończenia kolejnej linii terapii (Grivas 2021): mediana 14,8 (95% CI: 12,0; 17,0) miesięcy vs 9,2 (95% CI: 8,0; 11,5) miesięcy, HR = 0,67 (95% CI: 0,545; 0,815)

Populacja PD-L1(+), AWE+BSC vs BSC (N = 189 vs N = 169)

- OS (analiza podstawowa): mediana NO (95% CI: 20,3; NO) miesięcy vs 17,1 (95% CI: 13,5; 23,7) miesięcy; HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,79) ze stratyfikacją, $p < 0,001$
- OS, dłuższy okres obserwacji (EPAR 2020): mediana NO (95% CI: 20,6; NO) vs 17,5 (13,5; 31,6) miesięcy, HR = 0,60 (95% CI: 0,439; 0,833), $p = 0,0019$
- 1-roczone OS: 79,1% (95% CI: 72,1; 84,5) vs 60,4% (95% CI: 52,0; 67,7)
- PFS w ocenie BIRC: mediana 5,7 (95% CI: 3,7; 7,4) miesięcy vs 2,1 (95% CI: 1,9; 3,5) miesięcy; HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73) ze stratyfikacją
- PFS w ocenie lokalnej (EPAR 2020): mediana 7,5 (95% CI: 5,5 vs 11,2) vs 2,8 (95% CI: 2,0; 3,7) miesięcy, HR = 0,43 (95% CI: 0,329; 0,552), $p < 0,0001$
- Ocena odpowiedzi na leczenie, n (%):
 - ORR: 13,8% (95% CI: 9,2%; 19,5%) vs 1,2% (95% CI: 0,1%; 4,2%); OR = 12,70 (95% CI: 3,16; 114,12)
 - Całkowita odpowiedź: 18 (9,5%) vs 1 (0,6%)

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Lorient 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

- Częściowa odpowiedź: 8 (4,2%) vs 1 (0,6%)
- Choroba stabilna: 19 (10,1%) vs 23 (13,6%)
- Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji: 38 (20,1%) vs 22 (13,0%)
- Progresja choroby: 59 (31,2%) vs 82 (48,5%)
- Brak możliwości oceny: 47 (24,9%) vs 40 (27,8%)
- Kontrola choroby (DCR) w ocenie BICR, n/N; %: 83/189 vs 47/169, 43,9% (95% CI: 36,7%; 51,3%) vs 27,8% (95% CI: 21,1%; 35,2%)
- Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (TTR), ocena BICR: 2,0 (zakres: 1,7-16,4) miesięcy vs 2,8 (zakres: 1,8-3,8) miesięcy
- Mediana czasu do pogorszenia jakości życia (TTD):
 - TTD – pogorszenie wyniku FBISI-18 DRS-P (EPAR 2020): NO (95% CI: 9,3; NO) miesięcy vs 28,5 (13,7; NO) miesięcy, HR = 1,51 (95% CI: 0,946; 2,401)
- Czas do zakończenia kolejnej linii terapii (Grivas 2021): mediana 18,1 (95% CI: 12,5; 19,2) miesięcy vs 9,0 (95% CI: 7,9; 12,5) miesięcy, HR = 0,61 (95% CI: 0,451; 0,818)

Populacja z ujemnym statusem PD-L1 (-), AWE+BSC vs BSC (N = 139 vs N = 131)

- OS (analiza podstawowa) mediana: 18,8 (95% CI: 13,3; 22,5) miesięcy vs 13,7 (95% CI: 10,8; 17,8) miesięcy; HR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,18) ze stratyfikacją
- OS, dłuższy okres obserwacji (EPAR 2020): mediana 18,9 (95% CI: 13,3; 22,1) vs 13,4 (10,4; 17,3) miesięcy, HR = 0,83 (95% CI: 0,603; 1,131)
- PFS mediana: 3,0 (95% CI: 2,0; 3,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,1), HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,85)
- Ocena odpowiedzi na leczenie, n (%):
 - ORR: 5,8% (95% CI: 2,5%; 11,0%) vs 0,8% (95% CI: 0,0%; 4,2%)
 - Całkowita odpowiedź: 3 (2,2%) vs 1 (0,8%)
 - Częściowa odpowiedź: 5 (3,6%) vs 0 (0,0%)
 - Choroba stabilna: 24 (17,3%) vs 14 (14,5%)
 - Niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji: 24 (17,3%) vs 19 (14,5%)
 - Progresja choroby: 62 (44,6%) vs 66 (50,4%)
 - Brak możliwości oceny: 21 (15,1%) vs 31 (23,7%)
- Kontrola choroby (DCR) w ocenie BICR, n/N; %: 56/139 vs 34/131, 40,3% (95% CI: 32,1%; 48,9%) vs 26,0% (95% CI: 18,7%; 34,3%)
- Czas do zakończenia kolejnej linii terapii (Grivas 2021): mediana 11,9 (95% CI: 9,1; 15,4) miesięcy vs 9,3 (95% CI: 7,6; 12,8) miesięcy, HR = 0,76 (95% CI: 0,560; 1,035)

Analiza bezpieczeństwa

- Mediana czasu trwania leczenia, AWE+BSC vs BSC: 24,9 (zakres: 2-159,9) tygodni vs 13,1 (zakres: 0,1-155,6) tygodni
AWE+BSC vs BSC (N = 344 vs N = 345)

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 stopnia nasilenia

Zdarzenia niepożądane	AWE+BSC	BSC	AWE+BSC	BSC
	Bez względu na stopień nasilenia		≥ 3 stopnia nasilenia	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	337 (98,0%)	268 (77,7%)	163 (47,4%)	87 (25,2%)
Zmęczenie	61 (17,7%)	24 (7,0%)	6 (1,7%)	2 (0,6%)
Świąd	59 (17,2%)	6 (1,7%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zakażenie dróg moczowych	59 (17,2%)	36 (10,4%)	15 (4,4%)	9 (2,6%)

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Lorient 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

Biegunka	57 (16,6%)	17 (4,9%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Ból stawów	56 (16,3%)	19 (5,5%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Astenia	56 (16,3%)	19 (5,5%)	0 (0,0%)	4 (1,2%)
Zaparcia	56 (16,3%)	31 (9,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)
Ból pleców	55 (16,0%)	34 (9,9%)	4 (1,2%)	8 (2,3%)
Nudności	54 (15,7%)	22 (6,4%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
Gorączka	51 (14,8%)	12 (3,5%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	47 (13,7%)	23 (6,7%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)
Kaszel	44 (12,8%)	16 (4,6%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Wymioty	43 (12,5%)	12 (3,5%)	4 (1,2%)	2 (0,6%)
Niedoczynność tarczycy	40 (11,6%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Wysypka	40 (11,6%)	4 (1,2%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	39 (11,3%)	23 (6,7%)	13 (3,8%)	10 (2,9%)
Krwimocz	36 (10,5%)	37 (10,7%)	6 (1,7%)	5 (1,4%)
Reakcje związane z wlewem	35 (10,2%)	0 (0,0%)	3 (0,9%)	0 (0,0%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: najlepsza odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii (CR lub PR vs StD), umiejscowienie przerzutów w momencie rozpoczęcia chemioterapii pierwszej linii (trzewia vs inne)
Przerzuty inne niż do trzewi obejmowały, oprócz pacjentów z chorobą nietrzewną, również pacjentów z nieoperacyjną, miejscowo zaawansowaną chorobą, w tym z przerzutami do kości
- Badanie otwarte, pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, natomiast analizę skuteczności (wyniki analizy *interim*) oceniła niezależna komisja (ang. *Independent data and safety monitoring committee*). PFS i ORR oceniono przez zaślepiony, niezależny przegląd zgodny z kryteriami RECIST wersja 1.1.
- Kryteria selekcji przedstawiono na podstawie publikacji *Powles 2020* oraz protokołu z badania datowanego na 28 marca 2019
- Kategoria – niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji zdefiniowana w kryteriach RECIST wersja 1.1 i odnosi się do obecności ≥ 1 zmiany nie będącej przedmiotem oceny (ang. *Nontarget lesions*) u pacjentów, u których występowały tylko zmiany nie będące przedmiotem oceny (ang. *In patients with nontarget lesions only*)
- Kategoria – kontrola choroby (DCR) zdefiniowana jako najlepsza odpowiedź na leczenie (ang. *Best overall response*): całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna lub niecałkowita odpowiedź lub choroba bez progresji
- Ekspresja PD-L1 oceniana testem SP263, dodatni status ekspresji PD-L1(+) definiowany jako spełnienie przynajmniej jednego z następujących kryteriów: $\geq 25\%$ komórek guza wybarwionych dla PD-L1, $\geq 25\%$ komórek immunologicznych naciekających guz wybarwionych dla PD-L1, jeśli naciekają $>1\%$ obszaru guza, lub 100% komórek immunologicznych naciekających guz wybarwionych dla PD-L1, jeśli naciekają $\leq 1\%$ obszaru guza
- Ocena skuteczności w populacji ITT, ocena bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku awelumabu w grupie AWE+BSC, a w grupie BSC, którzy ukończyli 1. dzień 1. cyklu
- Autorzy wskazali jako dodatkowy punkt końcowy czas trwania odpowiedzi (DoR), natomiast w publikacji nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego. Wyniki dotyczące DoR zostały podane w bazie *clinicaltrials.gov* oraz w dokumencie *EPAR 2020*
- Czas do pogorszenia (TTD) został przedstawiony w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2020a* oraz dokumencie *EPAR 2020*

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

JAVELIN Bladder 100 (NCT02603432; publikacja: Powles 2020, doniesienia konferencyjne Grivas 2020, Grivas 2021, Loriot 2021, Powles 2020a, Powles 2021, Sridhar 2021, dokument EPAR 2020 i dane ze strony clinicaltrials.gov)

- W doniesieniach konferencyjnych *Grivas 2020*, *Powles 2021* oraz *Loriot 2021* przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach pacjentów
- W doniesieniu konferencyjnym *Sridhar 2021* przedstawiono ocenę przeżycia całkowitego w podgrupach chorych względem oceny przerwy w leczeniu (TFI, z ang. *Treatment-free interval*)
- W doniesieniu konferencyjnym *Grivas 2021* przedstawiono wyniki dotyczące czasu do końca kolejnej linii leczenia (z ang. *Time to end of next line therapy*)
- W niniejszym podsumowaniu przedstawiono jedynie wyniki w populacji ITT, populacji PD-L1(+) oraz PD-L1(-), o ile były dostępne – z uwagi na obszerność analiz OS i PFS w pozostałych podgrupach, ich wyniki przedstawiono w rozdziałach poświęconych tym analizom

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, weryfikacja i ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis badania (metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo) i charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania JAVELIN Bladder 100, opis skrótowych wyników
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKCYJA]	przegląd doniesień konferencyjnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, dyskusja
[REDAKCYJA]	weryfikacja i ekstrakcja danych, bieżące konsultacje merytoryczne
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie w populacji ITT; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	70
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+); AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	71
Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w populacji z dodatnim statusem PD-L1(+); AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	73
Tabela 26. Kontrola choroby; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	74
Tabela 27. Czas do wystąpienia odpowiedzi; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	75
Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi, AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	75
Tabela 29. Czas do pogorszenia, AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	76
Tabela 30. Czas do zakończenia leczenia w ramach kolejnej linii terapii, AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	77
Tabela 31. Ogólne kategorie AEs; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	78
Tabela 32. Poszczególne AEs, bez względu na stopień nasilenia; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	80
Tabela 33. AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	82
Tabela 34. Najczęstsze SAEs; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	83
Tabela 35. AEs związane z leczeniem; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	85
Tabela 36. AEs związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; AWE+BSC vs BSC; badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	86
Tabela 37. AEs związane z układem immunologicznym, ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia; AWE+BSC, badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i>	87
Tabela 38. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii (<i>ChPL Bavencio 2021</i>).	90
Tabela 39. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Bavencio w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego.	104
Tabela 40. Wyniki oceny ROB2 badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>	121
Tabela 41. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	125
Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	127
Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	127
Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	128
Tabela 45. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	129

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 46. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	129
Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	129
Tabela 48. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	130
Tabela 49. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	132
Tabela 50. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie monoterapii awelumabu w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	139
Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	143
Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	143
Tabela 53. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	143
Tabela 54. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>JAVELIN Bladder 100</i>	145

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	30
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>JAVELIN Bladder 100</i> dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, oceny bezpieczeństwa oraz punktów ocenianych przez pacjentów, według skali ROB2. .	37
Wykres 3. Przeżycie całkowite w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> – część 1.	60
Wykres 4. Przeżycie całkowite w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> – część 2.	61
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> – część 1.	68
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, analiza w podgrupach, AWE+BSC vs BSC, badanie <i>JAVELIN Bladder 100</i> – część 2.	69

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta-2/>
- APD Baven-
cio 2021** Analiza Problemu Decyzyjnego. Bavencio® (awelumab) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Kraków 2021.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko-terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Baven-
cio 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bavencio z dnia 26.10.2021 r. - EMEA/H/C/004338 - II/0018; IB/0022. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CT 2021** Wyniki badania Javelin Bladder 100 w baize clinicaltrials.gov
Dostęp on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02603432>
Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. *UpToDate* 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>
Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.
- Degboe 2019** Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, Turner RR, Cella D. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder (FACT-BI) among advanced urothelial cancer patients. *Support Care Cancer.* 2019 Nov;27(11):4189-4198.
doi: 10.1007/s00520-019-04709-0
- EMA 2021** What are the risks associated with Bavencio?
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
Data ostatniego dostępu: 01.10.2021
- EPAR 2020** Assessment report, Bavencio. International non-proprietary name: avelumab. Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0018. 10 December 2020, EMA/CHMP/3166/2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR 2021** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Bavencio. International non-proprietary name: avelumab. EMA/CHMP/3166/2021
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Data ostatniego dostępu: 27.09.2021 r.

- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- FDA 2020** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Bavencio. 11/10/2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761049>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- FDA 2021** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Gajate 2020** Gajate P, Torres-Jiménez J, Bueno-Bravo C, Couñago F. Practice change in the management of metastatic urothelial carcinoma after ASCO 2020. *World J Clin Oncol.* 2020 Dec 24;11(12):976-982.
- Galsky 2011a** Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2432-2438.
- Galsky 2011b** Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):211-214.
- Grivas 2020** Grivas P, Park SH, Voog E, et al. 704MO - Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTX) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S550-S550. 10.1016/annonc/annonc274
- Grivas 2021** Grivas P, Park SH, Voog E, et al. MP41-12. Avelumab first-line maintenance plus best supportive care vs best supportive care alone for advanced urothelial carcinoma: analysis of time to end of next-line therapy in Javelin Bladder 100. *The Journal of Urology* Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e765-e765.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002062.12>
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Książek 2020** Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2020.* Dostęp elektroniczny.
- Lavoie 2021** Lavoie JM, Sridhar SS, Ong M, North S, Alimohamed N, McLeod D, Eigel BJ. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Oncologist* 2021; 26(8):e1381-e1394.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65-W-94.
- Loriot 2021** Loriot Y, Powles T, Durán MAC, et al. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN

Bavencio® (awelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 6; abstr 438)

DOI:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.438



Moher 2009

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

MZ

08/01/2021

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Powles 2020

Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England journal of medicine 2020; 383(13):1218-1230

Powles 2020a

Powles T, Petrylak DP, Park SH, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Analysis of clinical and genomic subgroups from the JAVELIN Bladder 100 trial.

Powles 2021

Powles T, Petrylak DP, Hoon Park S, et al. MP41-13. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: analysis of clinical and genomic subgroups from the Javelin Bladder 100 trial. The Journal of Urology Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e765-e766.

<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002062.13>

PRAC 2020

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.10.2021 r.

PRAC 2021

PRAC recommendations on signals Adopted at the 5-8 July 2021 PRAC meeting. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf Data ostatniego dostępu: 01.10.2021 r.

Shea 2017

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

Sridhar 2021

Sridhar SS, Powles T, Loriot Y, et al. PD55-01. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma in the Javelin Bladder 100 trial: subgroup analysis by duration of treatment-free interval from end of chemotherapy to start of maintenance. The Journal of Urology Vol. 206, Issue Supplement 3, September 2021, Page: e997-e997.

<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002089.01>

Sterne 2019

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Bavencio® (avelumab)

w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bez-pieczy%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 28.10.2021 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Witjes 2021** Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Eur Urol.* 2020; S0302-2838(20)30230-X.