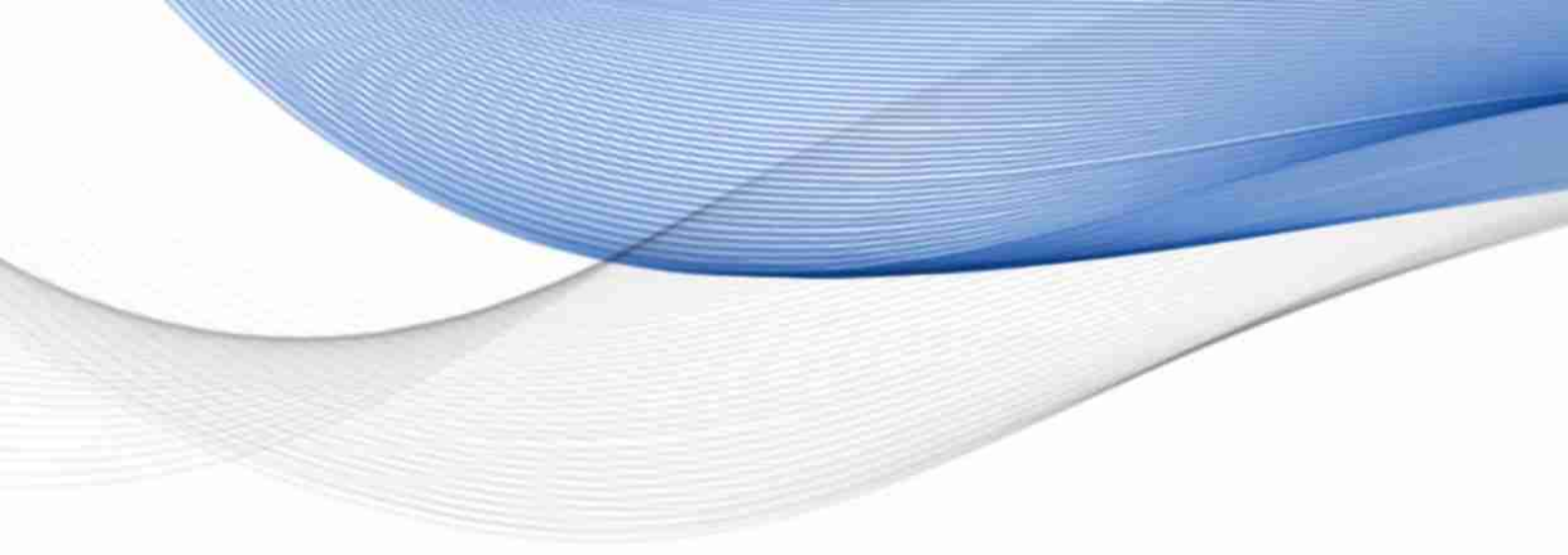




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza kliniczna

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	9
1 Cel analizy klinicznej.....	10
2 Analiza problemu decyzyjnego	11
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	11
2.1.1 Zapadalność i umieralność w Polsce	12
2.1.2 Chorobowość w Polsce	21
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	23
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	25
3.2 Źródła danych.....	26
3.3 Strategie wyszukiwania badań	26
3.4 Selekcja informacji	29
3.5 Ocena wiarygodności badań	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	32
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	32
4.1.1 Monteiro 2024	32
4.1.2 Di Civita 2024.....	33
4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych	34
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych	37
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	41
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	42
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	46
4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie	47
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	49
5 Ocena skuteczności	51
5.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe.....	55
5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)	55
5.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	57

5.2	Drugorzędowe punkty końcowe	62
5.2.1	Jakość życia	63
5.3	Eksploracyjne punkty końcowe	68
5.3.1	Odpowiedź na leczenie - ocena BICR	68
5.3.2	Odpowiedź na leczenie - ocena badacza	71
6	Ocena bezpieczeństwa	75
6.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	76
6.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie	77
6.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	78
6.3.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	78
6.3.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	79
6.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie	86
6.4.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie	86
6.4.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	86
6.5	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie 89	
6.6	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie 90	
6.7	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie	91
6.8	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie	92
7	Analiza efektywności praktycznej	93
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	94
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 94	
8.2	Europejska Agencja Leków	94
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	95
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	96
9	Ograniczenia	98
10	Dyskusja	101
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	107
12	Wnioski	112
13	Aneks	114
13.1	Strategia wyszukiwania badań dla terapii podtrzymującej awelumabem po chemioterapii 114	
13.2	Arkusze oceny wg skali Jadad	116
13.3	Arkusze oceny wg skali Cochrane	116
13.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	117
13.5	Spis badań włączonych	122
13.6	Spis badań wykluczonych	123
13.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	126

13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	129
Spis rysunków		131
Spis tabel		134
Bibliografia		138

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BICR	zaślepiiony, niezależny przegląd centralny (ang. <i>blinded independent central review</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CT	chemioterapia
ECOG PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHS	domena kwestionariusza EORTC QLQC-C30, dotycząca ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IRT	interaktywny system odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle-invasive bladder cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMIBC	rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej (ang. <i>non-muscle invasive bladder cancer</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej i Obwieszczenia Ministra Zdrowia jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano **gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem**.

Metodyka

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2. Skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego, oraz opracowań wtórnych.

Wyniki - dostępne dane

Do dnia 09 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (CheckMate 901) porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej.

Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne (Monteiro 2024, Di Civita 2024), w których analizowano wyniki badania CheckMate 901 (spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie). Wyniki opracowań wtórnych wskazują na **wyższą skuteczność terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do standardowej chemioterapii** w leczeniu pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Wyniki - analiza skuteczności

Analiza skuteczności na podstawie badania CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.) wykazała **wyższą skuteczność niwolumabu skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na cisplatynie**. Dodanie niwolumabu do cisplatyny i gemcytabiny związane było z:

- **istotnie statystycznie niższym o 22% ryzykiem zgonu** (HR=0,78 [95%: 0,63; 0,96], p=0,02) - obserwowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego z 18,9 mies. w grupie GC do 21,7 mies. w grupie NIVO-CT;

- istotnie statystycznie niższym o 28% i 30% ryzykiem progresji choroby w ocenie BICR i w ocenie badacza (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001 / HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05) - obserwowano wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby z 7,6 mies. w grupie GC do 7,9 mies. w grupie NIVO-CT;
- istotnie statystycznie większą częstością występowania obiektywnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR: 58% vs 43%; OR=1,79 [95%CI: 1,30; 2,47], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22], p=0,003; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 16]; CR: 22% vs 12%; OR=2,06 [95%CI: 1,33; 3,21], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,001; NNT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 7; 26]).

Analiza jakości życia nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie średniej zmiany ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz średniej zmiany EQ-VAS w porównaniu z wartościami wyjściowymi. **Ogólny stan zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 był stabilny w obu grupach, bez zmian o więcej niż 10 punktów w żadnym kierunku przez 16 tygodni. Po zakończeniu (w przypadku leczenia niwolumabem w monoterapii) obserwowana była korzyść w zakresie jakości życia i tendencja do poprawy podczas kolejnych wizyt.** Należy się więc spodziewać utrzymania dobrej jakości życia u pacjentów leczonych niwolumabem, co jest istotne z punktu widzenia pacjenta, jak i też klinicysty przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia.

Wyniki - analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badania CheckMate 901 wskazują na porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia łącznie w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz w grupie chorych otrzymujących chemioterapie cisplatyną i gemcytabiną.

Stosowanie niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną może powodować zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie czy zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Należy jednak zaznaczyć, że **otrzymany w badaniu klinicznym profil bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest zgodny z profilami bezpieczeństwa tych leków ustalonymi w poprzednich badaniach z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym (van der Maase 2000, Sharma 2017, Bajorin 2021).**

Wnioski

Wyniki badania CheckMate 901 włączonego do niniejszej analizy wskazują na **większą skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w bezpośrednim porównaniu z chemioterapią skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego w zakresie punktów końcowych analizowanych w badaniu.**

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu nowotworów złośliwych jest dostępny na rynku od lat. **Posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ). Jego profil bezpieczeństwa jest**

zatem dobrze rozpoznany i potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT, są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Warto zaznaczyć, że raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów** - w ciągu 16 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariuszem EQ-5D-5L (VAS). W ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią **obserwowano wręcz korzyść w zakresie jakości życia i tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt**, w szczególności po zakończeniu chemioterapii.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii zalecanej w najnowszych wytycznych europejskich (EAU MIBC 2024, ESMO 2024) oraz amerykańskich (NCCN 2024, NCI BC 2024)**. Biorąc pod uwagę złe rokowanie oraz obniżoną jakość życia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, zmiana sposobu leczenia w pierwszej linii, **przełoży się bezpośrednio na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów** (IO 2022). Refundacja immunoterapii w ramach wielu linii leczenia w obrębie danego typu nowotworu umożliwia elastyczność w podejmowaniu decyzji dotyczących sekwencji leczenia, dzięki czemu opieka nad pacjentem może być zoptymalizowana i kierowana oceną lekarza prowadzącego.

Słowa kluczowe

niwolumab, gemcytabina, cisplatyna, chemioterapia, rak urotelialny, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako komparator dla niwolumabu w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu wybrano gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w populacji chorych z rakiem urotelialnym wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT)
Komparator (C)	gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • jakość życia, • odpowiedź na leczenie. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

NIVO-CT - niwolumab + chemioterapia, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych oraz są drugim pod względem częstości występowania nowotworem urologicznym w krajach rozwiniętych (Siegel 2023). Rak pęcherza stanowi 90-95% wszystkich raków urotelialnych i jest najczęstszym nowotworem układu moczowego. Nowotwory górnych dróg moczowych występują rzadko i stanowią 5-10% wszystkich nowotworów układu moczowego z szacowaną roczną zapadalnością w krajach zachodnich na poziomie 2 przypadków na 100 000 mieszkańców (EAU UTUC 2024). Wskaźnik ten wzrósł w ciągu kilku ostatnich dekad, co jest następstwem lepszej wykrywalności (Soria 2017, Almås 2021). Raki wywodzące się z układu kielichowo-miedniczkowego występują ok. 2 razy częściej niż guzy moczowodów, a w 10-20% przypadków odnajduje się guzy wieloogniskowe

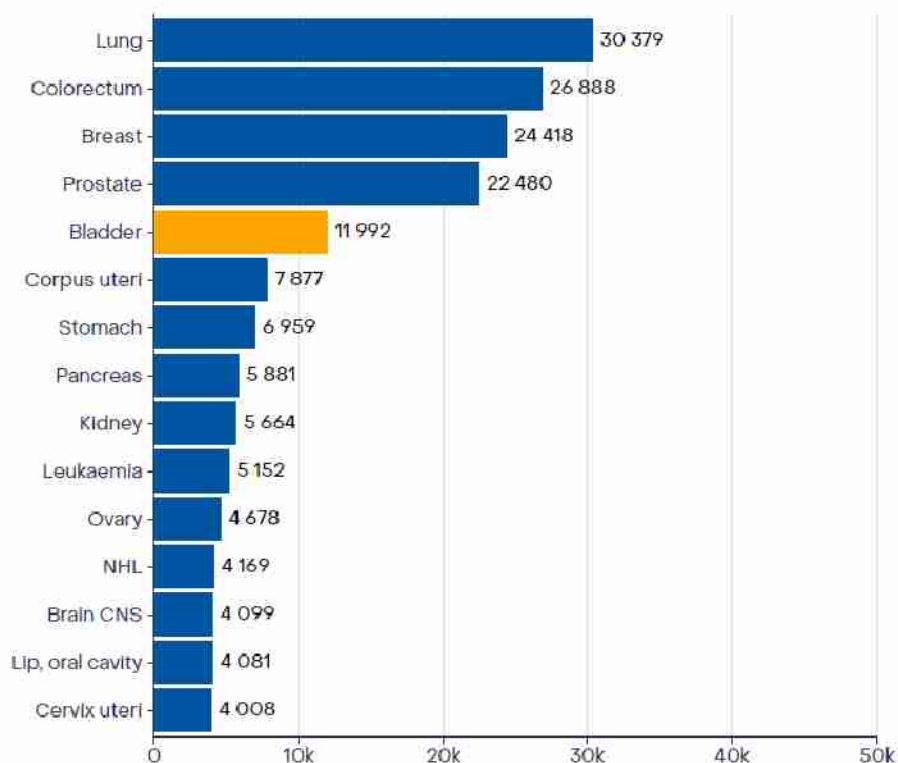
(Green 2013). W 11-36% przypadków z rakiem UKM współwystępuje rak *in situ* górnych dróg moczowych, a w 17% przypadków rak pęcherza moczowego (w tym zaobserwowano, że u 41% amerykańskich oraz u 4% chińskich mężczyzn odnotowano wcześniej RPM w wywiadzie) (Soria 2017, Cosentino 2013, Singla 2017). Po zastosowaniu leczenia nawrót raka pęcherza moczowego występuje w 22-47% przypadków raka urotelialnego układu moczowego w zależności od początkowego stopnia zaawansowania (Li 2010). Szczyt zachorowalności na raki urotelialne górnych dróg moczowych przypada na wiek 70-90 lat. Raki te ponadto dwa razy częściej występują u mężczyzn (Shariat 2011).

Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009).

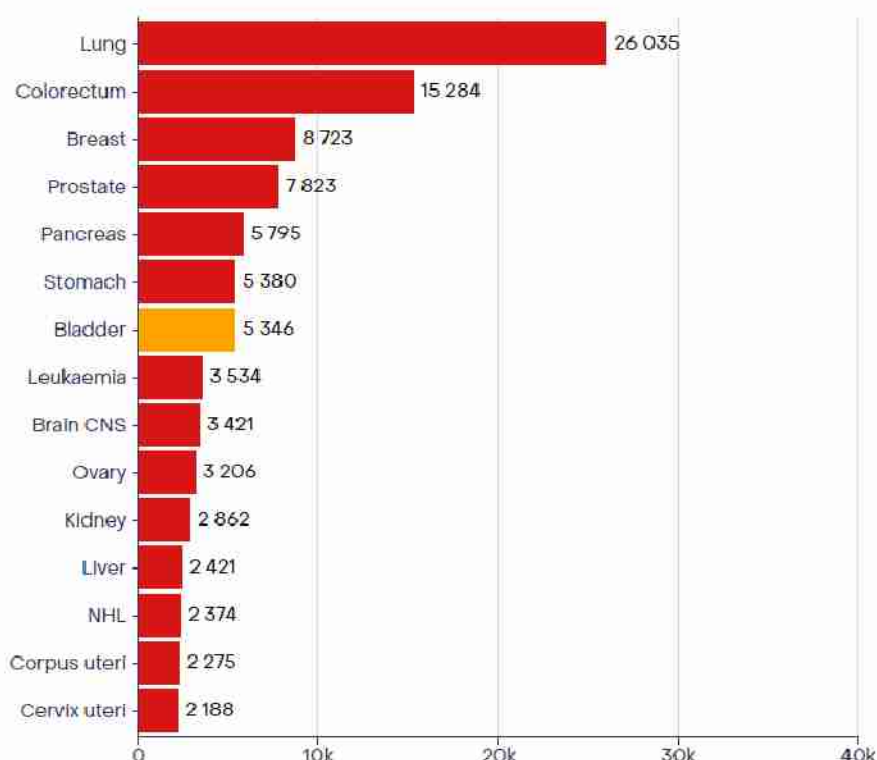
2.1.1 Zapadalność i umieralność w Polsce

W Polsce rak pęcherza moczowego był piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (12 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego) oraz siódmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu (5 tys. zarejestrowanych zgonów) - Rys. 1 i Rys. 2 (GCO 2022).

Rys. 1. Zachorowania na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).



Rys. 2. Zgony na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).



Według szacunkowych danych z GLOBOCAN w Polsce w 2022 r. odnotowano blisko 12 tys. zachorowań na raka pęcherza moczowego, co stanowiło 5,7% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory w Polsce. W 2022 r. w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego zarejestrowano ponad 5 tys. zgonów, co stanowiło 4,5% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów w Polsce.

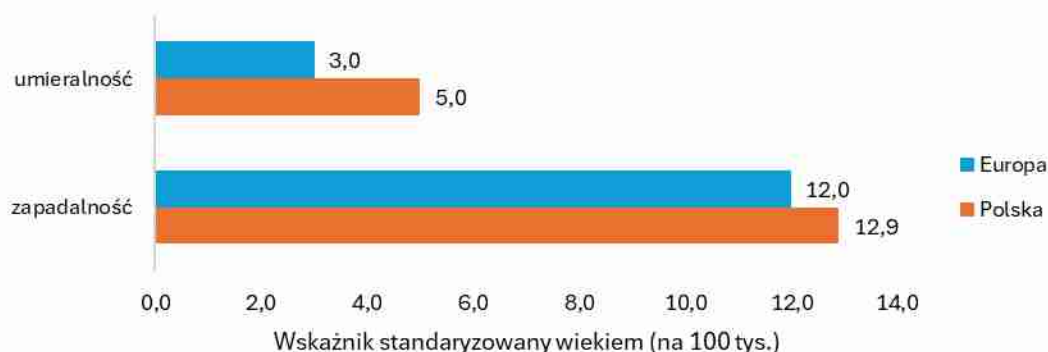
Tab. 2. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).

Płeć	Zapadalność		Umieralność	
	liczba	wsp./na 100 tys.*	liczba	wsp./na 100 tys.*
ogółem	11 922	12,9	5 346	5,0
mężczyźni	8 935	22,5	4 098	9,5
kobiety	3 057	5,8	1 248	1,9

* wskaźniki standaryzowane.

Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce są wyższe w porównaniu do wskaźników europejskich (GCO 2022) - Rys. 3.

Rys. 3. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).



Rak pęcherza w Polsce stanowi blisko 93% wszystkich raków przejściowonabłonkowych. Raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 7% raków urotelialnych (KRN Raporty).

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, zapadalność na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce stanowi ok. 4,3% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2022 r. wyniosła 7 458, w tym 1 970 nowych zachorowań u kobiet i 5 488 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,2% i 6,1% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 10,08 i 30,02, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 3,95 i 14,63 (KRN Raporty). Liczbę nowych zachorowań na nowotwory dróg moczowych w latach 1999-2022 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 3.

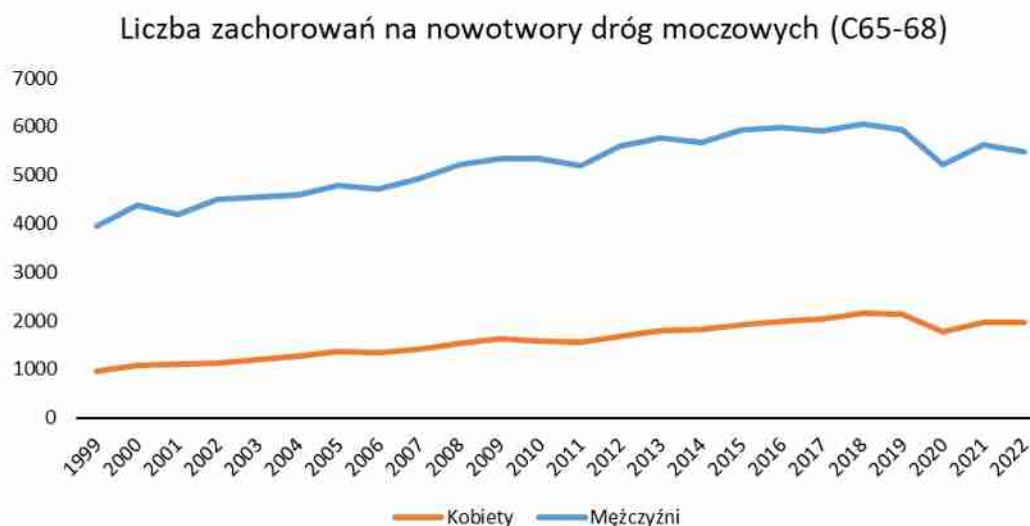
Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce to 4 180 zgonów w 2022 r. (4,3% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 1 039 zgonów kobiet i 3 141 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 2,3% i 6,1% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 5,32 i 17,18, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,69 i 7,78 (KRN Raporty). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu raka dróg moczowych w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

Tab. 3. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

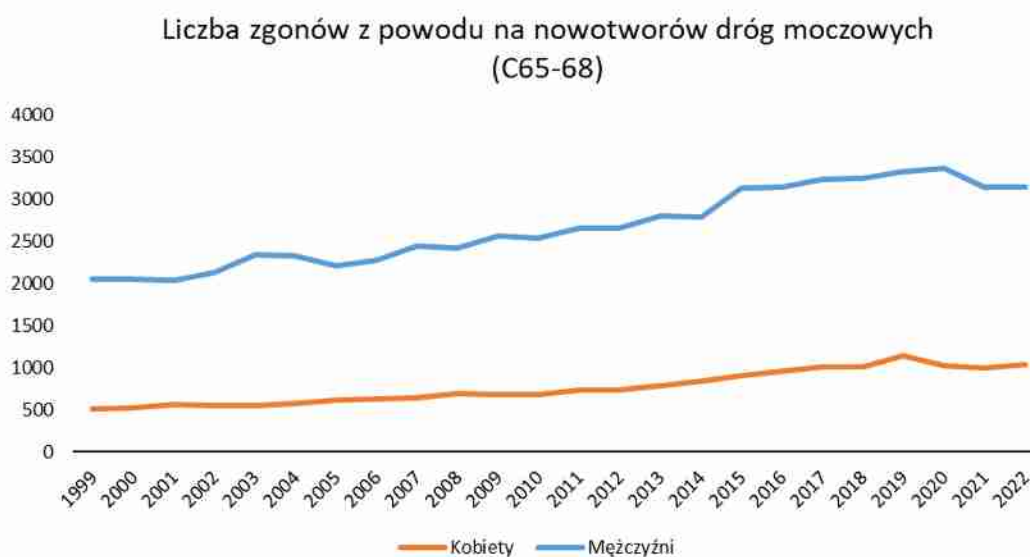
Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	4 919	2 558	2011	6 748	3 395
2000	5 469	2 573	2012	7 282	3 377
2001	5 286	2 593	2013	7 566	3 585
2002	5 624	2 667	2014	7 490	3 619
2003	5 763	2 890	2015	7 857	4 041
2004	5 871	2 889	2016	7 972	4 100

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
2005	6 157	2 827	2017	7 948	4 244
2006	6 040	2 893	2018	8 224	4 258
2007	6 338	3 087	2019	8 082	4 473
2008	6 768	3 117	2020	6 978	4 389
2009	6 977	3 244	2021	7 575	4 141
2010	6 916	3 226	2022	7 458	4 180

Rys. 4. Liczba zachorowań na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



Rys. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



W poniższych tabelach przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne nowotwory dróg moczowych w Polsce na przestrzeni lat 2014-2022.

Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 2014-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	162	0,87	0,52	0,12	53	0,28	0,16	0,06
2015	179	0,96	0,57	0,15	75	0,40	0,22	0,07
2016	177	0,95	0,54	0,15	81	0,44	0,23	0,09
2017	170	0,91	0,50	0,14	86	0,46	0,24	0,09
2018	211	1,14	0,62	0,16	84	0,45	0,24	0,08
2019	170	0,92	0,47	0,14	101	0,54	0,26	0,10
2020	168	0,91	0,47	0,13	87	0,47	0,23	0,07
2021	176	0,96	0,48	0,14	73	0,40	0,20	0,07
2022	192	1,05	0,55	0,14	68	0,37	0,18	0,06
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	82	0,44	0,26	0,07	31	0,17	0,09	0,03
2015	88	0,47	0,27	0,07	34	0,18	0,11	0,03
2016	91	0,44	0,23	0,07	53	0,29	0,14	0,06
2017	91	0,49	0,27	0,07	41	0,22	0,11	0,05
2018	99	0,53	0,28	0,08	47	0,25	0,12	0,05
2019	90	0,48	0,24	0,08	53	0,29	0,14	0,06
2020	103	0,56	0,28	0,09	44	0,24	0,11	0,05
2021	102	0,56	0,27	0,08	36	0,20	0,09	0,04
2022	109	0,60	0,28	0,09	41	0,22	0,10	0,04
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	5 400	29,00	16,76	5,15	2 662	14,29	7,84	3,15
2015	5 654	30,39	17,26	5,28	2 990	16,07	8,59	3,63

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2016	5 698	30,65	16,89	5,28	2 967	15,96	8,19	3,64
2017	5 638	30,33	16,47	5,04	3 056	16,44	8,23	3,67
2018	5 723	30,80	16,15	5,06	3 073	16,54	8,06	3,57
2019	5 657	30,46	15,63	4,89	3 131	16,86	7,97	3,53
2020	4 929	26,57	13,29	4,12	3 202	17,26	7,94	3,58
2021	5 314	28,94	14,34	4,54	2 978	16,22	7,48	3,37
2022	5 145	28,19	13,70	4,37	2 985	16,33	7,39	3,26
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*								
2014	19	0,10	0,06	0,01	35	0,19	0,11	0,03
2015	20	0,11	0,06	0,02	34	0,18	0,11	0,03
2016	22	0,12	0,07	0,02	42	0,23	0,13	0,04
2017	14	0,08	0,04	0,01	46	0,25	0,12	0,06
2018	26	0,14	0,08	0,02	41	0,22	0,11	0,05
2019	20	0,11	0,06	0,02	47	0,25	0,12	0,04
2020	13	0,07	0,04	0,01	35	0,19	0,09	0,03
2021	24	0,13	0,06	0,02	53	0,29	0,14	0,05
2022	33	0,18	0,09	0,02	47	0,26	0,12	0,05

*w tym cewki moczowej.

Tab. 5. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji kobiet w latach 2014-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	105	0,53	0,23	0,06	39	0,20	0,08	0,03
2015	13	0,62	0,29	0,07	47	0,24	0,09	0,03
2016	128	0,65	0,32	0,07	64	0,32	0,12	0,04
2017	118	0,59	0,26	0,07	55	0,28	0,12	0,03
2018	155	0,78	0,33	0,09	57	0,29	0,10	0,04
2019	150	0,76	0,32	0,08	67	0,34	0,12	0,04
2020	131	0,66	0,27	0,07	55	0,28	0,11	0,03
2021	126	0,64	0,25	0,07	43	0,22	0,07	0,03
2022	152	0,78	0,30	0,08	42	0,21	0,07	0,03
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	51	0,26	0,11	0,03	17	0,09	0,03	0,01
2015	54	0,27	0,13	0,03	24	0,12	0,04	0,02
2016	62	0,31	0,14	0,04	14	0,07	0,03	0,01
2017	57	0,29	0,11	0,04	29	0,15	0,04	0,02
2018	63	0,32	0,12	0,04	23	0,12	0,03	0,02
2019	74	0,37	0,15	0,04	36	0,18	0,06	0,02
2020	65	0,33	0,13	0,03	33	0,17	0,05	0,02
2021	67	0,34	0,13	0,04	35	0,18	0,07	0,02
2022	72	0,37	0,15	0,04	28	0,14	0,04	0,02
C67- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	1 661	8,36	3,89	0,97	761	3,83	1,45	0,53
2015	1 721	8,67	4,01	0,98	815	4,11	1,46	0,58

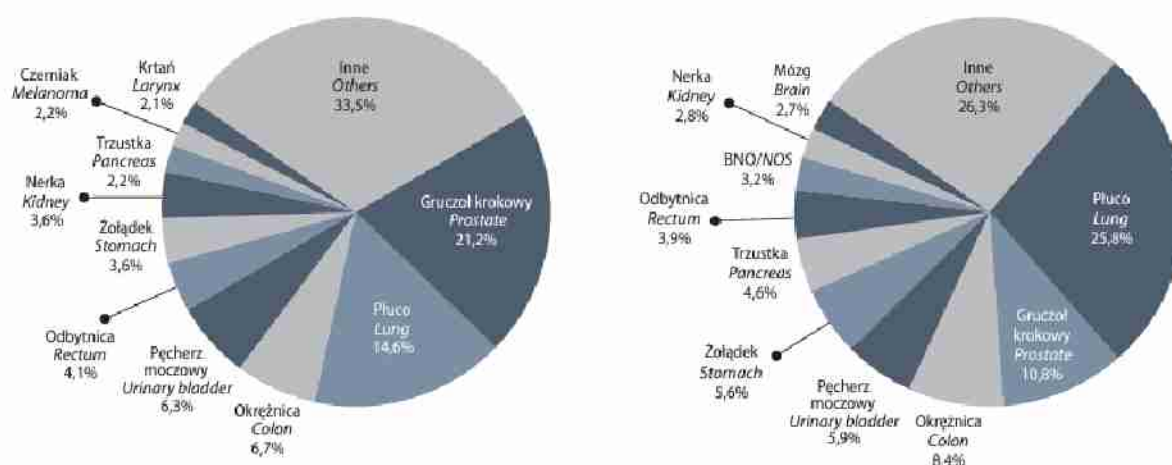
Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
2016	1 795	9,05	4,11	1,02	857	4,32	1,52	0,59
2017	1 841	9,28	4,04	1,04	899	4,53	1,51	0,62
2018	1 934	9,75	4,23	1,06	900	4,54	1,55	0,60
2019	1 905	9,61	4,05	1,04	1 017	5,13	1,76	0,65
2020	1 555	7,85	3,24	0,84	915	4,62	1,50	0,59
2021	1 744	8,89	3,58	0,95	889	4,53	1,47	0,57
2022	1 723	8,81	3,46	0,93	942	4,82	1,53	0,61
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*								
2014	10	0,05	0,02	0,01	21	0,11	0,04	0,01
2015	18	0,09	0,04	0,01	22	0,11	0,04	0,02
2016	9	0,05	0,02	0,01	22	0,11	0,04	0,02
2017	19	0,10	0,04	0,01	32	0,16	0,06	0,02
2018	13	0,07	0,02	0,01	33	0,17	0,06	0,02
2019	16	0,08	0,03	0,01	21	0,11	0,03	0,01
2020	14	0,07	0,03	0,01	18	0,09	0,03	0,01
2021	22	0,11	0,04	0,01	34	0,17	0,06	0,02
2022	23	0,12	0,04	0,01	27	0,14	0,05	0,02

*w tym cewki moczowej.

Rak pęcherza moczowego w latach 2019-2021 był czwartym najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (6,3%-6,6%) u mężczyzn w Polsce (Didkowska 2021, Wojciechowska 2022, Didkowska 2023). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (ESP 2013) dla nowotworu pęcherza moczowego w 2021 roku wynosił $35/10^5$. Jest to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 3% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku (Didkowska 2023).

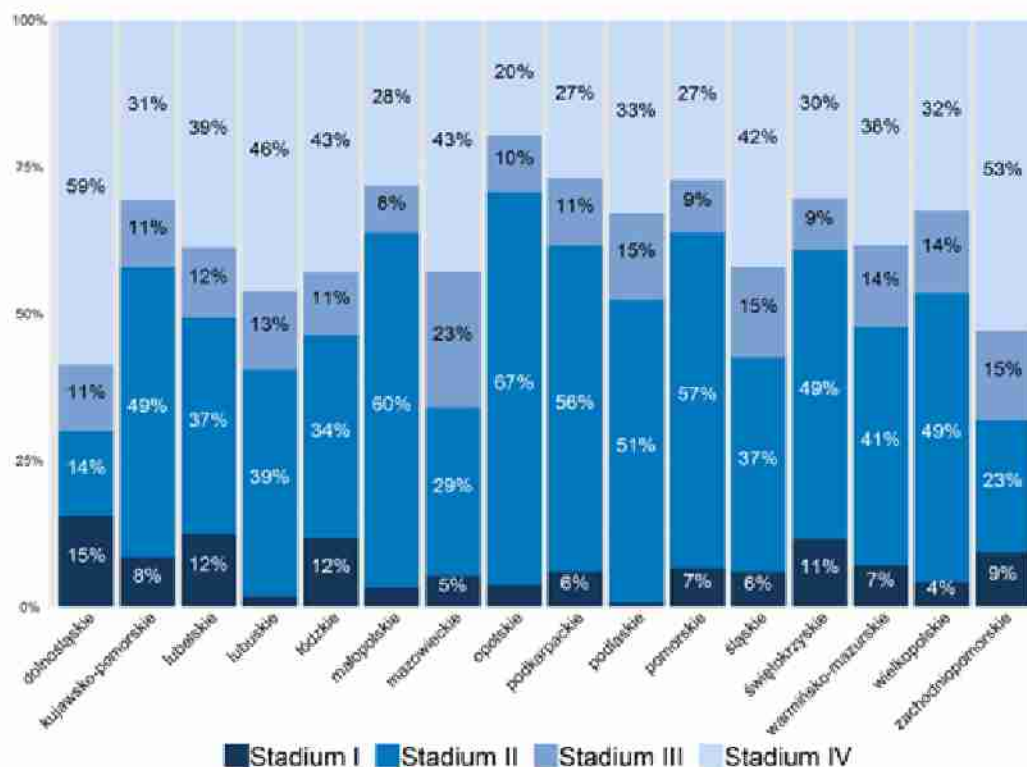
Rak pęcherza moczowego w latach 2019-2021 stanowił również czwartą (5,8%-5,9%) najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn w Polsce (Didkowska 2021, Wojciechowska 2022, Didkowska 2023). Standaryzowany współczynnik umieralności dla mężczyzn w Polsce wynosił $23/10^5$ (Didkowska 2023).

Rys. 6. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023).



Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia) rak pęcherza moczowego najczęściej diagnozowany jest w II lub IV stadium zaawansowania choroby (II stadium: od 14% w województwie dolnośląskim do 67% w województwie opolskim; IV stadium: od 20% w województwie opolskim do 59% w województwie dolnośląskim) (MPZ 2015). Strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu pęcherza moczowego według województw przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 7. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu pęcherza wg województw w Polsce w 2012 r. (MPZ 2015).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie bazy KRN, NFZ.

2.1.2 Chorobowość w Polsce

Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwych w Polsce¹. Według danych z bazy GLOBOCAN (baza przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem) w 2022 r. pięcioletnia chorobowość na raka pęcherza moczowego w Polsce wyniosła 40 tys., co stanowiło 6,5% ogólnej liczby chorych na nowotwory. W poniższej tabeli przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce.

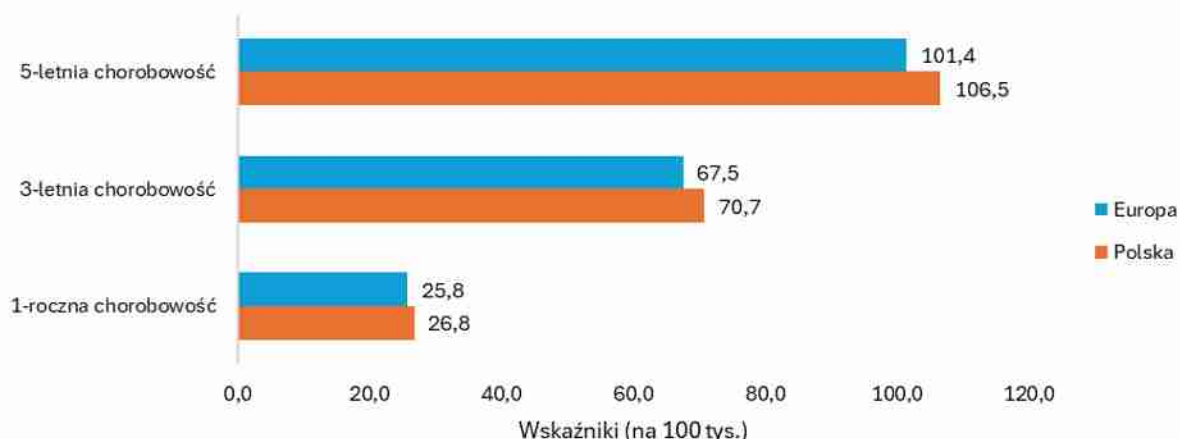
Tab. 6. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).

Populacja	1-roczna chorobowość	3-letnia chorobowość	5-letnia chorobowość
ogółem	10 125	26 678	40 208
mężczyźni	7 626	20 143	30 343
kobiety	2 499	6 535	9 865

Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce są wyższe niż wskaźniki europejskie (GCO 2022) - Rys. 8.

¹ biorąc pod uwagę 5-letnią chorobowość

Rys. 8. Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).



W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawiono chorobowość 5-letnią i 10-letnią skumulowaną dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) oraz osobno dla poszczególnych nowotworów. - Tab. 7. Liczba osób żyjących z rozpoznaniem rakiem dróg moczowych rozpoznanych w ciągu poprzedzających 5 lat (2017-2021) wyniosła w Polsce 25 580. Liczba osób żyjących z rozpoznaniem rakiem dróg moczowych rozpoznanych w ciągu poprzedzających 5 lat (2012-2021) wyniosła w Polsce 41 313.

Tab. 7. Chorobowość 5-letniej i 10-letniej dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty).

Populacja	5-letnia chorobowość	10-letnia chorobowość
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej		
ogółem	905	1 372
mężczyźni	504	764
kobiety	401	608
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu		
ogółem	517	764
mężczyźni	306	446
kobiety	211	318
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego		
ogółem	24 084	37 059
mężczyźni	17 939	28 874
kobiety	6 145	10 185
C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych*		
ogółem		
mężczyźni	36	60
kobiety	38	58
C65-C68 łącznie		
ogółem	25 580	41 313

Populacja	5-letnia chorobowość	10-letnia chorobowość
mężczyźni	18 785	30 144
kobiety	6 795	11 169

*w tym cewki moczowej.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

W Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniach: C65 (rak miedniczki nerkowej), C66 (rak moczowodu), C67 (rak pęcherza moczowego), C68 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan (bez C65, C66 i C68);
- karboplatyna;
- metotreksat (bez C65 i C68);
- paklitaksel (bez C65, C66 i C68);
- winkrystyna;
- winorelbina;
- temozolomid.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu raka urotelialnego finansowany jest ze środków publicznych w Polsce awelumab, niwolumab i enfortumab wedotyny (program lekowy B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu, raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz wybranych komparatorów w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. W pierwszej kolejności włączono badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, w którym analizowaną interwencję porównywano bezpośrednio z wybranymi komparatorami (badania *head-to-head*). W przypadku braku takich badań, założono **rozszerzenie kryteriów kwalifikacji** i za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania w szerszej populacji (tak, aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej) oraz badania ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii²;

Interwencja:

- niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL);

Komparatory:

- gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) ± terapia podtrzymująca awelumabem³;

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie,

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia,

² tj. chorzy, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

³ u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po zastosowaniu chemioterapii opartej na cisplatynie.

- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym,

Rodzaj badań:

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

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w zdefiniowanej powyżej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w zdefiniowanej powyżej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabem,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska;
- badania, w których liczebność populacji chorych leczonych niwolumabem była mniejsza niż 50;
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla niwolumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 09 grudnia 2024 r.) w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10, Tab. 11 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną wprowadzono ograniczenia dotyczące choroby. Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego rodzaju komparatora.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną i terapią podtrzymującą awelumabem. W związku z tym przeprowadzono dodatkowo przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych dla komparatora, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną oraz wybranego komparatora przedstawiono w aneksie 13.1.

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	22 380
#2	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	25 102
#3	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 134
#4	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 112
#5	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 666
#6	transitional cell carcinoma [tw]	9 095
#7	transitional cell carcinomas [tw]	1 338
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 665
#9	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 152 994
#10	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	73 321
#11	#9 AND #10	44 778
#12	#8 OR #11	44 778
#13	nivolumab [tw]	11 429
#14	nivolumab [nm]	6 023
#15	opdivo [tw]	121
#16	#13 OR #14 OR #15	11 439
#17	cisplatin [nm]	60 730
#18	cisplatin [tw]	92 543
#19	#17 OR #18	92 543
#20	gemcitabine [nm]	13 361
#21	gemcitabine [tw]	22 543
#22	#20 OR #21	22 543
#23	#16 AND #19 AND #22	69
#24	#12 AND #23	28

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'carcinoma, transitional cell'/exp	42 075
#2	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	12 036
#3	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 256
#4	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 736
#5	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 767
#6	'transitional cell carcinoma':ab,ti	11 124
#7	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 509
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	45 027
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 907 519
#10	urotheli* OR transitional	112 542
#11	#9 AND #10	70 139
#12	#8 OR #11	70 139
#13	'nivolumab'/exp	45 317
#14	'nivolumab'	46 908
#15	'opdivo'	1 096
#16	#13 OR #14 OR #15	46 923
#17	'cisplatin'/exp	232 981
#18	'cisplatin'	244 015
#19	#17 OR #18	244 015
#20	'gemcitabine'/exp	79 237
#21	'gemcitabine'	82 156
#22	#20 OR #21	82 156
#23	#16 AND #19 AND #22	2 102
#24	#12 AND #23	405

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	890
#2	carcinoma AND transitional cell	1 832
#3	carcinomas AND transitional cell	55
#4	cell carcinoma AND transitional	1 832
#5	cell carcinomas AND transitional	55
#6	transitional cell carcinoma	1 832
#7	transitional cell carcinomas	55
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 837

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.2, 13.3, 13.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

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

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365 i w programie RevMan. Wykresy *forest plot* przedstawione w niniejszej analizie wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 11 publikacji, z których 9 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do przeglądu włączono 2 opracowania wtórne: Monteiro 2024 i Di Civita 2024.

Listę opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

4.1.1 Monteiro 2024

Celem badania **Monteiro 2024** było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA) w celu oceny potencjalnych korzyści z immunoterapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego (ang. *metastatic urothelial carcinoma*, mUC) oraz określenia optymalnych opcji terapeutycznych dla pacjenta. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach PubMed Central i EMBASE z datą odcięcia od 1 stycznia 2019 r. do 20 stycznia 2024 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w celu zidentyfikowania abstraktów prezentowanych na corocznych spotkaniach Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) oraz sympozjum *ASCO Genitourinary Cancers* w tych samych ramach czasowych. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań przeprowadzono ręczne przeszukiwanie referencji wybranych badań.

Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych fazy III w języku angielskim oceniających stosowanie immunoterapii skojarzonej w porównaniu

z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego. Randomizowane, kontrolowane badania III fazy oceniające stosowanie inhibitorów punktu kontrolnego jako strategii leczenia podtrzymującego po chemioterapii na bazie platyny w leczeniu systemowym pierwszego linii mUC, opisy przypadków i recenzje zostały wykluczone.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań spełniających uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia, w tym badanie CheckMate 901, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone do niniejszej analizy klinicznej. Autorzy badania wskazują, że badanie JAVELIN Bladder 100 oceniające stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji po chemioterapii opartej na związkach platyny w pierwszej linii mUC, nie zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym i metaanalizie ze względu na unikalny projekt badania, różniący się od innych badań. W badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie.

Wyniki badania CheckMate 901 przedstawiono w publikacji Monteiro 2024 są spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5, zgodnie z którymi **stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną** związane było z **istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego** w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96], p=0,02) oraz **istotnie statystycznie niższym o 18% ryzykiem progresji choroby** (HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88], p=0,001). Autorzy badania Monteiro 2024 wskazują, że **terapia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest skuteczną strategią** leczenia pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego.

4.1.2 Di Civita 2024

Celem badania Di Civita 2024 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy na podstawie indywidualnych danych pacjentów (ang. *individual patient data*, IPD) z badań klinicznych III fazy porównujących terapie oparte na inhibitorach punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) (w połączeniu z chemioterapią opartą na platynach lub enfortumabem wedotyny) i standard opieki (ang. *the standard of care*, SoC) jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Przegląd systematyczny literatury przeprowadzono w bazach MEDLINE i CENTRAL w grudniu 2023 r.

Poszukiwano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych fazy III w języku angielskim oceniających stosowanie immunoterapii (ICI) w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (zarówno górnych, jak i dolnych dróg moczowych). Badanie wczesnej fazy i badania nierandomizowane zostały wykluczone.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań spełniających uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia, w tym badanie CheckMate 901, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone do niniejszej analizy klinicznej. W badaniu przedstawiono wyniki dla immunoterapii w porównaniu ze standardem opieki, tj. chemioterapia opartą na platynach na podstawie wszystkich włączonych badań (jedno ramie kontrolne). W analizach wykorzystano dane IPD na podstawie rekonstrukcji danych

z krzywych Kaplana-Meiera, co stanowiło duże ograniczenie analizy przeprowadzonej w badaniu.

Dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (ramię interwencyjne z badania CheckMate 901) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do chemioterapii opartej na platynach (łącznie ramię kontrolne na podstawie włączonych badań, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) (OS: HR=0,68 [95%CI: 0,58; 0,81], $p<0,001$; PFS: HR=0,73 [95%CI: 0,62; 0,85], $p<0,001$).

4.1.3 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do przeglądu charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2. Głównymi powodami takiej oceny były: brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia tego wykluczenia (domena krytyczna wg skali AMSTAR 2), a także brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Dodatkowo w badaniu Di Civita 2024 selekcja badań nie została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Monteiro 2024	Di Civita 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	nie
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	nie

Ocena jakości badań wtórnych	Monteiro 2024	Di Civita 2024
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	niska	krytycznie niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono poniżej (Rys. 10).

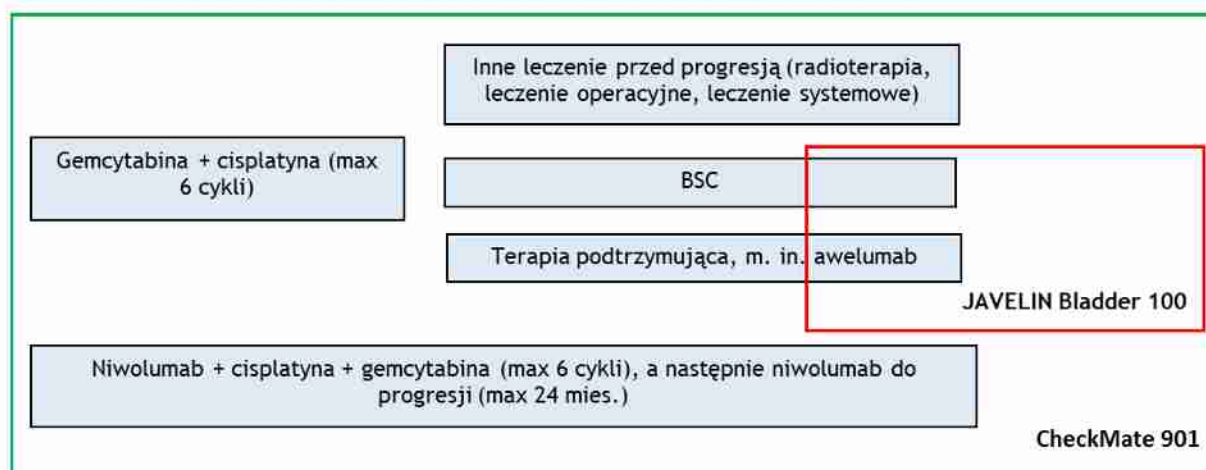
W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, do 09 grudnia 2024 r. odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio analizowaną interwencję z chemioterapią cisplatyną i gemcytabiną u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - badanie CheckMate 901, które włączono do

niniejszego przeglądu. W badaniu CheckMate 901 jedynie niewielka część pacjentów w ramieniu komparatora (GC) otrzymała terapię podtrzymującą inhibitorami punktów kontrolnych, w tym awelumabem (9%), przed progresją choroby.

W związku z powyższym, w celu zidentyfikowania badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną, a następnie terapii podtrzymującej awelumabem, przeprowadzono przegląd systematyczny korzystając z uprzednio zaprojektowanych strategii wyszukiwania (patrz rozdz. 13.1). Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) (badanie JAVELIN Bladder 100).

Nie jest jednak możliwe przeprowadzenie porównania między badaniami ze względu na różnice w populacjach i projekcie badań. W badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie - efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem (leczenie sekwencyjne). Z kolei w badaniu CheckMate 901 niwolumab stosowany jest równorzędnie z chemioterapią - w obu ramionach, zarówno interwencji, jak i komparatora, wyniki skuteczności uwzględniają stosowanie chemioterapii, tj. gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną. Różnice w schematach obu badań przedstawiono poniżej (Rys. 9).

Rys. 9. Różnica w schematach badań CheckMate 901 i JAVELIN Bladder 100.



BSC - najlepsza terapia wspomagająca.

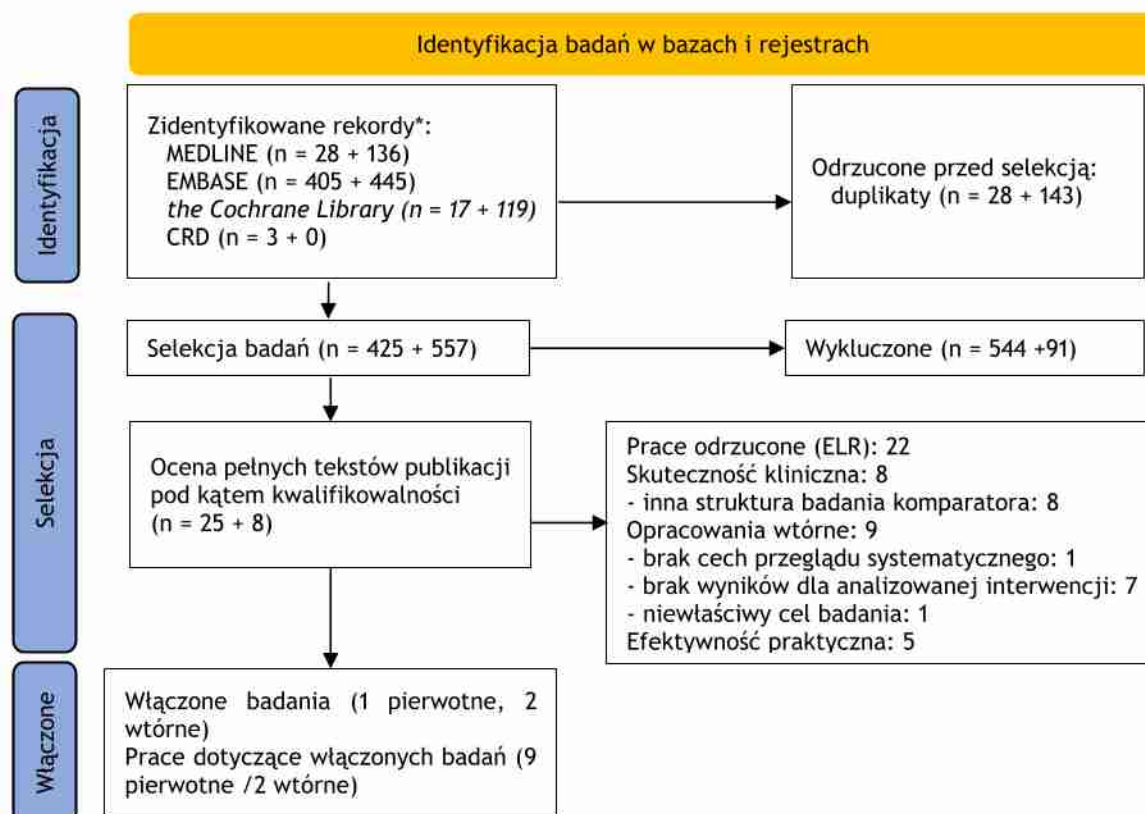
Ostatecznie, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano badanie CheckMate 901 (1 publikacja pełnotekstowa oraz 8 abstraktów).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).



*przedstawiono wyniki dla dwóch oddzielnych przeglądów systematycznych baz danych (dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną + dla terapii podtrzymującej awelumabem).

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano bezpośrednio stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) (badanie CheckMate 901).

Badanie **CheckMate 901** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych z wcześniej nieleczonym⁴, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Szczegółową charakterystykę chorych w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Badanie CheckMate 901 składa się z dwóch części. W pierwszej części (analizowanej w niniejszym raporcie i opisywanej skrótowo w dalszej części analizy jako badanie CheckMate 901⁵) pacjentów przydzielono do otrzymywania niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną lub gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną. W drugiej części (w toku) pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapię opartą na platynie (gemcytabina w połączeniu

⁴ chorzy, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

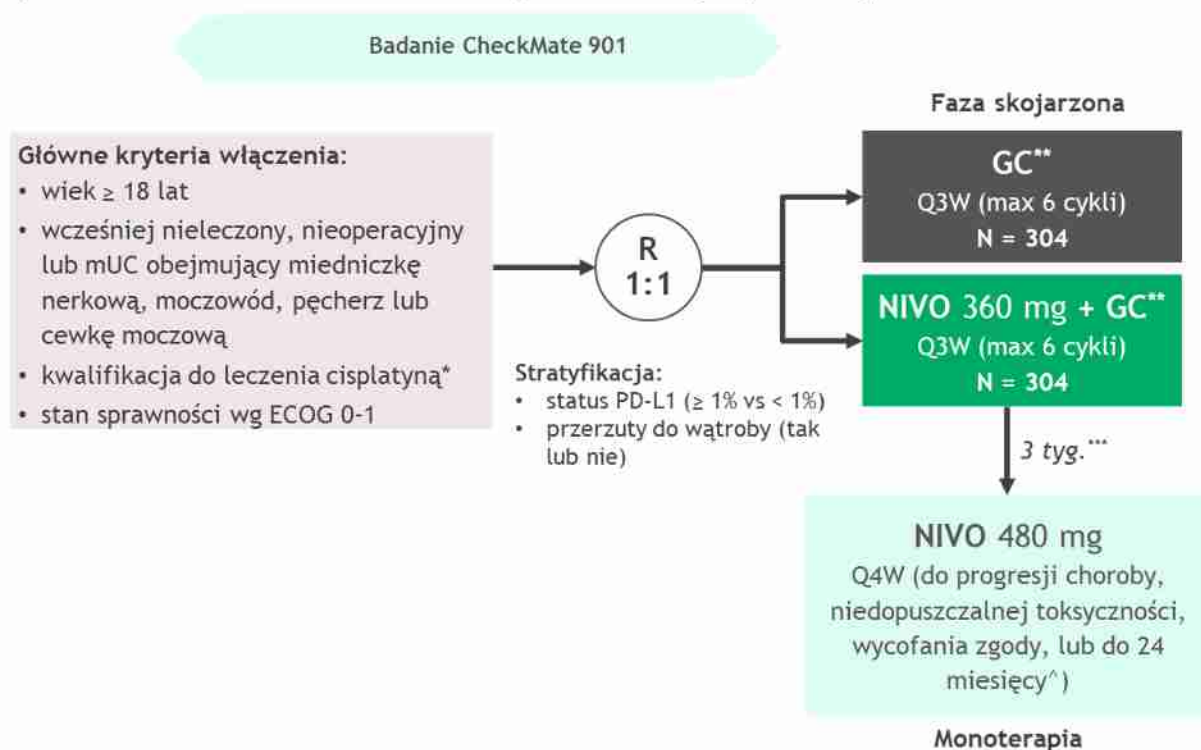
⁵ na podstawie głównej publikacji van der Heijden 2023.

z cisplatyną lub karboplatyną). Każda część badania miała osobną moc statystyczną. Szczegółowy opis badania (z podziałem na obie części) został przedstawiony w protokole do badania.

Pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną randomizowano w stosunku 1:1:1:1 do dwóch części badania (po dwa ramiona w każdej części badania) i stratyfikowano w zależności od ekspresji ligandu programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*, PD-L1) w nowotworze oraz obecności przerzutów w wątrobie lub ich braku. W analizowanej części badania CM 901 pacjentów przydzielono do jednej z dwóch grup:

- niwolumab (w dawce 360 mg) podawany dożylnie w skojarzeniu z gemcytabiną (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyną (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli, a następnie (3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej) niwolumab (w dawce 480 mg) co 4 tygodnie do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, wycofania zgody lub maksymalnie do 2 lat;
- gemcytabina (1 000 mg/m² powierzchni ciała) z cisplatyną (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli.

Rys. 11. Schemat badania CheckMate 901 (w zakresie części pierwszej).



Q3W - co 3 tygodnie; *kwalifikacja do cisplatyny została określona w populacji badanej na podstawie współczynnika GFR ≥ 60 ml/min (szczegółowy opis w rozdz. 4.2.3 i w protokole do badania); **pacjenci, którzy przerwali leczenie samą cisplatyną, mogli przejść na leczenie gemcytabiną z karboplatyną na pozostałą część cykli (w sumie do sześciu cykli); ***monoterapię NIVO należy rozpocząć 3 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki terapii skojarzonej NIVO+CT; ^Odpowiada maksymalnie 24 miesiącom od pierwszej dawki NIVO podanej w ramach terapii skojarzonej NIVO+CT.

Niedozwolone było zmniejszanie wcześniej określonych dawek niwolumabu. Zgodnie z protokołem badania dopuszczono zmniejszenie dawek gemcytabiny i cisplatyny. Dopuszczono opóźnienia w podaniu zarówno niwolumabu, jak i gemcytabiny z cisplatyną.

Pacjenci, którzy przerwali leczenie samą cisplatyną, mogli przejść na leczenie gemcytabiną w połączeniu z karboplatiną na pozostałą część cykli, łącznie do sześciu cykli.

Do analizowanej części badania włączono 608 chorych, w tym 304 chorych w grupie NIVO-CT i 304 chorych w grupie chemioterapii (288 otrzymało leczenie GC). Co najmniej jedną dawkę karboplatyny zamiast cisplatyny otrzymało 49/304 (16,1%) pacjentów w grupie leczonej NIVO-CT i 43/288 (14,9%) pacjentów leczonych chemioterapią (GC).

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 33,4 miesiąca (zakres: 7,4; 62,4 mies.).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) oraz w subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. *all treated population*, ATP).

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
CheckMate 901	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby (<i>open-label</i>)	równoległe	135 ośrodków w 30 krajach*	608 chorych	mediana: 33,6 mies. [zakres: 7,4; 62,4]	dorośli chorzy (≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym (obejmującym miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz lub cewkę moczową)	- NIVO-CT**, N=304; - GC***, N=304

NIVO-CT - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; *Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Japonia, Republika Korei, Meksyk, Holandia, Norwegia, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Stany Zjednoczone; **niwolumab (w dawce 360 mg) podawany dożylnie w skojarzeniu z gemcytabiną (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyną (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli, a następnie (3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej) niwolumab (w dawce 480 mg) co 4 tygodnie do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, wycofania zgody lub maksymalnie do 2 lat; *** gemcytabina (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyna (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli.

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CheckMate 901	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez Bristol Myers Squibb we współpracy z Ono Pharmaceutical.	Skuteczność: tak Bezpieczeństwo: nie*	H: <i>superiority</i>	tak

*ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie (ATP).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku zaślepienia badań.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletności wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznane i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów”, ze względu na otwarty charakter badania. Należy jednak zauważyć, ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Ponadto, punkty końcowe (ocena progresji i odpowiedzi na leczenie) oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego [ang. *blinded independent central review*, BICR]) w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria (RECIST 1.1).

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia Tab. 15. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
CheckMate 901*	2*	0**	1	3	IIA

*randomizacja centralna, stratyfikowana z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *Interactive Response Technology*, IRT); **badanie otwarte.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	CheckMate 901	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.

Badanie	CheckMate 901	Komentarz
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty końcowe oceniane w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niski	Opisano wyniki dla wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zgłoszonych w badaniu^.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

*ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; **ocena progresji i odpowiedzi na leczenie wg kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) wersja 1.1; ^w badaniu analizowano również eksploracyjne punkty końcowe, których nie wszystkie wyniki zostały przedstawiono w publikacji i opublikowanych abstraktach.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 901	- wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny lub z przerzutami rak urotelialny* obejmujący miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową; - chorobę mierzalną za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną**, tj. pacjenci z odpowiednią czynnością nerek: $GFR \geq 60$ ml/min (oceniany na podstawie pomiaru bezpośredniego, tj. klirensu kreatyniny, lub, jeśli nie dostępne, poprzez obliczenia przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta); - wykonanie biopsji guza z pierwotnego umiejscowienia lub przerzutu; - odpowiednia czynność hematologiczna i czynność wątroby 14 dni przed randomizacją; - stan sprawności wg ECOG 0-1***; - podpisana pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu (uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych, biopsji guza oraz innych wymagań dotyczących udziału w badaniu^); - ujemny wynik testu ciążowe z surowicy lub z moczu u kobiet w wieku rozrodczym w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia; - kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie metod antykoncepcji na czas trwania leczenia oraz przez 5 okresów półtrwania badanego leku/chemioterapii plus 30 dni (czas trwania cyklu owulacyjnego) przez łącznie 5 miesięcy (badany lek)/30 dni (chemioterapia) od zakończenia leczenia;	- stosowanie wcześniej chemioterapii systemowej w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Dozwolone było wcześniejsze leczenie dopęcherzowe, jeśli zostało zakończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Dozwolona była wcześniejsza terapia neoadjuwantowa, radioterapia lub uzupełniająca chemioterapia oparta na platynie w przypadku nawrotu po co najmniej 12 miesiącach po zakończeniu terapii. - wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub dowolne inne przeciwciało lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki punktów kontrolnych; - choroba kwalifikująca się do leczenia miejscowego w celu wyleczenia; - aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych; - aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna; - wcześniejszy nowotwór aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów miejscowo wyleczalnych, które zostały pozornie wyleczone, takie jak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, rak prostaty z potwierdzonymi niewykrywalnymi antygenami specyficznymi dla prostaty (PSA) lub rak <i>in situ</i> prostaty, szyjki macicy lub piersi; - otrzymanie żywej/atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed leczeniem; - poważne lub niekontrolowane zaburzenie zdrowotne, które w opinii badacza może zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku, upośledzać zdolność uczestnika do otrzymania terapii wg protokołu lub ingerować w interpretację wyników badań; - schorzenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg na dobę odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	mężczyźni aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym muszą zgodzić się na przestrzeganie metod antykoncepcji na czas trwania leczenia plus 5 okresów półtrwania badanego leczenia/chemioterapii plus 90 dni (czas regeneracji nasienia) przez łącznie 7 miesięcy (badany lek)/90 dni (chemioterapia) od zakończenia leczenia;	- niekontrolowana niewydolność nadnerczy; - niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV; - znana historia dodatniego wyniku testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS); - niekontrolowana choroba współistniejąca, w tym m. in. trwająca lub aktywna infekcja, niestabilna dławica piersiowa lub choroba psychiczna/sytuacje społeczne, które ograniczają przestrzeganie protokołu; - pacjenci, u których w przeszłości występowało ostre zapalenie uchyłków, ropień wewnątrzbrzusny, niedrożność przewodu pokarmowego i rak jamy brzusznej, które są znanymi czynnikami ryzyka perforacji jelita grubego; - pacjenci cierpiący na śródmiąższową chorobę płuc, która jest objawowa lub może zakłócać wykrywanie lub leczenie podejrzeń toksyczności płucnej związanej z lekiem; - wystąpienie w przeszłości alergii lub nadwrażliwości na badane składniki leku; - karmienie piersią

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; *dopuszczono pacjentów z innymi wariantami histologicznymi (<50%) - typ przejściowokomórkowy musi być dominującym wariantem histologicznym; **kwalifikacja do leczenia cisplatyną dotyczyła jedynie analizowanej części badania CheckMate 901 (w drugiej części badania włączono również pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; ***w 5-stopniowej skali, gdzie wyższe liczby oznaczają większą niepełnosprawność; ^demencja, zmieniony stan psychiczny lub jakikolwiek stan psychiczny, który uniemożliwiałby zrozumienia lub wyrażenia świadomej zgody lub wypełnienia kwestionariusza jakości życia stanowi kryterium wykluczenia z badania.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu CheckMate 901 stanowili dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym. Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym, wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) – szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rodz. 4.2.3.

Badanie CheckMate 901 składa się z dwóch części. W pierwszej części (analizowanej w niniejszym raporcie) pacjentów przydzielono do otrzymywania niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (NIVO-CT) lub gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC). Ostatecznie w ramach tej części do badania włączono 304 chorych w grupie NIVO-CT oraz 304 chorych w grupie GC.

Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 65 lat, a większość (77%) stanowili mężczyźni. Większość populacji w obu grupach stanowili chorzy rasy białej (NIVO-CT vs GC: 69% vs 74%). W obu grupach rak urotelialny w momencie wstępnej diagnozy zlokalizowany był w większości przypadków w obrębie pęcherza moczowego (77% w grupie NIVO-CT i 72% w grupie GC). Zdecydowana większość pacjentów zakwalifikowała się do badania ze względu na obecność przerzutów (NIVO-CT vs GC: 86% vs 89%).

Proces randomizacji w badaniu CheckMate901 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej analizowanej części włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Charakterystyka pacjentów w badaniu CheckMate 901.

Charakterystyka	NIVO-CT (N=304)	GC (N=304)
Wiek, lata		
mediana (zakres)	65 (32; 86)	65 (35; 85)
<65 lat, n (%)	150 (49)	148 (49)
≥65 lat, n (%)	154 (51)	156 (51)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	236 (78)	234 (77)
Kobiety	68 (22)	70 (23)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)		
biała	211 (69)	225 (74)
azjatycka	75 (25)	63 (21)
amerykańscy Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (<1)	1 (<1)
czarna	0 (0)	2 (1)
inna	17 (6)	13 (4)
Region geograficzny, n (%)		
Stany Zjednoczone	19 (6)	21 (7)
Europa	134 (44)	142 (47)
Azja	72 (24)	61 (20)
inny	79 (26)	80 (26)

Charakterystyka	NIVO-CT (N=304)	GC (N=304)
ECOG, n (%)		
0	162 (53)	162 (53)
1	140 (46)	142 (47)
>1	2 (1)	0 (0)
Lokalizacja guza w momencie diagnozy, n (%)		
pęcherz moczowy	235 (77)	219 (72)
miedniczka nerkowa	33 (11)	44 (15)
inna	36 (12)	41 (14)
Czas od początkowej diagnozy, lata		
mediana (zakres)	0,51 (0; 27,8)	0,36 (0; 23,9)
<1 rok	179 (59)	199 (66)
≥1 rok	125 (41)	105 (34)
Wariant histologiczny, n (%)		
żaden	150 (49)	142 (47)
gruczolakorak	53 (17)	50 (16)
rak kolczystokomórkowy	20 (7)	23 (8)
Mikropapilarny (mikrobrodawczakowaty)	17 (6)	16 (5)
inny	62 (20)	71 (23)
nie zgłoszono	2 (1)	2 (1)
Stadium choroby, n (%)		
z przerzutami	261 (86)	269 (88)
miejscowo nieoperacyjny lub bez przerzutów	41 (13)	33 (11)
nie zgłoszono	2 (1)	2 (1)
Ekspresja PD-L1, n (%)		
≥1%	111 (37)	110 (36)
<1%	193 (63)	194 (64)
Przerzuty do wątroby, n (%)		
tak	64 (21)	64 (21)
nie	240 (79)	240 (79)

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe [^]
CheckMate 901	przeżycie całkowite (OS),	przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z PD-L1≥1%*,	obiektywna odpowiedź na leczenie,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe^
	przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z PD-L1$\geq$1%*, - jakość życia wg kwestionariusza <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> (EORTC QLQ-C30)	- bezpieczeństwo, - jakość życia wg EORTC QLQ-C30 w różnych skalach

*status PD-L1 definiowano na podstawie odsetka dodatniego zabarwienia błony komórkowej nowotworu (minimum 100 komórek nowotworowych), który można było ocenić za pomocą testu immunohistochemicznego na obecność PD-L1 (test immunohistochemiczny IHC 28-8 pharmDx [Dako]);
^eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego;

4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie

W badaniu CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.) w momencie analizy, 23/304 (7,6%) pacjentów w grupie NIVO-CT kontowało leczenie, natomiast w grupie chemioterapii żaden chory w momencie analizy nie kontynuował leczenia.

W grupie NIVO-CT 225/304 (74,0%) pacjentów ukończyło 6 cykli terapii skojarzonej, natomiast w grupie GC 157/288 (54,5%) otrzymało 6 pełnych cykli chemioterapii zgodnie z protokołem. Biorąc pod uwagę okres 6 cykli terapii, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów przerwał leczenie w grupie GC niż w grupie NIVO-CT (26,0% vs 45,5%; OR=0,42 [95%CI: 0,30; 0,59], $p<0,001$; RD=-0,20 [-0,27; 0,12], $p<0,001$; NNH_{18 tyg.}=na).

W grupie NIVO-CT leczenie zgodnie z protokołem (łącznie z leczeniem podtrzymującym) ukończyło 29/304 (9,5%).

Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby, która wystąpiła u 55,3% chorych w grupie NIVO-CT i 17,4% chorych w grupie GC. Z powodu toksyczności udział w badaniu przerwało 5,3 chorych w grupie NIVO-CT oraz 7,6% pacjentów w grupie GC, a z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem 3,3% pacjentów w grupie NIV+IPI i 4,9% pacjentów w grupie CHT.

Przyczyny przerwania leczenia w badaniu włączonym do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 901, cz.1.

Badanie	ITT, N	ATP, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
					Progresja choroby, n (%)	Toksyczność leku, n (%)	Przerwanie leczenia na prośbę pacjenta, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem, n (%)	Maksymalny efekt kliniczny, n (%)
CheckMate 901									
NIVO-CT	304	304	29 (10)*	252 (83)	168 (55)	26 (9)	15 (5)	10 (3)	6 (2)
GC	304	288	157 (55)	131 (45)	50 (17)	22 (8)	18 (6)	14 (5)	10 (3)

ITT - populacja pacjentów randomizowanych; ATP - populacja pacjentów, którzy otrzymali leczenie; *w momencie analizy 23/304 (7,6%) pacjentów w grupie NIVO-CT kontowało leczenie.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 901, cz.2.

Badanie	ITT, N	ATP, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)					
					Wycofanie zgody, n (%)	Niskie lub brak przestrzegania zaleceń, n (%)	Decyzja administracyjna sponsora, n (%)	Niespełnianie kryteriów badania, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)
CheckMate 901										
NIVO-CT	304	304	29 (10)*	252 (83)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	21 (7)
GC	304	288	157 (55)	131 (45)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	8 (3)

ITT - populacja pacjentów randomizowanych; ATP - populacja pacjentów, którzy otrzymali leczenie; *w momencie analizy 23/304 (7,6%) pacjentów w grupie NIVO-CT kontowało leczenie.

Kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 41,8% (127/304) chorych w grupie NIV-CT, z czego 35,5% (108/304) otrzymało leczenie systemowe. Z kolei w grupie GC kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 56,3% (171/304) chorych, w tym 51,3% (156/304) otrzymało leczenie systemowe. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące kolejnych terapii przeciwnowotworowych

Tab. 22. Odsetki pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie przeciwnowotworowe po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu CheckMate 901.

Kategoria, n (%)	NIV-CT (N=304)	GC (N=304)
Kolejna terapia przeciwnowotworowa (jakakolwiek)*	127 (42)	171 (56)
Radioterapia	31 (10)	36 (12)
Leczenie operacyjne	26 (9)	22 (7)
Terapia systemowa**	108 (36)	156 (51)
Anty PD-1	22 (7)	72 (24)
Niwolumab	6 (2)	5 (2)
Pembrolizumab	14 (5)	54 (18)
Toripalimab	0 (0)	6 (2)
Anty PD-L1	3 (1)	52 (17)
Atezolizumab	0 (0)	13 (4)
Awelumab	3 (1)	32 (11)
durwalumab	0 (0)	7 (2)
Inna immunoterapia	3 (1)	2 (1)
Chemioterapia oparta na platynie	25 (8)	26 (9)
Karboplatyna	12 (4)	7 (2)
Cisplatyna	11 (4)	18 (6)
Inne	91 (30)	81 (27)

*Pacjenci mogli otrzymać więcej niż jedną kolejną terapię. Kolejną terapię zdefiniowano jako leczenie rozpoczęte się w dniu pierwszej dawki lub później (data randomizacji, jeśli pacjent nigdy nie był leczony).**Wymieniono kolejne terapie zastosowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu.

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 09.12.2024 r. przeszukiwano rejestry *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy wnioskowanej substancji czynnej oraz choroby.

Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.12.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT03036098	Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of	Badanie CheckMate 901 włączone do przeglądu.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
	Participants With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate901).	

Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.12.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2016-003881-14	A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer	Badanie CheckMate 901 włączone do przeglądu.

5 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego fazy III (CheckMate 901) bezpośrednio porównującego stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (wywodzącego się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- jakość życia wg kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30),
- jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L,
- obiektywna odpowiedź na leczenie.

W badaniu CheckMate 901 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) oraz w subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 33,4 miesiąca (zakres: 7,4; 62,4 mies.).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) na podstawie badania CheckMate 901 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie całkowite.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite po roku (12 mies.), n* (%)	Przeżycie całkowite po 2 latach (24 mies.), n* (%)
CheckMate 901		HR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96], p=0,02		
NIVO-CT	304	21,7 [18,6; 26,4]	213 (70)	143 (47)
GC	304	18,9 [14,7; 22,4]	191 (63)	124 (41)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; *obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji* - ocena BICR, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji** - ocena BICR, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza, mies., mediana [95%CI]
CheckMate 901		HR=0,72 [95%CI: 0,59; 0,88], p=0,001	HR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,89], p<0,05	HR=0,70 [95%CI: 0,57; 0,85], p<0,05
NIVO-CT	304	7,9 [7,6; 9,5]	7,9 [7,6; 9,5]	7,9 [7,7; 9,5]
GC	304	7,6 [6,1; 7,8]	7,5 [6,1; 7,8]	7,6 [6,3; 7,8]

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; BICR - zaślepiony, niezależny przegląd centralny; *uwzględnienie cenzurowania danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji w wyniku zastosowania późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby u 24 (7,9%) pacjentów leczonych NIVO-CT i u 74 (24,3%) pacjentów leczonych GC; **brak cenzurowania zastosowania późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby.

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie wolne od progresji choroby cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji po roku (12 mies.) - ocena BICR, n* (%)	Przeżycie wolne od progresji po 2 latach (24 mies.) - ocena BICR, n* (%)
CheckMate 901			
NIVO-CT	304	104 (34)	71 (23)
GC	304	66 (22)	29 (10)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; BICR - zaślepiony, niezależny przegląd centralny; *obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie - ocena BICR

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Obiektywna* odpowiedź na leczenie, n** (% [95%CI])	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)
CheckMate 901				
NIVO-CT	304	175 (58 [52; 63])	66 (22)	109 (36)
GC	304	131 (43 [38; 49])	36 (12)	95 (31)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; *obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Choroba stabilna, n (%)	Choroba progresywna, n (%)	Brak oceny*, n (%)
CheckMate 901				
NIVO-CT	304	77 (25)	29 (10)	23 (8)
GC	304	86 (28)	39 (13)	48 (16)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; *najczęstszymi przyczynami nieocenywanej najlepszej ogólnej odpowiedzi były zgon przed pierwszą oceną guza w trakcie badania, wycofanie zgody, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, brak leczenia i otrzymywanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej przed pierwszą oceną guza.

Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Obiektywna odpowiedź na leczenie, n* (% [95%CI])	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)
CheckMate 901				
NIVO-CT	304	180 (59 [54; 65])	41 (14)	139 (46)
GC	304	133 (44 [38; 50])	23 (8)	110 (36)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; *obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Choroba stabilna, n (%)	Choroba progresywna, n (%)	Brak oceny*, n (%)
CheckMate 901				
NIVO-CT	304	77 (25)	23 (8)	24 (8)
GC	304	91 (30)	28 (9)	52 (17)

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; *najczęstszymi przyczynami nieocenianej najlepszej ogólnej odpowiedzi były zgon przed pierwszą oceną guza w trakcie badania, wycofanie zgody, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, brak leczenia i otrzymywanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej przed pierwszą oceną guza.

Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - jakość życia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	EORTC QLQ-30, ogólny stan zdrowia, LS średnia zmiana [95%CI]	EORTC QLQ-30, funkcjonowanie fizyczne, LS średnia zmiana [95%CI]	EORTC QLQ-30, funkcjonowanie w rolach, LS średnia zmiana [95%CI]
CheckMate 901*				
NIVO-CT	304	-0,47 [-2,46; 1,53]	-2,50 [-4,45; -0,54]	-3,78 [-6,59; -0,97]
GC	304	0,06 [-2,06; 2,18]	4,26 [-6,34; -2,19]	-4,53 [-7,46; -1,59]

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; LS - analiza najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); *wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego Bedke 2024.

Tab. 33. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - jakość życia, cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	EORTC QLQ-30, zmęczenie, LS średnia zmiana [95%CI]	EQ-5D-5L, EQ-VAS, LS średnia zmiana [95%CI]
CheckMate 901*			
NIVO-CT	304	4,67 [2,26; 7,08]	1,18 [-0,64; 2,99]
GC	304	5,57 [3,04; 8,10]	0,95 [-0,95; 2,86]

NIVO-CT - niwolumab + cisplatyna + gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; LS - analiza najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); *wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego Bedke 2024.

5.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CheckMate 901 było przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji oceniane w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR).

5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjentów bez dokumentacji zgonu dane dotyczące całkowitego przeżycia cenzurowano w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że pacjent przeżył. Jeśli pacjent został poddany randomizacji, ale nie był obserwowany, dane dotyczące całkowitego przeżycia były cenzurowane w dniu randomizacji. Całkowity czas przeżycia monitorowano w sposób ciągły podczas przyjmowania przez pacjentów dowolnego badanego leku oraz co 3 miesiące po odstawieniu leku.

Mediana przeżycia całkowitego

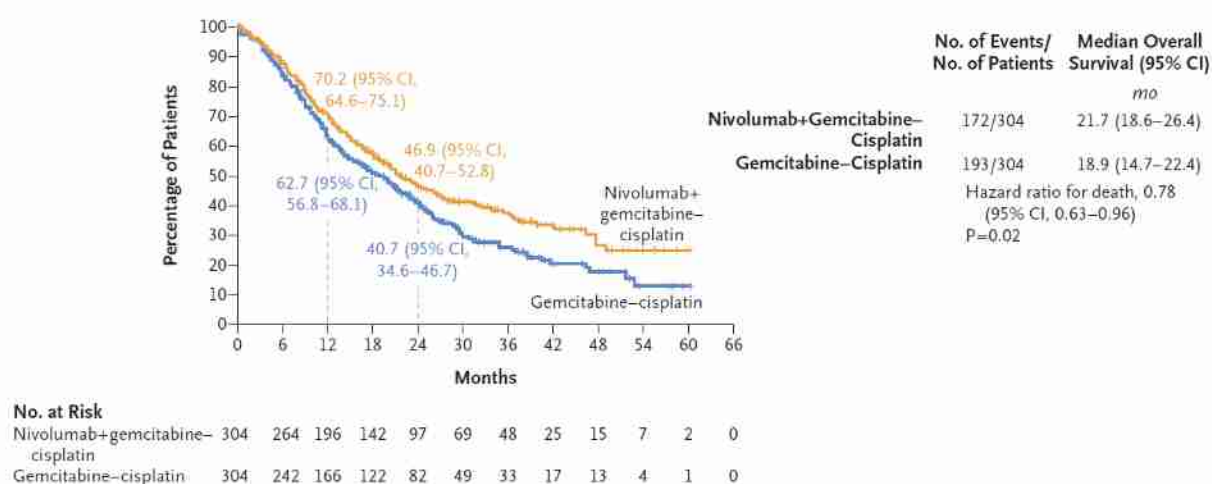
W badaniu CheckMate 901 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] w grupie NIVO-CT i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) - ryzyko zgonu było niższe o 22% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,78 [95%: 0,63; 0,96], p=0,02).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	GC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS	304/304	21,7 [18,6; 26,4]	18,9 [14,7; 22,4]	0,78 [0,63; 0,96]	0,02

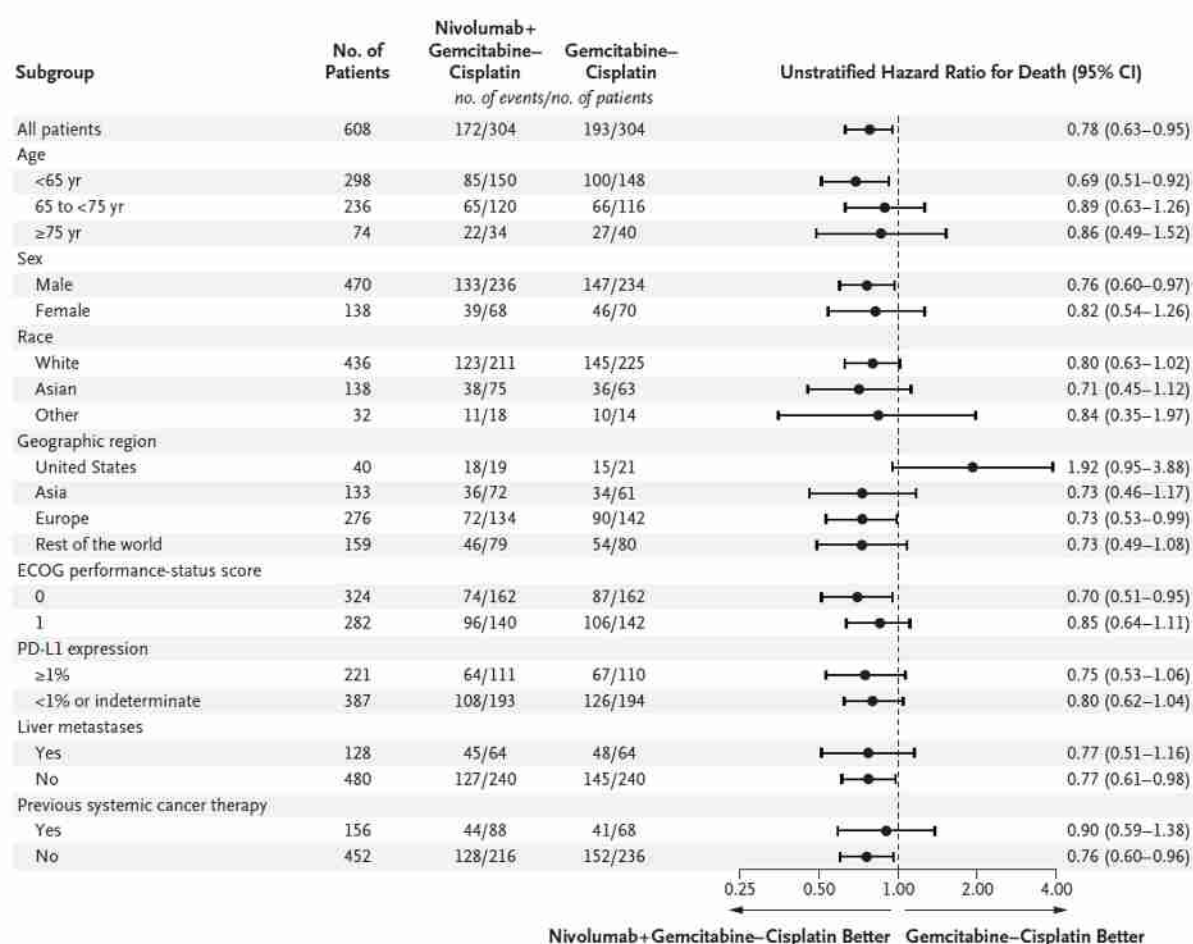
Różnica pomiędzy Krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy NIVO-CT i GC na wykresie zależności OS od czas powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite.



Ryzyko zgonu było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem grupy chorych ze Stanów Zjednoczonych (patrz Rys. 13). Wyniki osiągnęły istotność statystyczną dla następujących podgrup: chorzy w wieku <65 lat, mężczyźni, chorzy z Europy, chorzy w dobrym stanie zdrowia (ECOG=0), chory bez przerzutów do wątroby oraz chorzy, którzy nie stosowali wcześniej leczenia systemowego (tj. terapii neoadjuwantowych lub adjuwantowych u pacjentów poddawanych radykalnej resekcji lub w ramach leczenia oszczędzającego pęcherz w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego mięśnie). W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ ryzyko zgonu było niższe o 25% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,75 [95%: 0,53; 1,06], p=ns).

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite. Analiza w podgrupach.



Przeżycie całkowite - % chorych, u których nie wystąpił zgon w określonym czasie

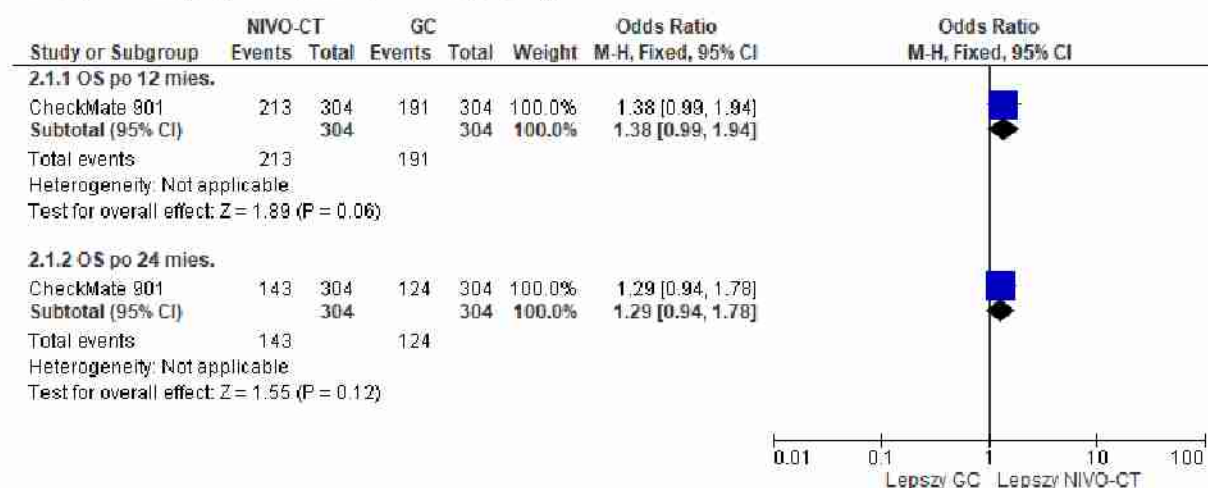
W badaniu CheckMate 901 odsetki chorych przeżywających, tj. u których nie wystąpił zgon po 12 oraz po 24 miesiącach były numerycznie większe w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OS po 12 mies.: 70% vs 63%, OR=1,38 [95%CI: 0,99; 1,94], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,003; 0,15], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; OS po 24 mies.: 47% vs 41%, OR=1,29 [95%CI: 0,94; 1,78], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.).

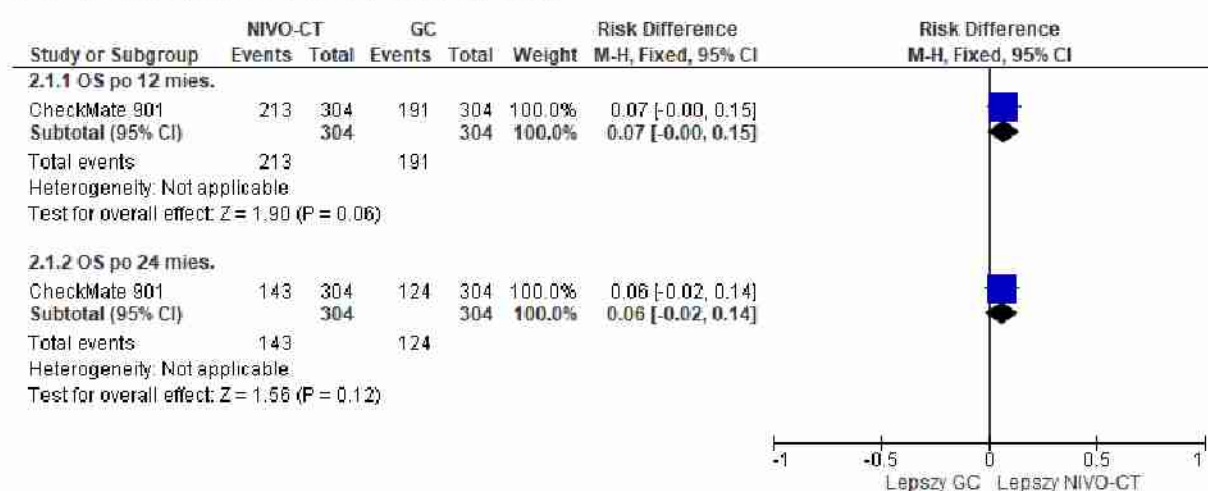
Punkt końcowy	ni* (%) / nk* (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
OS po 12 mies.	213 (70) / 191 (63)	304/304	1,38 [0,99; 1,94]	ns	0,07 [-0,003; 0,15]	ns	na
OS po 24 mies.	143 (47) / 124 (41)	304/304	1,29 [0,94; 1,78]	ns	0,06 [-0,02; 0,14]	ns	na

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (OR).



Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (RD).



5.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgodnie z przeglądem centralnym na podstawie kryteriów RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co

nastąpiło wcześniej). Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby, zostały ocenzone w momencie ostatniej oceny guza. Dane dotyczące pacjentów, którzy przeżyli, ale w trakcie badania nie mieli oceny nowotworu, zostały ocenzone w momencie randomizacji. Dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby, zostały ocenzone w momencie ostatniej oceny guza, która została przeprowadzona w dniu lub przed datą rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Dodatkowo przeprowadzona została analiza wrażliwości przeżycia wolnego od progresji, która nie obejmowała cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby - ocena BICR

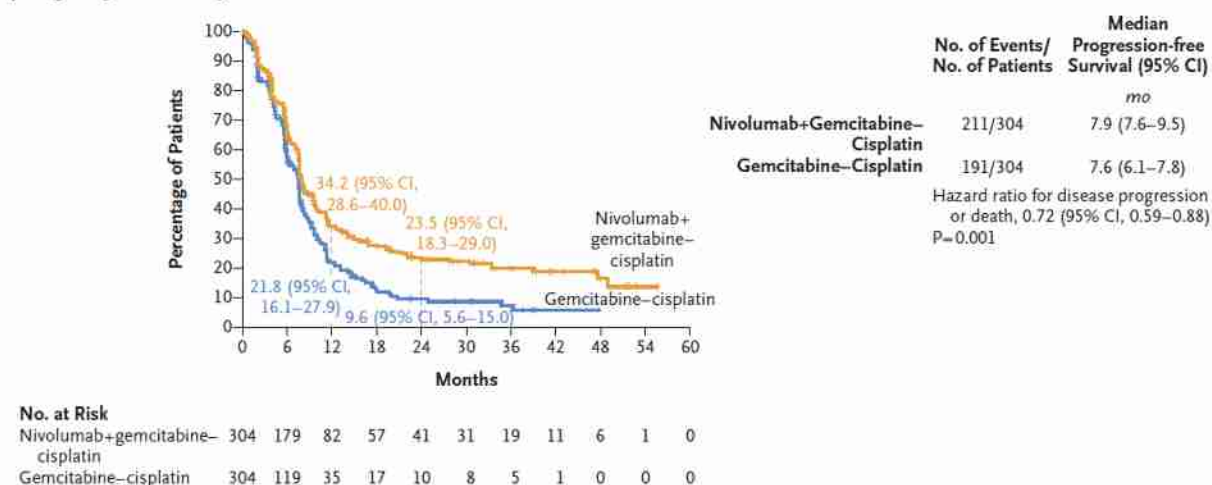
W badaniu CheckMate 901 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIVO-CT wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,6; 9,5], a w grupie GC - 7,6 mies. [95%CI: 6,1; 7,8]. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) - ryzyko progresji choroby było niższe o 28% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	GC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS - ocena BICR	304/304	7,9 [7,6; 9,5]	7,6 [6,1; 7,8]	0,72 [0,59; 0,88]	0,001

Różnica pomiędzy Krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy NIVO-CT i GC na wykresie zależności PFS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu (po 12 miesiącu).

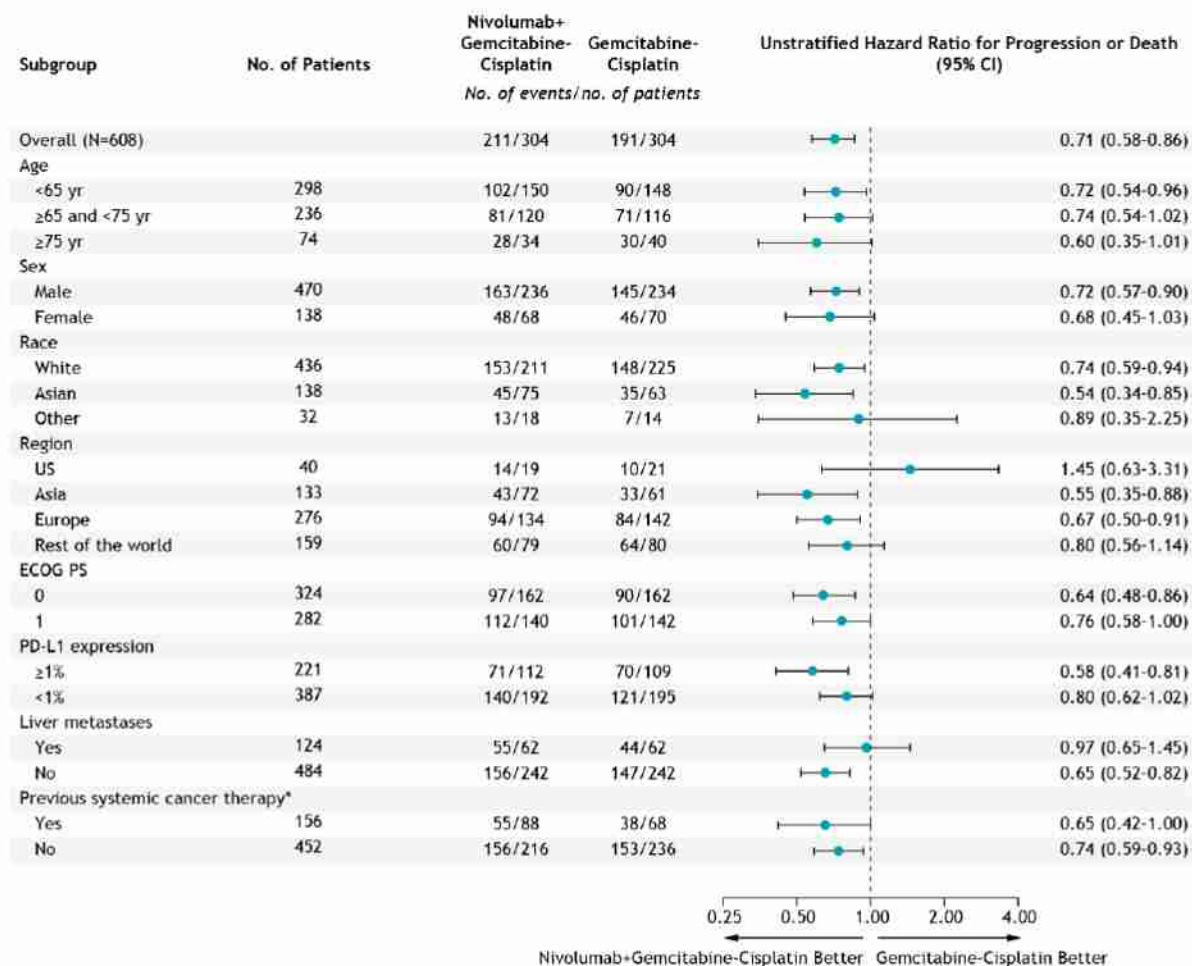
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.



Ryzyko progresji choroby było numerycznie niższe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC w większości analizowanych podgrup, z wyjątkiem grupy chorych ze Stanów Zjednoczonych (patrz Rys. 17). Wyniki osiągnęły istotność statyczną dla następujących podgrup: chorzy

w wieku <65 lat, mężczyźni, chorzy rasy białej i azjatyckiej, chorzy z Azji i Europy, chorzy w dobrym stanie zdrowia (ECOG=0), chorzy z PDL-1≥1%, chory bez przerzutów do wątroby oraz chorzy, którzy nie stosowali wcześniej leczenia systemowego (tj. terapii neoadjuwantowych lub adjuwantowych u pacjentów poddawanych radykalnej resekcji lub w ramach leczenia oszczędzającego pęcherz w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego mięśnie). W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe o 42% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,58 [95%: 0,41; 0,81], p<0,05).

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR. Analiza w podgrupach.



W publikacji nie wyjaśniono różnicy pomiędzy wynikami analizy PFS w populacji całkowitej przedstawionymi w tekście i na wykresie (Rys. 16), a wynikami przedstawionymi w analizie podgrup (Rys. 17).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - % chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby

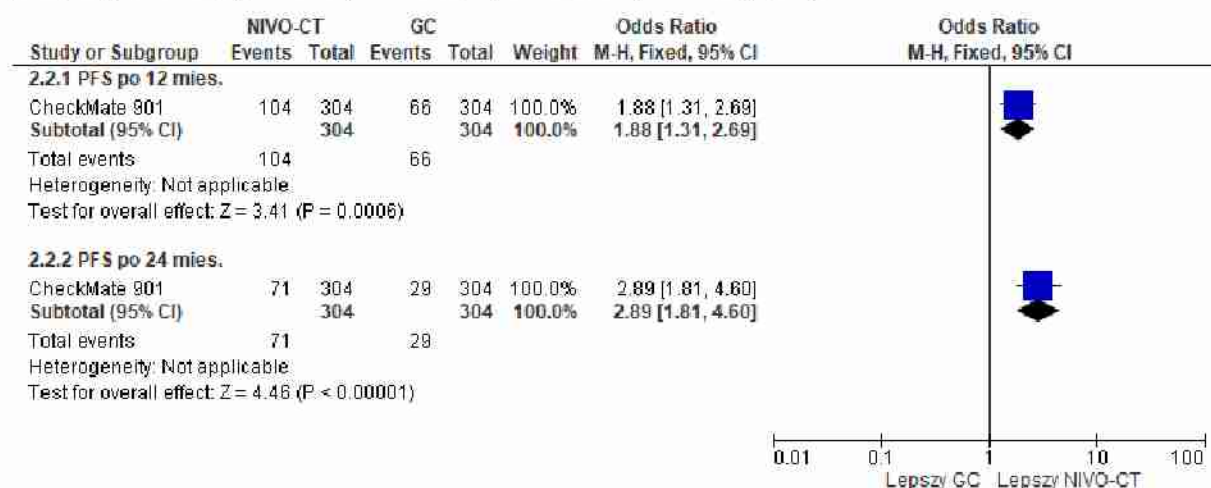
W badaniu CheckMate 901 istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies. (OR=1,88 [95%CI: 1,31; 2,69], p=0,0006; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,0005; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;19]), jak i po 24 mies. (OR=2,89 [95%CI: 1,81; 4,60], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,00001; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;13]).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.).

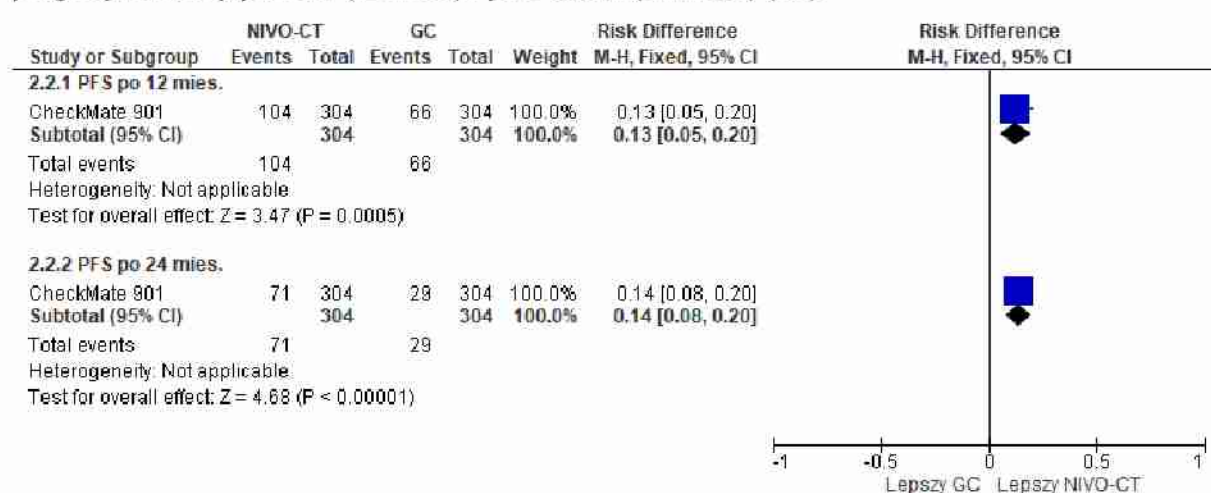
Punkt końcowy	ni* (%) / nk* (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS po 12 mies.	104 (34) / 66 (22)	304/304	1,88 [1,31; 2,69]	0,0006	0,13 [0,05; 0,20]	0,0005	8 [6; 19]
PFS po 24 mies.	71 (23) / 29 (10)	304/304	2,89 [1,81; 4,60]	<0,00001	0,14 [0,08; 0,20]	<0,00001	8 [6; 13]

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (OR).



Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (RD).



Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena BICR) - analiza wrażliwości

Cenzurowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji w wyniku późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby nastąpiło u 24 (7,9%) chorych leczonych NIVO-CT i u 74 (24,3%) chorych leczonych GC. Awelumab lub pembrolizumab

podano przed progresją choroby u 2,0% pacjentów w grupie NIVO-CT i u 14,5% pacjentów w grupie GC.

Wyniki analizy wrażliwości przeżycia wolnego od progresji, która nie obejmowała cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby, były spójne z pierwotną analizą przeżycia wolnego od progresji. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIVO-CT wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,6; 9,5], a w grupie GC - 7,5 mies. [95%CI: 6,1; 7,8]. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) - ryzyko progresji choroby było niższe o 26% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,74 [95%: 0,62; 0,89], $p<0,05$).

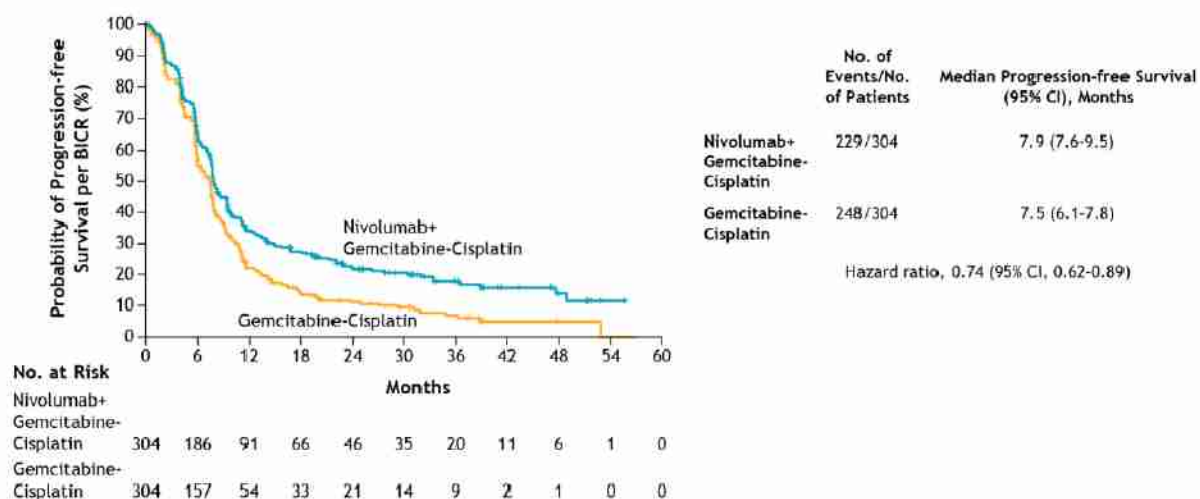
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - analiza wrażliwości.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	GC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS - ocena BICR (SA)	304/304	7,9 [7,6; 9,5]	7,5 [6,1; 7,8]	0,74 [0,62; 0,89]	<0,05

SA - analiza wrażliwości.

Różnica pomiędzy Krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy NIVO-CT i GC na wykresie zależności PFS od czas powiększała się wraz z upływem czasu (po 12 miesiącu).

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - analiza wrażliwości.



Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby - ocena badacza

W badaniu CheckMate 901 analizowano również przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza. Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza były spójne z pierwotną analizą przeżycia wolnego od progresji w ocenie BICR.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,7; 9,5] w grupie NIVO-CT oraz 7,6 mies. [95%CI: 6,3; 7,8] w grupie GC. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby w przypadku leczenia

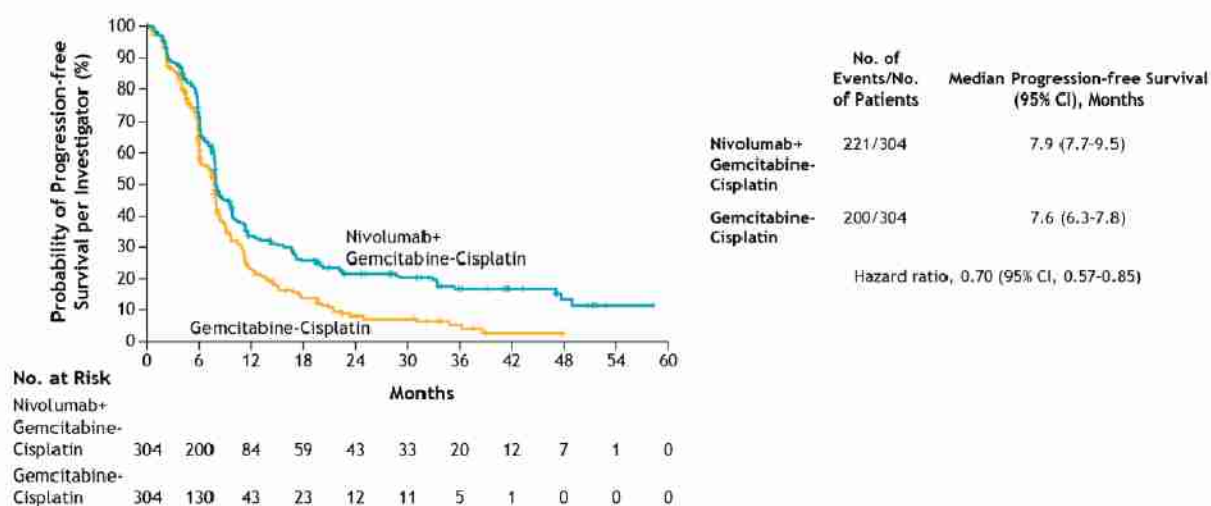
niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną niż chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną) - ryzyko progresji choroby było niższe o 30% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], $p<0,05$).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	GC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS - ocena badacza	304/304	7,9 [7,7; 9,5]	7,6 [6,3; 7,8]	0,70 [0,57; 0,85]	<0,05

Różnica pomiędzy Krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy NIVO-CT i GC na wykresie zależności PFS od czas powiększała się wraz z upływem czasu (po 12 miesiącu).

Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza.



5.2 Drugorzędowe punkty końcowe

Drugorzędne punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane w ramach przeglądu centralnego (BICR) u pacjentów z ekspresją PD-L1 w guzie wynoszącą 1% lub więcej. Wyniki w zakresie OS i PFS przedstawiono przy ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych odpowiednio w rozdz. 5.1.1 (Rys. 13) i 5.1.2 (Rys. 17).

Drugim drugorzędnym punktem końcowym była ocena zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową według kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30). W badaniu dodatkowo oceniano również jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-VAS).

EORTC-C30 to trzydziestoelementowe narzędzie, powszechnie akceptowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Składa się z 5 funkcjonalnych skali (dotyczących funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania w sferze: fizycznej, społecznej,

emocjonalnej oraz w kontekście roli pełnionej w społeczeństwie), 3 skali dotyczących objawów (zmęczenia, nudności i wymiotów oraz bólu), skali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (ang. *global health status*, GHS) oraz 6-ciu pojedynczych kategorii (obejmujących duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i trudności finansowe). W badaniu CheckMate 901 analizowano ogólny stan zdrowia pacjentów. Uznano, że 10-punktowa różnica w ogólnym wyniku w określonych punktach czasowych ma znaczenie kliniczne.

Kwestionariusz EQ-5D-5L jest standaryzowanym instrumentem stosowanym jako miara ogólnego stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjenta. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z: 5 domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie) oraz wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS).

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w poniższym podrozdziale.

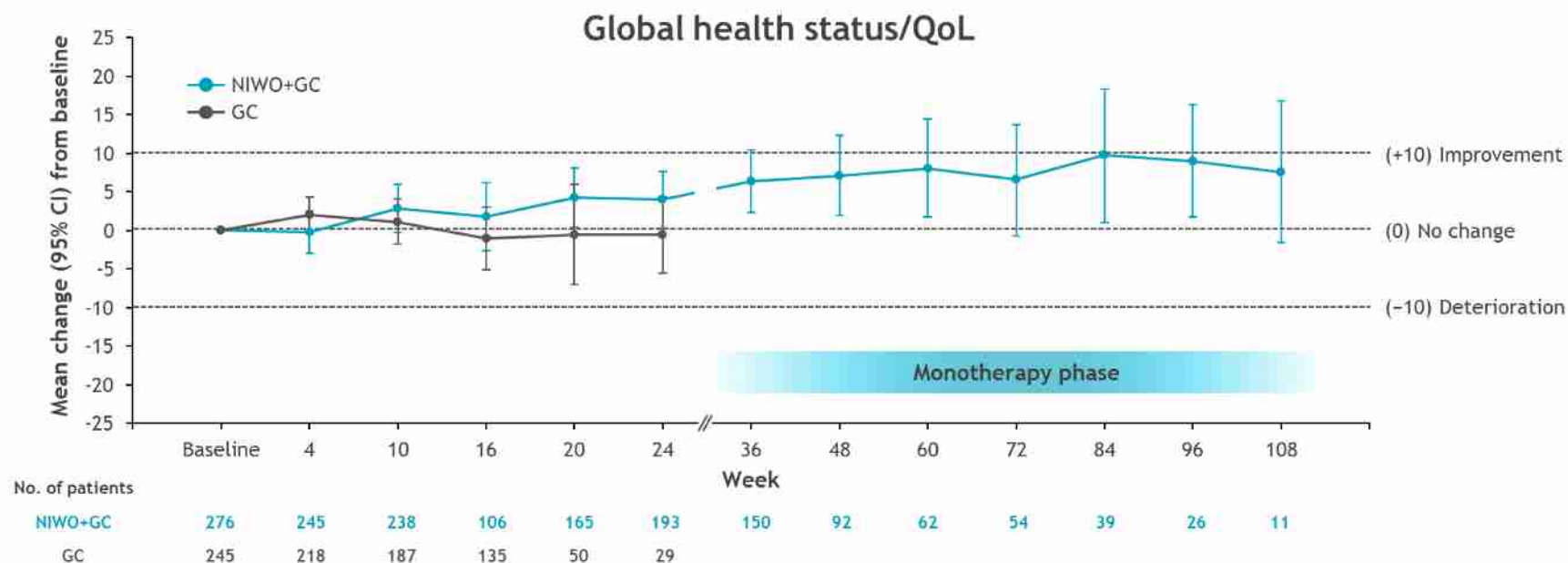
5.2.1 Jakość życia

Ponad 90% pacjentów w obu grupach wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30 na początku badania. W obu grupach stopień ukończenia badania wahał się od 78% do 86% do 10. tygodnia, po czym odsetek ukończenia badania spadł do 40% w grupie NIVO-CT i do 66% w grupie GC (odsetki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-VAS były spójne).

Ogólny stan zdrowia EORTC QLQ-C30 był stabilny w obu grupach, bez zmian o więcej niż 10 punktów w żadnym kierunku przez 16 tygodni. W żadnym z ramion nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w czasie w zakresie ogólnego stanu zdrowia; jednakże zaobserwowano tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt w ramieniu NIVO-CT

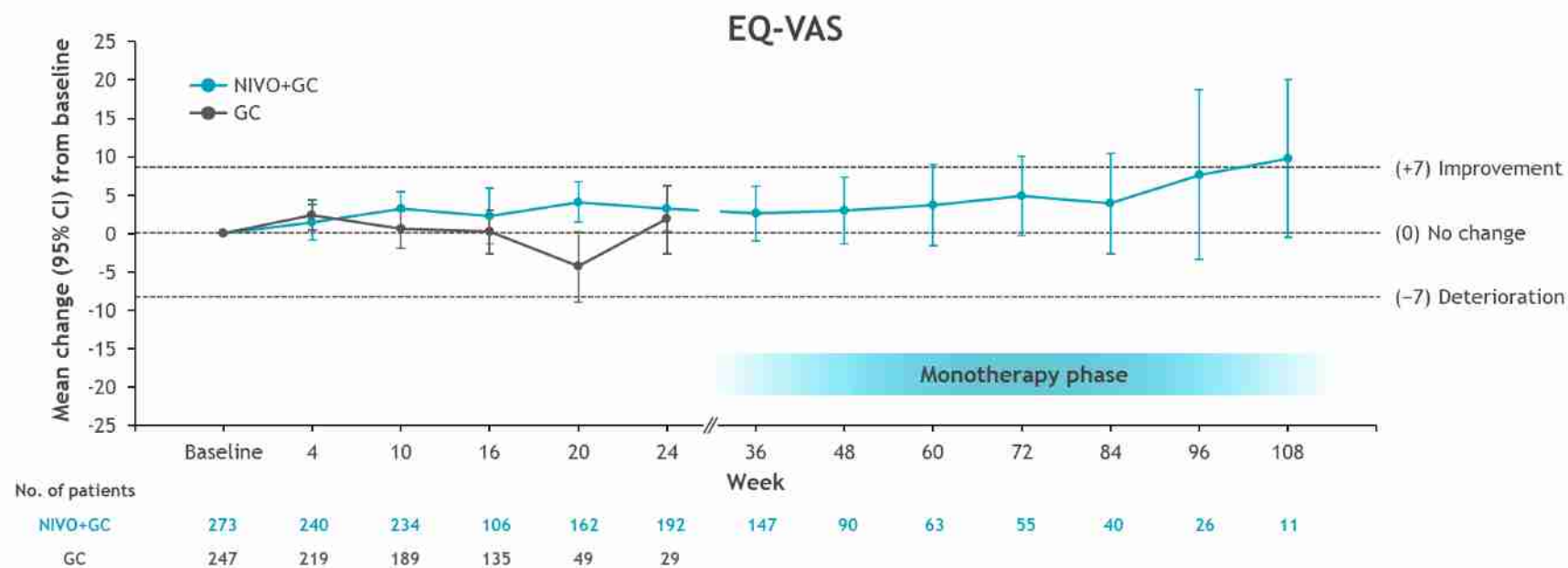
W żadnym z ramion nie zaobserwowano również klinicznie znaczącej zmiany w zakresie EQ-VAS; jednakże zaobserwowano tendencję do poprawy podczas wizyt w ramieniu NIVO-CT (Rys. 23).

Rys. 22. Średnia zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w ogólnym stanie zdrowia (GHS) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 populacji podlegającej ocenie (Bedke 2024a).



NIVO+GC - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - cisplatyna i gemcytabina. W analizie uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną z 15 domen/skal na początku badania i mieli co najmniej jedną ocenę podczas wizyt kontrolnych w oparciu o EORTC QLQ-C30.

Rys. 23. Średnia zmiana EQ-VAS w porównaniu z wartością wyjściową w populacji podlegającej ocenie (Bedke 2024a).



NIVO+GC - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - cisplatyna i gemcytabina.

Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L

W abstrakcie konferencyjnym Bedke 2024 przedstawiono dodatkowe wyniki badania CheckMate 901 dotyczące jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (dla poszczególnych skal) oraz EQ-5D-5L (EQ-VAS). Pacjenci wypełniali kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w 1., 4., 10., 12. i 16. tygodniu (oba ramiona) oraz w 20., 24. i później co 12 tygodni (tylko ramię NIVO-CT). W analizie zakładającej brak różnic (ang. *noninferiority*) wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów (ang. *least square*, LS) w celu oszacowania różnic w średnich zmianach od początku leczenia do 16. tygodnia.

Ogółem w analizie uwzględniono wyniki uzyskano od 276 punktów w ramieniu NIVO-CT i 248 w ramieniu GC. Wyniki dotyczące średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w ciągu 16 tygodni leczenia wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami we wszystkich kluczowych skalach kwestionariusza. Analiza wyników w zakresie średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L (wizualna skala analogowa, ocena pacjenta) również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami NIVO-CT i GC.

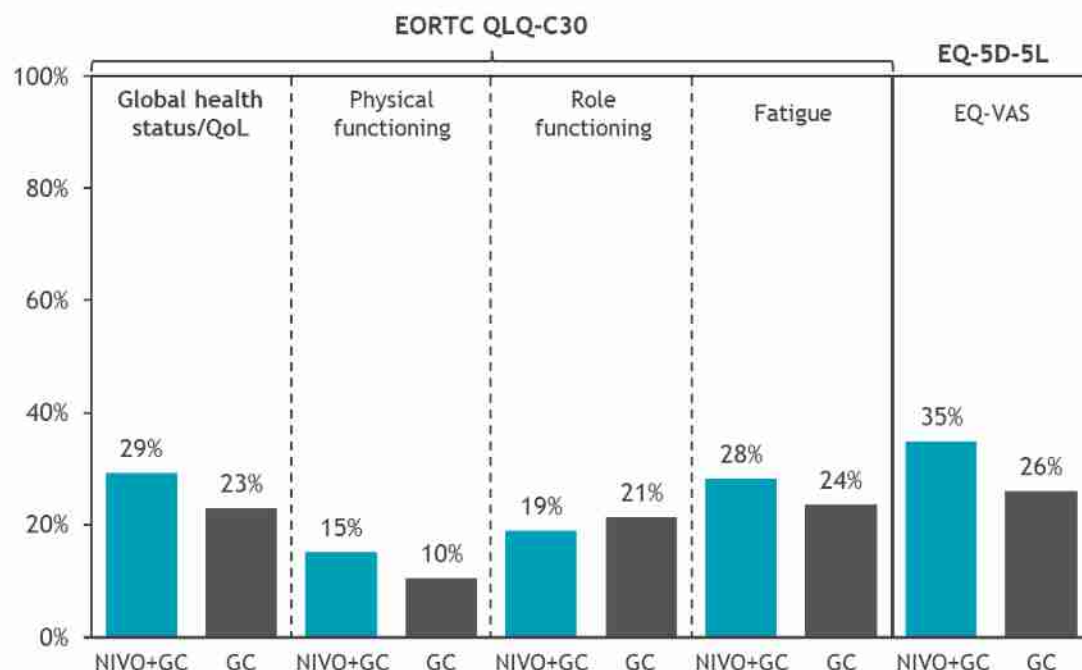
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - średnia zmiana od początku leczenia do 16. tygodnia.

Punkt końcowy	NIVO-CT, LS średnia [95% CI]	GC, LS średnia [95% CI]	LS MD [95%CI]
EORTC QLQ-30 - domena/skala			
ogólny stan zdrowia	-0,47 [-2,46; 1,53]	0,06 [-2,06; 2,18]	-0,53 [-3,05; 2,00]
funkcjonowanie fizyczne	-2,50 [-4,45; -0,54]	4,26 [-6,34; -2,19]	1,77 [-0,71; 4,24]
funkcjonowanie w rolach	-3,78 [-6,59; -0,97]	-4,53 [-7,46; -1,59]	0,75 [-2,80; 4,30]
zmęczenie	4,67 [2,26; 7,08]	5,57 [3,04; 8,10]	-0,90 [-3,94; 2,13]
EQ-5D-5L			
EQ-VAS	1,18 [-0,64; 2,99]	0,95 [-0,95; 2,86]	0,22 [-2,05; 2,49]

W 16. tygodniu odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie znacząca⁶ poprawa i pogorszenie, był podobny w przypadku stosowania NIVO-CT i GC (Rys. 24 i Rys. 25).

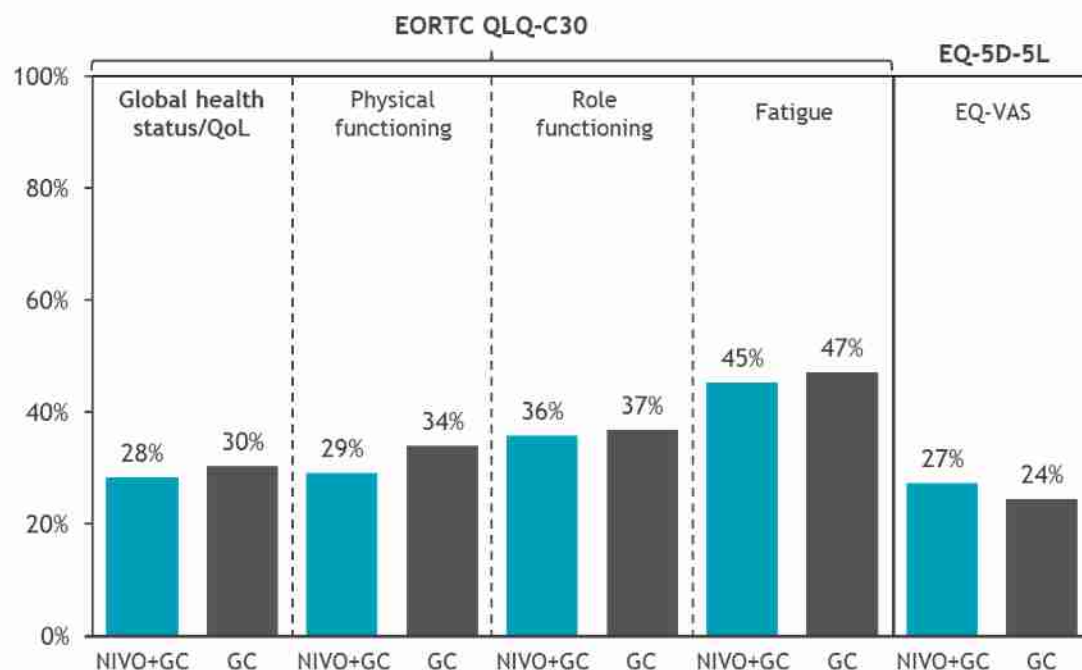
⁶ klinicznie istotna poprawa dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 - 10 punktów; dla kwestionariusza EQ-VAS - 7 punktów.

Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024a): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą w 16. tygodniu.



NIVO+GC - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - cisplatyna i gemcytabina.

Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024a): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem w 16. tygodniu.



NIVO+GC - niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC - cisplatyna i gemcytabina.

5.3 Eksploracyjne punkty końcowe

Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego, BICR) i ocenę bezpieczeństwa. Dodatkowo analizowano odpowiedź na leczenie w ocenie badacza.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response*, ORR) zdefiniowano jako potwierdzoną całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) zgodnie z oceną RECIST wersja 1.1. Dodatkowo analizowano częstość występowania choroby stabilnej (ang. *stable disease*, SD) oraz choroby progresywnej (ang. *progressive disease*, PD).

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższym podrozdziale, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. 6.

5.3.1 Odpowiedź na leczenie - ocena BICR

W badaniu CheckMate 901 częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie były istotnie statystycznie większe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (ORR: 58% vs 43%, OR=1,79 [95%CI: 1,30; 2,47], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22], p=0,003; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 16]; CR: 22% vs 12%, OR=2,06 [95%CI: 1,33; 3,21], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,001; NTT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 7; 26]).

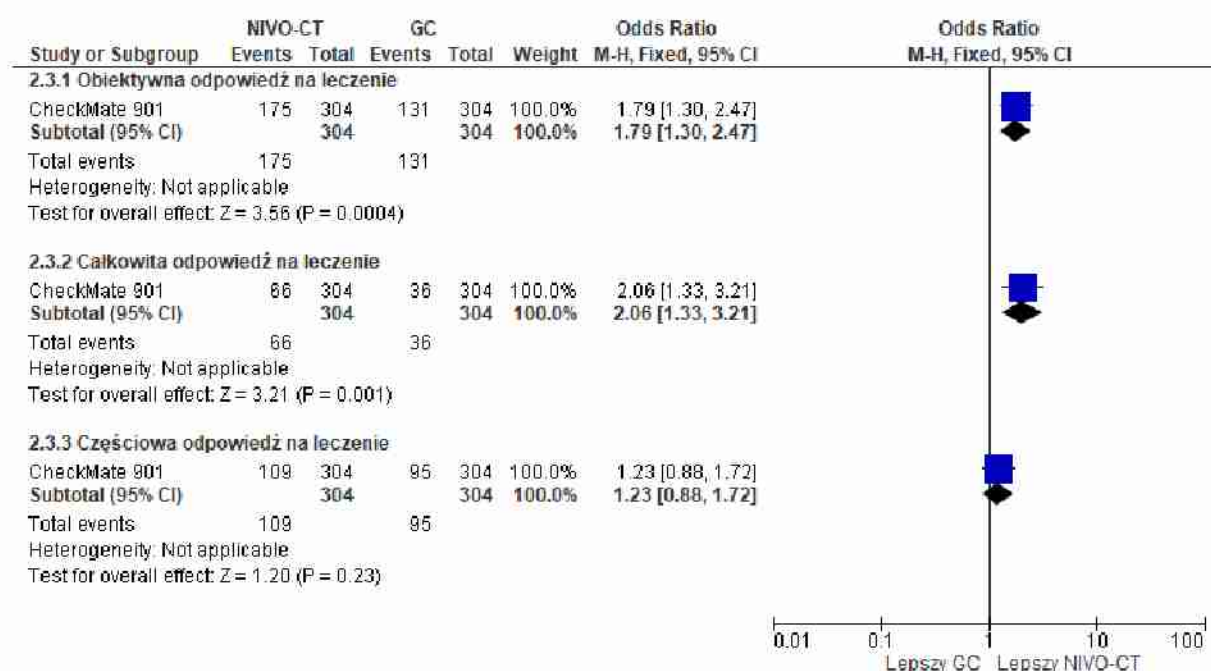
Wyniki analizy skuteczności wskazują na numerycznie większą częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie oraz numerycznie mniejszą częstość występowania choroby stabilnej i choroby progresywnej w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (PR: 36% vs 31%, OR=1,23 [95%CI: 0,88; 1,72], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; SD: 25% vs 28%, OR=0,86 [95%CI: 0,60; 1,23], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; PD: 10% vs 13%, OR=0,72 [95%CI: 0,43; 1,19], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR.

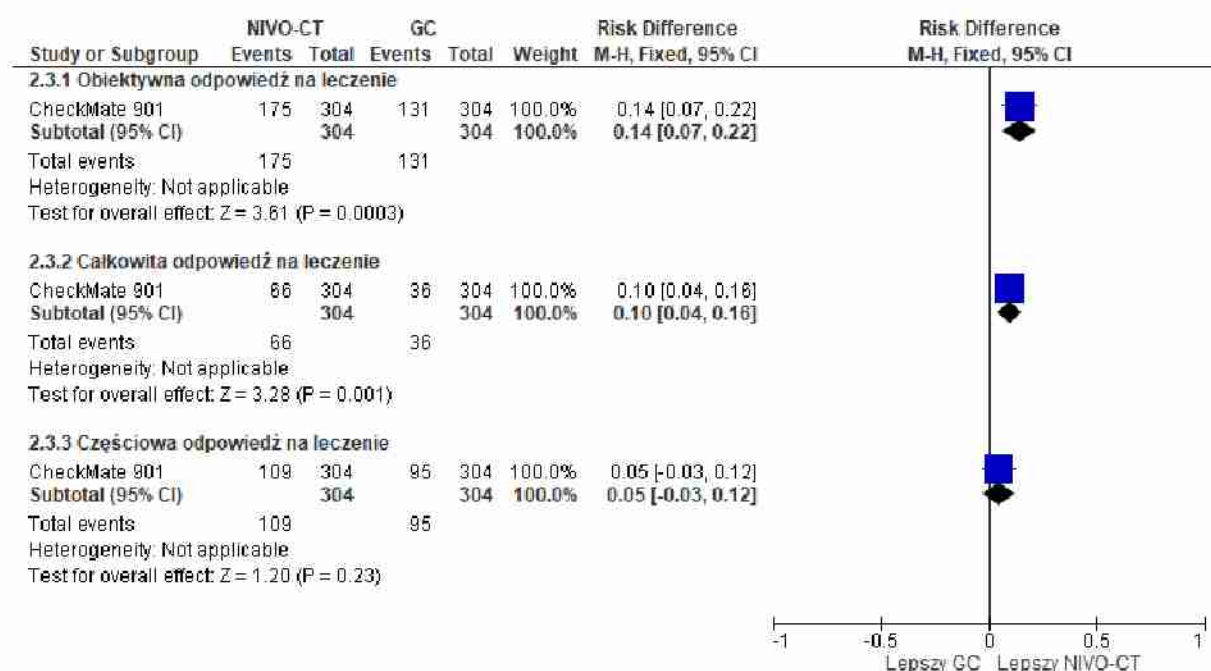
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	175 (58) / 131 (43)	304/304	1,79 [1,30; 2,47]	0,0004	0,14 [0,07; 0,22]	0,003	7 [5; 16]
CR	66 (22) / 36 (12)	304/304	2,06 [1,33; 3,21]	0,001	0,10 [0,04; 0,16]	0,001	11 [7; 26]
PR	109 (36) / 95 (31)	304/304	1,23 [0,88; 1,72]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na
SD	77 (25) / 86 (28)	304/304	0,86 [0,60; 1,23]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
PD	29 (10) / 39 (13)	304/304	0,72 [0,43; 1,19]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na

ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna; PD - choroba progresywna.

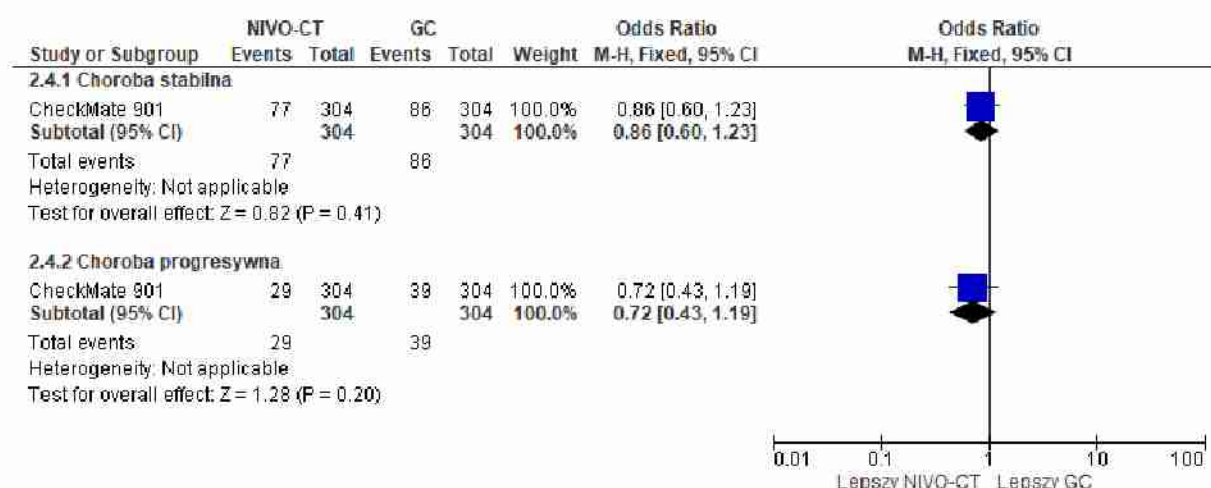
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (OR).



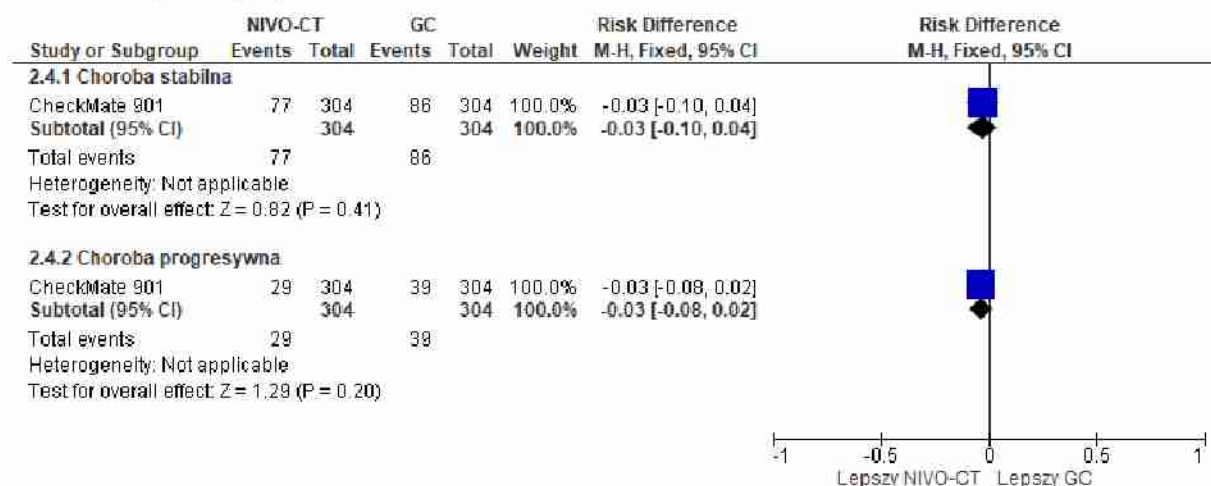
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (RD).



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (OR).



Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (RD).



Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca w każdej grupie leczenia.

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [IQR]	GC, mies., mediana [IQR]
Czas do uzyskania ORR	175/131	2,1 [2,0; 2,3]	2,1 [2,0; 2,2]
Czas do uzyskania CR	66/36	2,1 [1,9; 2,2]	2,1 [1,9; 2,2]

OR - obiektywna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie

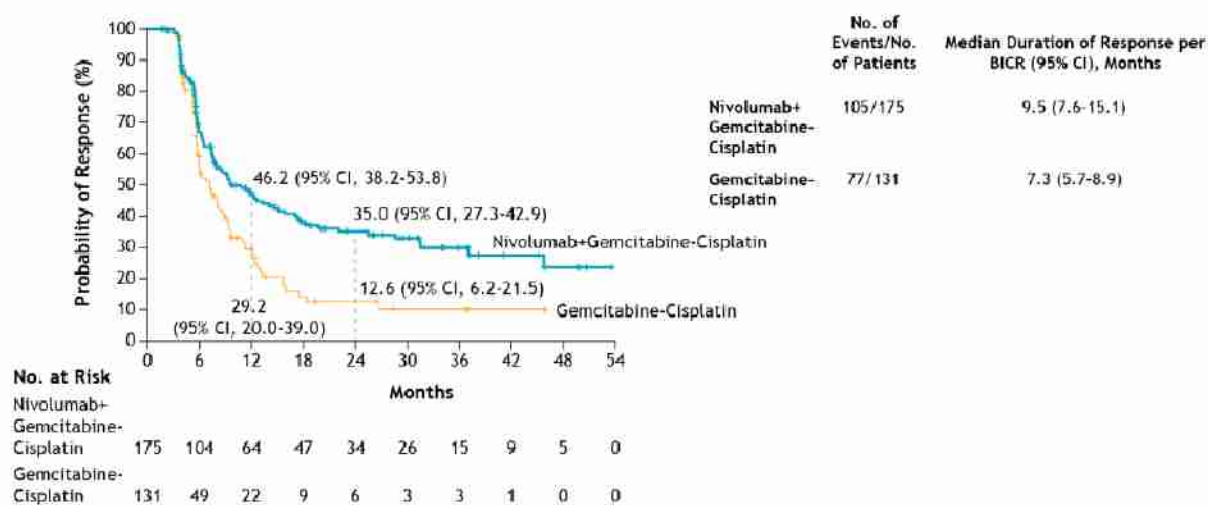
Mediana czasu trwania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (ORR: 9,5 mies. [95%CI: 7,6; 15,1] vs 7,3 mies. [95%CI: 5,7; 8,9]; CR: 37,1 mies. [95%CI: 18,1; NE] vs 13,2 mies. [95%CI: 7,3; 18,4]).

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95%CI]	GC, mies., mediana [95%CI]
Czas do uzyskania ORR	175/131	9,5 [7,6; 15,1]	7,3 [5,7; 8,9]
Czas do uzyskania CR	66/36	37,1 [18,1; NE]	13,2 [7,3; 18,4]

OR - obiektywna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; NE - nie oszacowano (ang. *not estimable*).

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.



5.3.2 Odpowiedź na leczenie - ocena badacza

Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 wskazuje na istotnie statystycznie większą w grupie NIVO-CT częstość występowania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR): 59% vs 44%, OR=1,87 [95%CI: 1,35; 2,58], p=0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], p=0,0001; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 14];
- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR): 14% vs 8%, OR=1,90 [95%CI: 1,11; 3,26], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNT_{33,4 mies.}=17 [95%CI: 10; 94];
- częściowa odpowiedzi na leczenie (PR): 46% vs 36%, OR=1,49 [95%CI: 1,07; 2,06], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,02; NNT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 6; 57].

Częstość występowania choroby stabilnej i choroby progresywnej była numerycznie mniejsza w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (SD: 25% vs 30%, OR=0,79 [95%CI: 0,56; 1,13], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns;

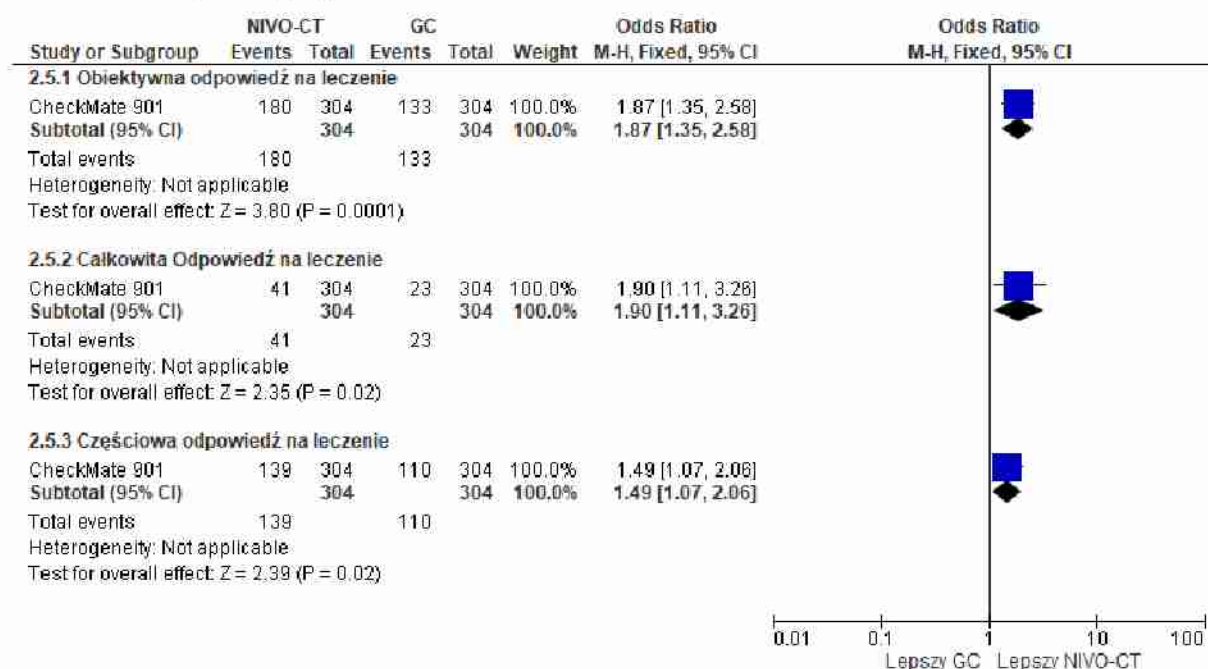
NNT_{33,4 mies.}=na; PD: 8% vs 9%, OR=0,81 [95%CI: 0,45; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na).

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza.

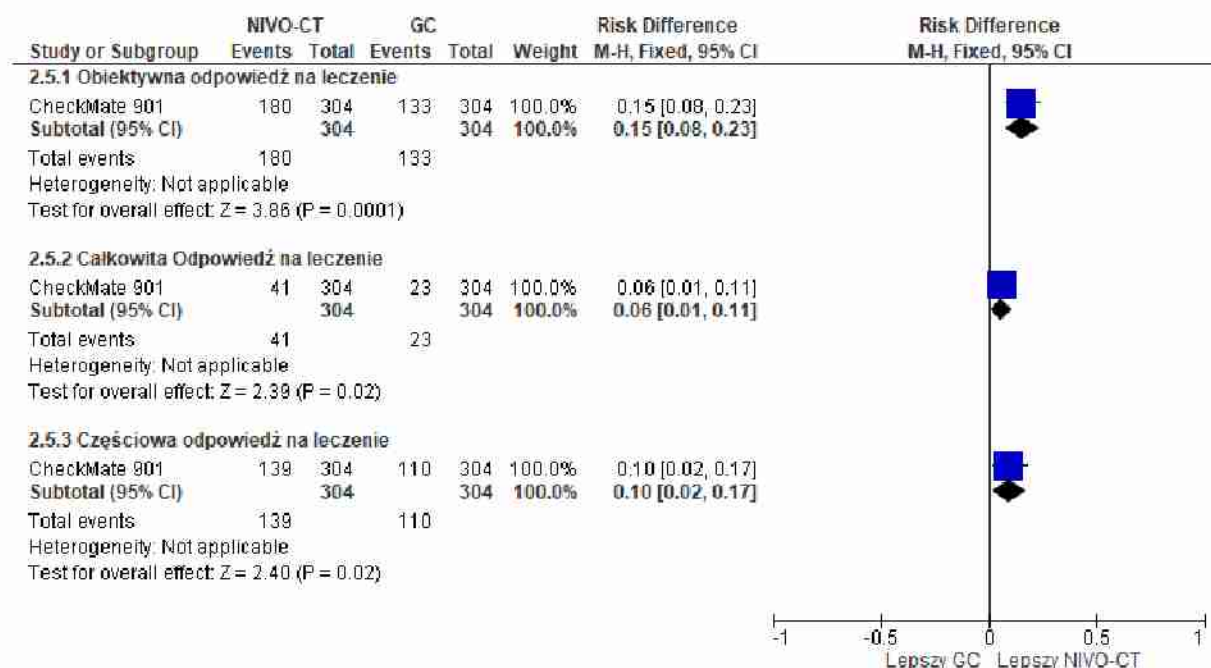
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	180 (59) / 133 (44)	304/304	1,87 [1,35; 2,58]	0,0001	0,15 [0,08; 0,23]	0,0001	7 [5; 14]
CR	41 (14) / 23 (8)	304/304	1,90 [1,11; 3,26]	0,02	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	17 [10; 94]
PR	139 (46) / 110 (36)	304/304	1,49 [1,07; 2,06]	0,02	0,10 [0,02; 0,17]	0,02	11 [6; 57]
SD	77 (25) / 91 (30)	304/304	0,79 [0,56; 1,13]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
PD	23 (8) / 28 (9)	304/304	0,81 [0,45; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na

ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna; PD - choroba progresywna.

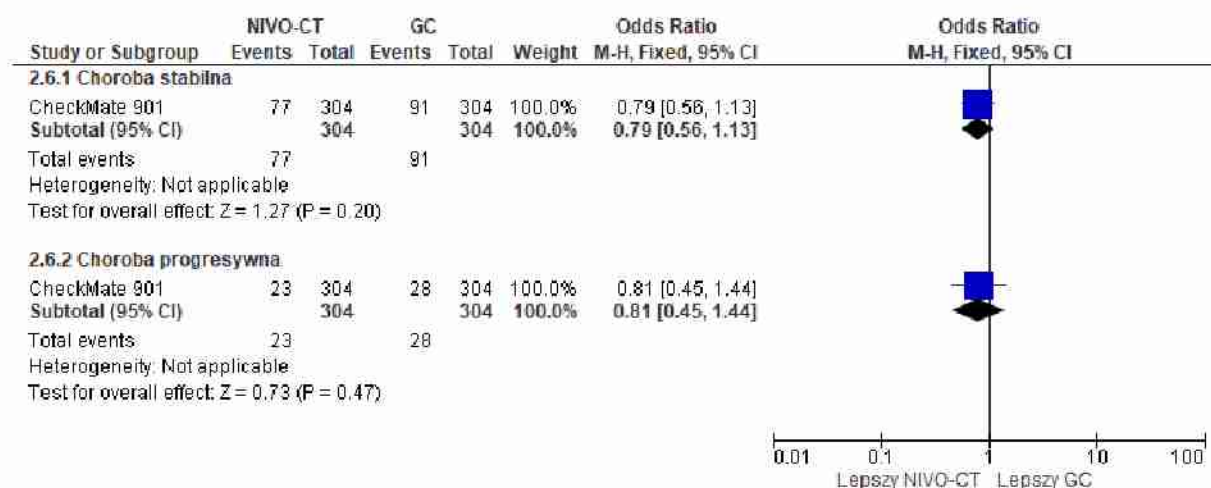
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 1 (OR).



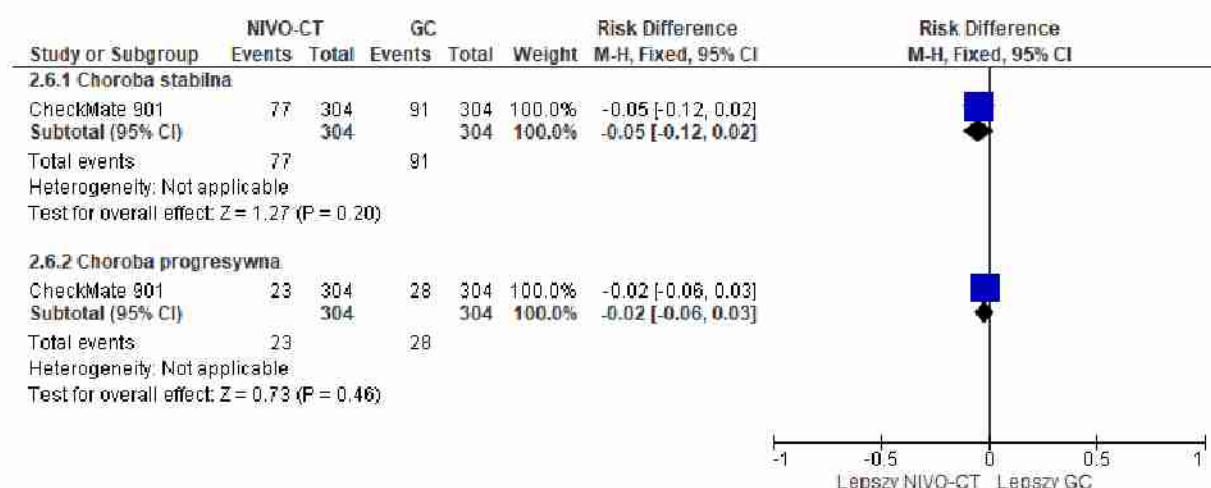
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 1 (RD).



Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 2 (OR).



Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 2 (RD).



Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca w obu grupach leczenia.

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie - ocena badacza.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [IQR]	GC, mies., mediana [IQR]
Czas do uzyskania ORR	180/133	2,1 [2,0; 2,3]	2,1 [2,0; 2,2]

OR - obiektywna odpowiedź na leczenie; IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (9,4 mies. [95%CI: 7,5; 13,3] vs 7,7 mies. [95%CI: 6,1; 9,5]).

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie - ocena badacza.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIVO-CT, mies., mediana [95%CI]	GC, mies., mediana [95%CI]
Czas do uzyskania ORR	180/133	9,4 [7,5; 13,3]	7,7 [6,1; 9,5]

OR - obiektywna odpowiedź na leczenie.

6 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego fazy III (CheckMate 901) bezpośrednio porównującego stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) ze stosowaniem gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (wywodzącego się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 ,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

W badaniu CheckMate 901 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ATP), tj. 304 chorych w grupie NIVO-CT i 288 chorych w grupie GC. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,4 mies. (zakres: 0; 47,9 mies.) w grupie NIVO-CT i 3,7 mies. (zakres: 0; 14,3 mies.) w grupie GC. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 33,4 miesiąca (zakres: 7,4; 62,4 mies.).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną (GC) na podstawie badania CheckMate 901 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO+CT vs GC.

Zdarzenie niepożądane*	NIVO-CT (N=304)	GC (N=288)
zdarzenia niepożądane, n** (%)	303 (100)	284 (99)
zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , n** (%)	233 (77)	195 (68)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	296 (97)	267 (93)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , n (%)	188 (62)	149 (52)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, n** (%)	64 (21)	50 (17)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia, n** (%)	34 (11)	22 (8)
zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym***, n (%)	89 (29)	2 (1)

Zdarzenie niepożądane*	NIVO-CT (N=304)	GC (N=288)
zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*** stopnia ≥ 3 , n (%)	20 (7)	0 (0)
poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)		
anemia	174 (57)	137 (48)
nudności	142 (47)	138 (48)
neutropenia	93 (31)	86 (30)
zmniejszona liczba neutrofili	75 (25)	60 (21)
zmęczenie	74 (24)	69 (24)
zmniejszony apetyt	68 (22)	45 (16)
zmniejszona liczba płytek krwi	66 (22)	43 (15)
zmniejszona liczba białych krwinek	64 (21)	40 (14)
wymioty	55 (18)	48 (17)
astenia	47 (15)	46 (16)
trombocytopenia	45 (15)	35 (12)
świąd	44 (14)	8 (3)
zaparcia	44 (14)	40 (14)
wysypka	41 (13)	10 (4)
biegunka	40 (13)	25 (9)
niedoczynność tarczycy	40 (13)	0 (0)
zwiększona kreatynina we krwi	39 (13)	35 (12)
leukopenia	38 (13)	33 (11)
poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3^, n (%)		
anemia	67 (22)	51 (18)
neutropenia	57 (19)	44 (15)
zmniejszona liczba neutrofili	44 (14)	32 (11)
zmniejszona liczba białych krwinek	30 (10)	11 (4)

*przedstawiono zdarzenia niepożądane bez względu na stopień, które zgłoszono u co najmniej 10% pacjentów w obu grupach od momentu otrzymania pierwszej dawki leku do 30 dni (100 dni w przypadku zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym) po zakończeniu okresu leczenia; badacz stwierdzał, czy zdarzenie niepożądane było związane z leczeniem w badaniu; **liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji; ***zdarzenia o podłożu immunologicznym zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane zgodne z mechanizmem lub składnikiem o podłożu immunologicznym, w przypadku których wykluczono przyczynę niezapalną (np. infekcja lub nowotwór) oraz włączono leczenie immunomodulujące; ^w każdej grupie wystąpiło jedno zdarzenie stopnia 5 (posocznica w grupie leczonej NIVO-CT oraz ostre uszkodzenie nerek w grupie otrzymującej GC).

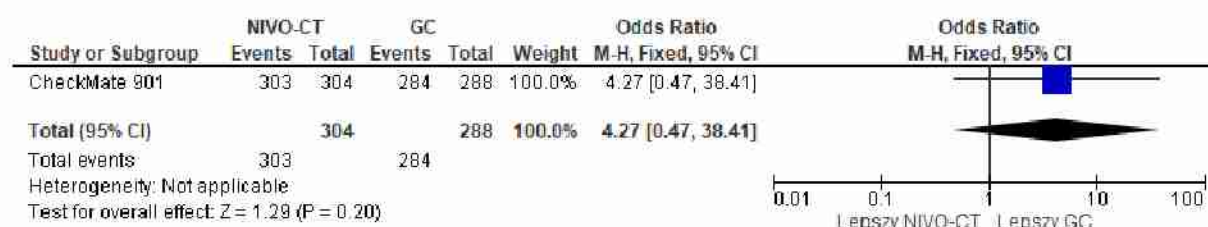
6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu CheckMate 901 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu analizowanych grupach (100% vs 99%; OR=4,27 [95%CI: 0,47; 38,41], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,03], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na).

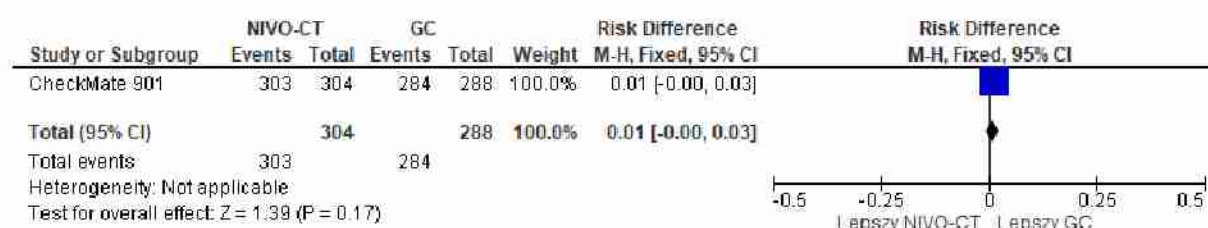
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	303 (100) / 284 (99)	304/288	4,27 [0,47; 38,41]	ns	0,01 [-0,004; 0,03]	ns	na

Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



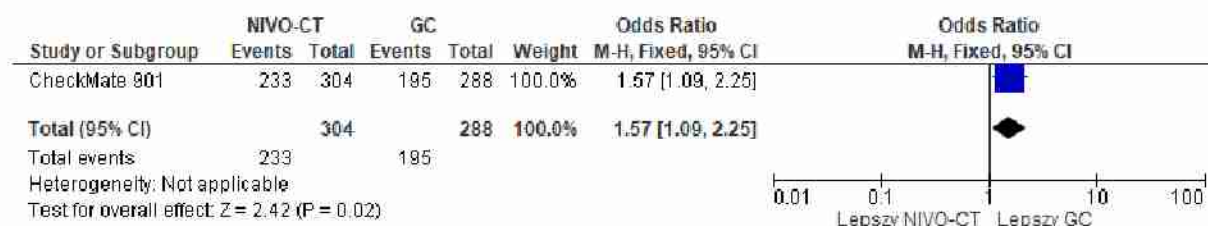
6.2 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 wskazują, że zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (77% vs 68%; OR=1,57 [95%CI: 1,09; 2,25], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01; NNH_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 6; 57]).

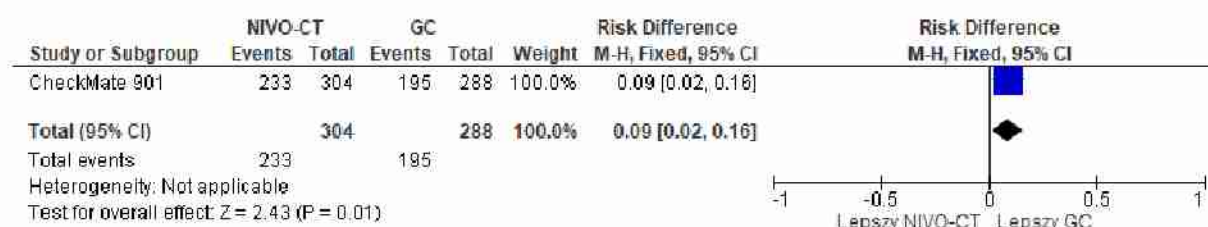
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN st. ≥3 łącznie	233 (77) / 195 (68)	304/288	1,57 [1,09; 2,25]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,01	11 [6; 57]

Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).



Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

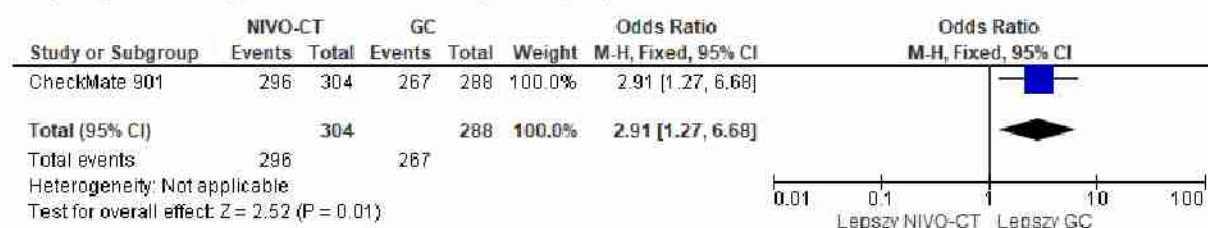
6.3.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (97% vs 93%; OR=2,91 [95%CI: 1,27; 6,68], p=0,01; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,009; NNH_{33,4 mies.}=21 [95%CI: 12; 86]).

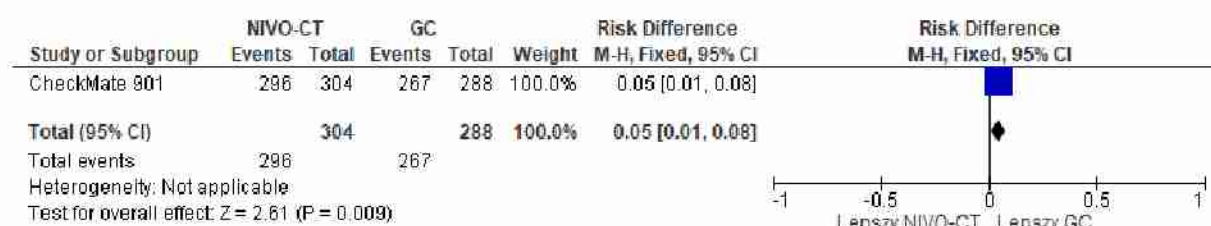
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem łącznie	296 (97) / 267 (93)	304/288	2,91 [1,27; 6,68]	0,01	0,05 [0,01; 0,08]	0,009	21 [12; 86]

Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.3.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC częstość występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- anemia (57% vs 48%; OR=1,48 [95%CI: 1,07; 2,04], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02; NNH_{33,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 60]);
- zmniejszony apetyt (22% vs 16%; OR=1,56 [95%CI: 1,03; 2,36], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,005; 0,13], p=0,04; NNH_{33,4 mies.}=14 [95%CI: 7; 219]);
- zmniejszona liczba płytek krwi (22% vs 15%; OR=1,58 [95%CI: 1,03; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,03; NNH_{33,4 mies.}=14 [95%CI: 7; 171]);
- zmniejszona liczba białych krwinek (21% vs 14%; OR=1,65 [95%CI: 1,07; 2,55], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNH_{33,4 mies.}=13 [95%CI: 7; 92]);
- świąd (14% vs 3%; OR=5,92 [95%CI: 2,74; 12,82], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6; 13]);
- wysypka (13% vs 4%; OR=4,33 [95%CI: 2,13; 8,83], p<0,00001; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=9 [95%CI: 6; 17]);
- niedoczynność tarczycy (13% vs 0%; OR=88,35 [95%CI: 5,41; 1443,97], p=0,002; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 10]);

oraz porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- nudności (47% vs 48%; OR=0,95 [95%CI: 0,69; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: 0,09; 0,07], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- neutropenia (31% vs 30%; OR=1,04 [95%CI: 0,73; 1,47], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,08], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- zmniejszona liczba neutrofilii (25% vs 21%; OR=1,24 [95%CI: 0,85; 1,83], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,11], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- zmęczenie (24% vs 24%; OR=1,02 [95%CI: 0,70; 1,49], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);

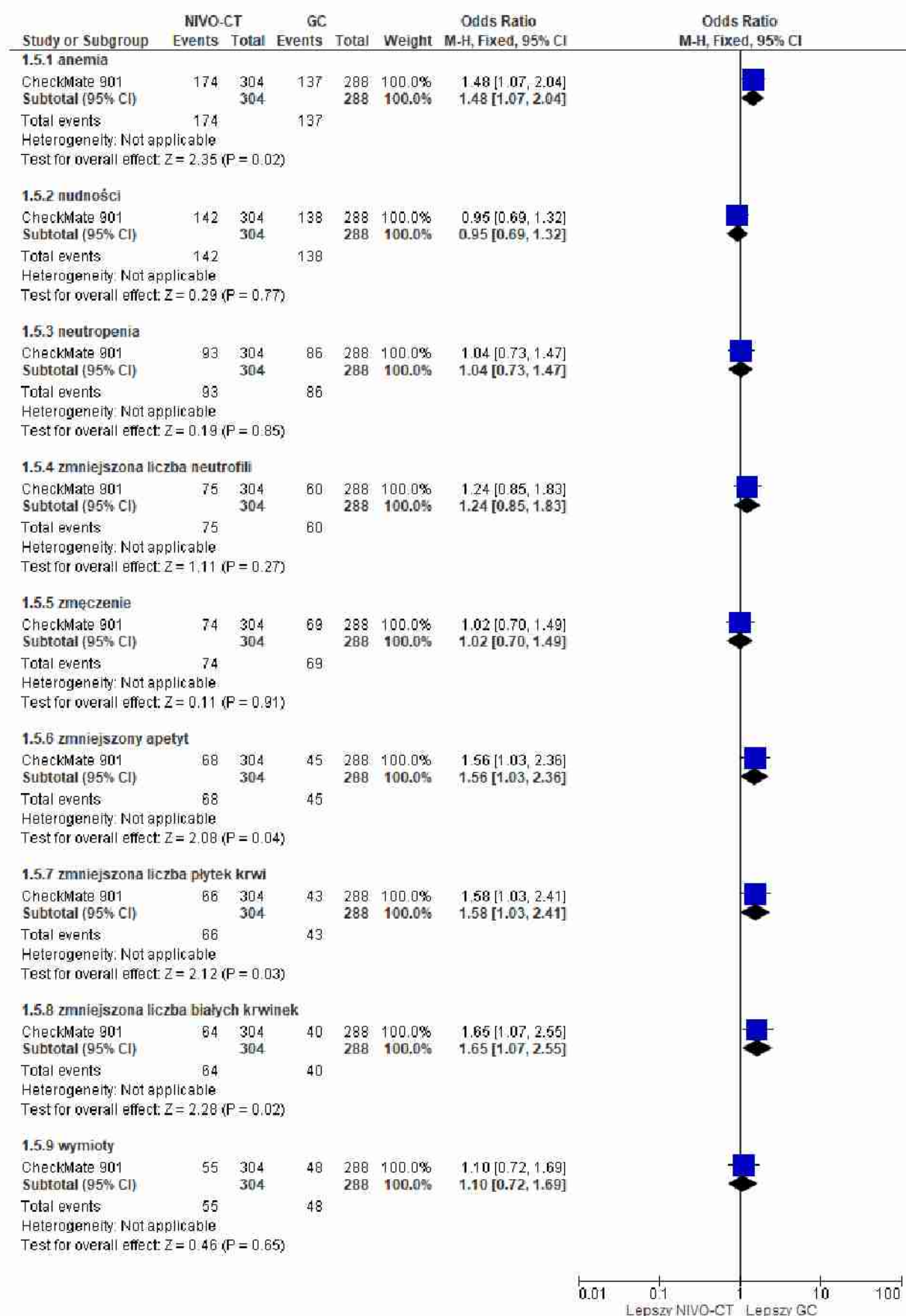
- wymioty (18% vs 17%; OR=1,10 [95%CI: 0,72; 1,69], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- astenia (15% vs 16%; OR=0,96 [95%CI: 0,62; 1,50], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- trombocytopenia (15% vs 12%; OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,02], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- zaparcia (14% vs 14%; OR=1,05 [95%CI: 0,66; 1,67], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- biegunka (13% vs 9%; OR=1,59 [95%CI: 0,94; 2,70], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- zwiększona kreatynina we krwi (13% vs 12%; OR=1,06 [95%CI: 0,65; 1,73], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- leukopenia (13% vs 11%; OR=1,10 [95%CI: 0,67; 1,81], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na).

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

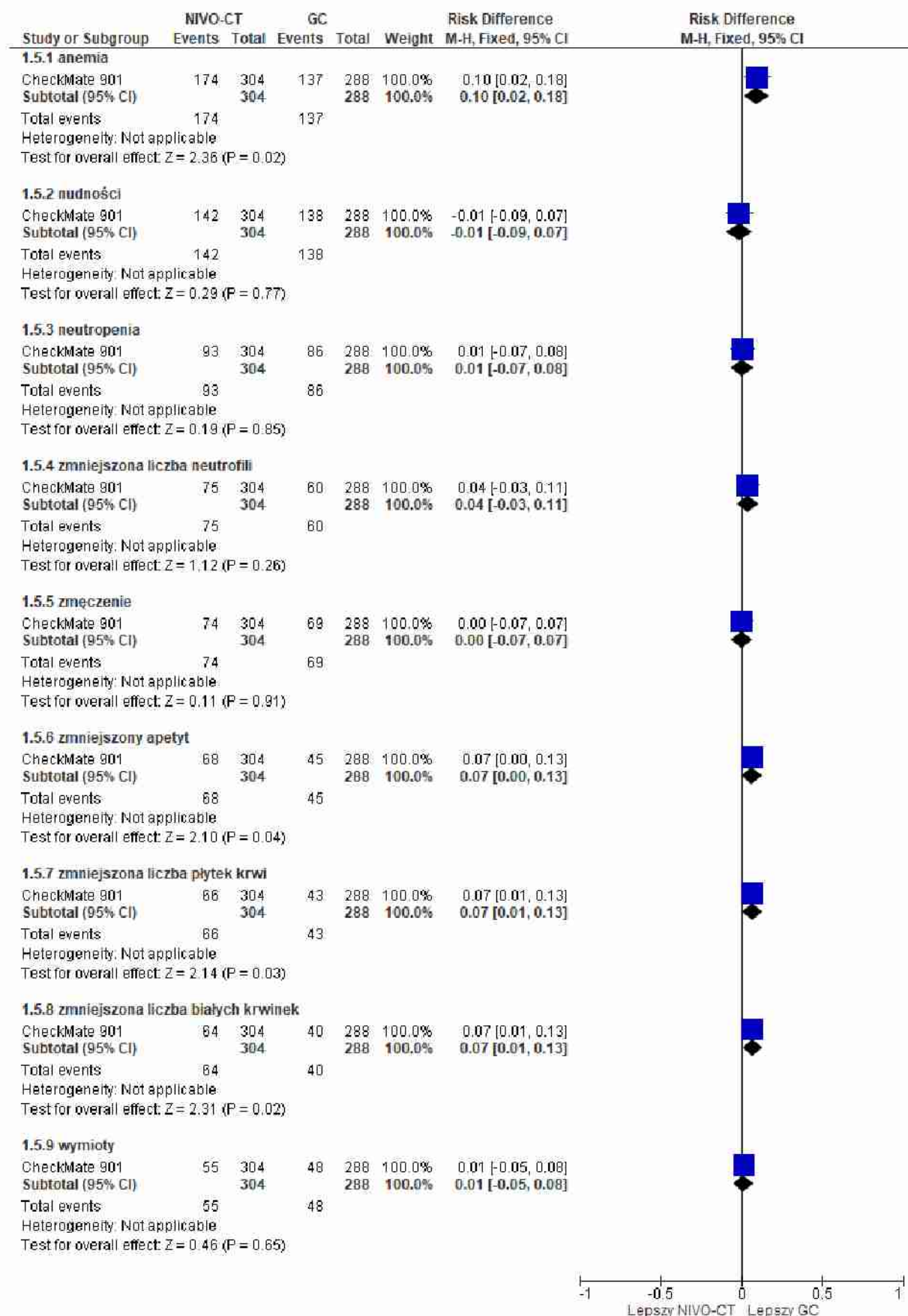
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
anemia	174 (57) / 137 (48)	304 / 288	1,48 [1,07; 2,04]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	10 [5; 60]
nudności	142 (47) / 138 (48)	304 / 288	0,95 [0,69; 1,32]	ns	-0,01 [0,09; 0,07]	ns	na
neutropenia	93 (31) / 86 (30)	304 / 288	1,04 [0,73; 1,47]	ns	0,01 [-0,07; 0,08]	ns	na
zmniejszona liczba neutrofilii	75 (25) / 60 (21)	304 / 288	1,24 [0,85; 1,83]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
zmęczenie	74 (24) / 69 (24)	304 / 288	1,02 [0,70; 1,49]	ns	0,004 [-0,07; 0,07]	ns	na
zmniejszony apetyt	68 (22) / 45 (16)	304 / 288	1,56 [1,03; 2,36]	0,04	0,07 [0,005; 0,13]	0,04	14 [7; 219]
zmniejszona liczba płytek krwi	66 (22) / 43 (15)	304 / 288	1,58 [1,03; 2,41]	0,03	0,07 [0,01; 0,13]	0,03	14 [7; 171]
zmniejszona liczba białych krwinek	64 (21) / 40 (14)	304 / 288	1,65 [1,07; 2,55]	0,02	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	13 [7; 92]
wymioty	55 (18) / 48 (17)	304 / 288	1,10 [0,72; 1,69]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
astenia	47 (15) / 46 (16)	304 / 288	0,96 [0,62; 1,50]	ns	-0,01 [-0,06; 0,05]	ns	na
trombocytopenia	45 (15) / 35 (12)	304 / 288	1,26 [0,78; 2,02]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns	na
świąd	44 (14) / 8 (3)	304 / 288	5,92 [2,74; 12,82]	<0,001	0,12 [0,07; 0,16]	<0,001	8 [6; 13]
zaparcia	44 (14) / 40 (14)	304 / 288	1,05 [0,66; 1,67]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
wysypka	41 (13) / 10 (4)	304 / 288	4,33 [2,13; 8,83]	<0,001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,001	9 [6; 17]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
biegunka	40 (13) / 25 (9)	304 / 288	1,59 [0,94; 2,70]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
niedoczynność tarczycy	40 (13) / 0 (0)	304 / 288	88,35 [5,41; 1443,97]	0,002	0,13 [0,09; 0,17]	<0,001	7 [5; 10]
zwiększona kreatynina we krwi	39 (13) / 35 (12)	304 / 288	1,06 [0,65; 1,73]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
leukopenia	38 (13) / 33 (11)	304 / 288	1,10 [0,67; 1,81]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na

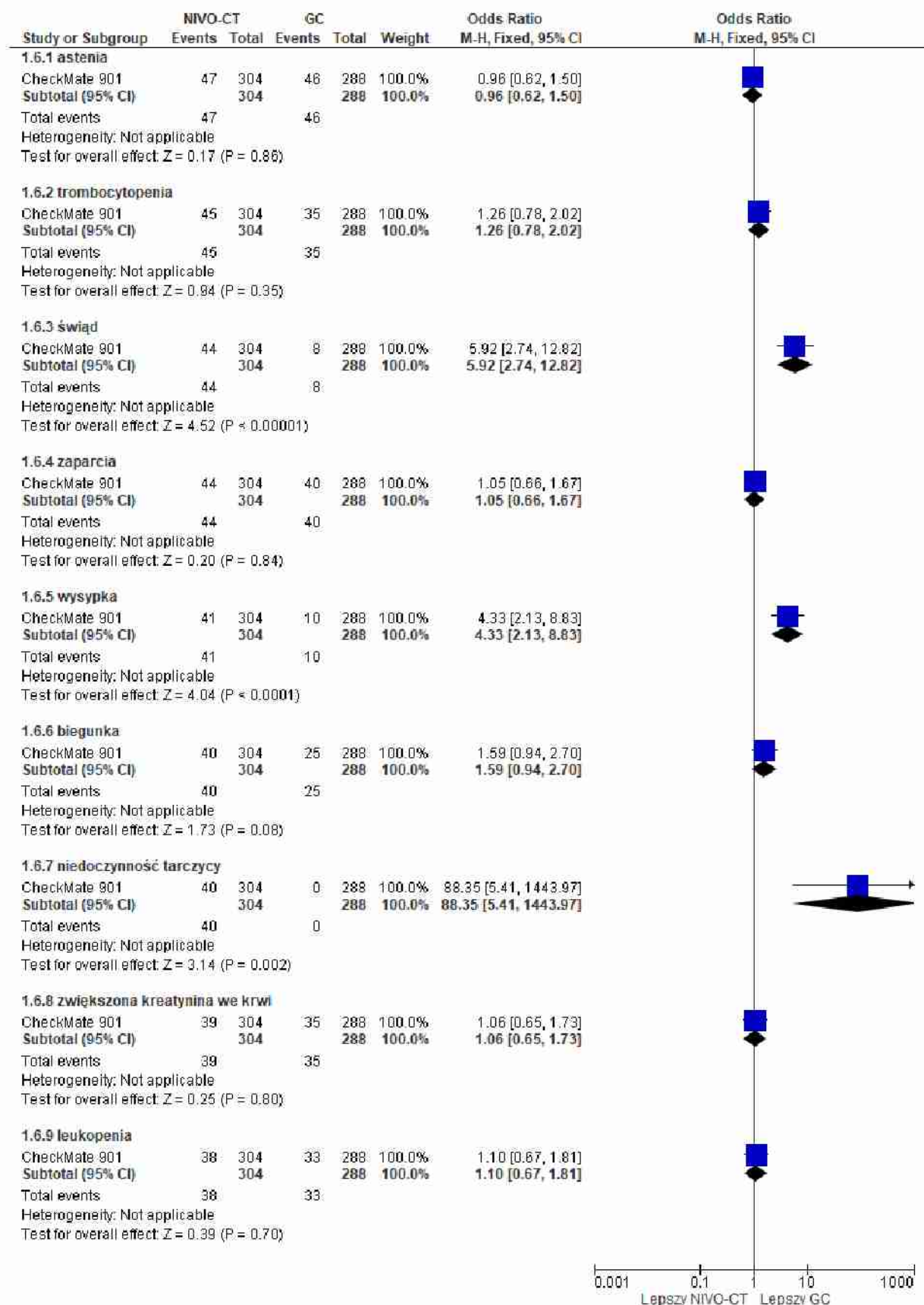
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (OR).



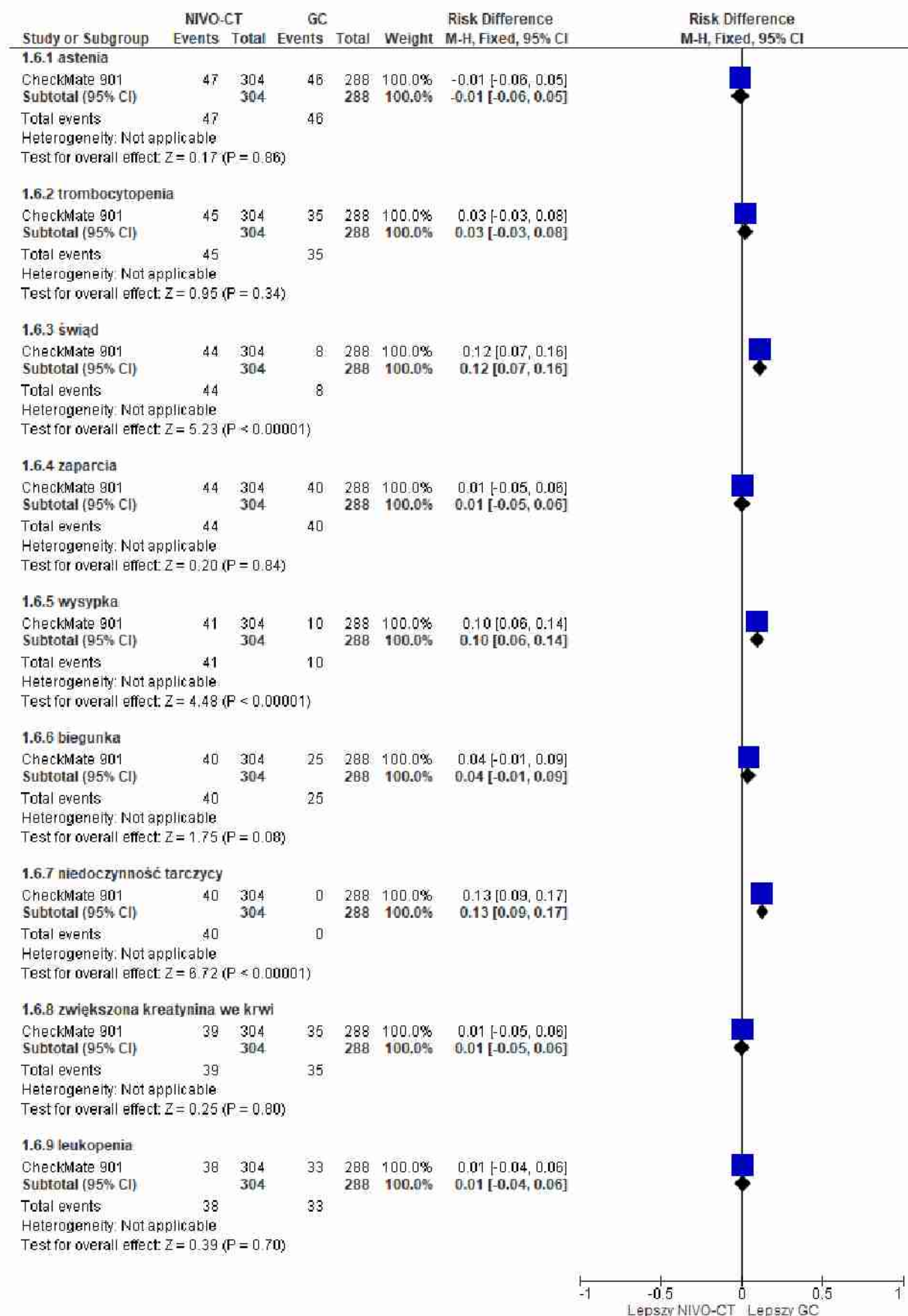
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (RD).



Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (OR).



Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (RD).



6.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie

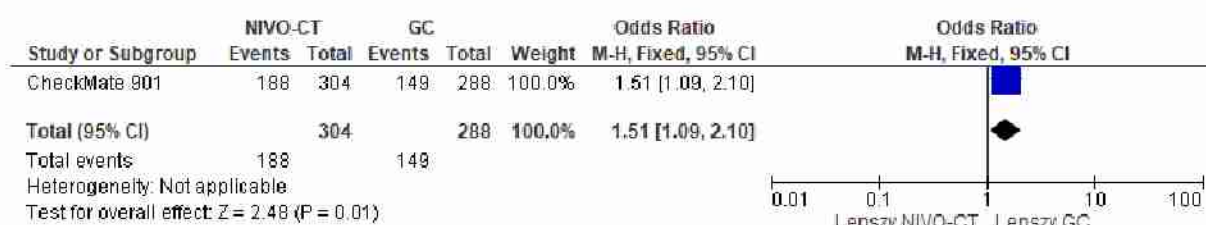
6.4.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie

W badaniu CheckMate 901 częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (62% vs 52%; OR=1,51 [95%CI: 1,09; 2,10], $p=0,01$; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], $p=0,01$; NNH_{33,4 mies.}=9 [95%CI: 5; 46]).

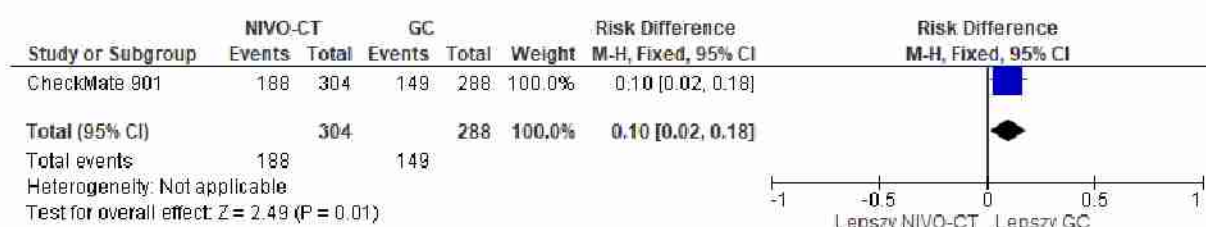
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem st. ≥ 3 łącznie	188 (62) / 149 (52)	304/288	1,51 [1,09; 2,10]	0,01	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	9 [5; 46]

Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).



Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



6.4.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 :

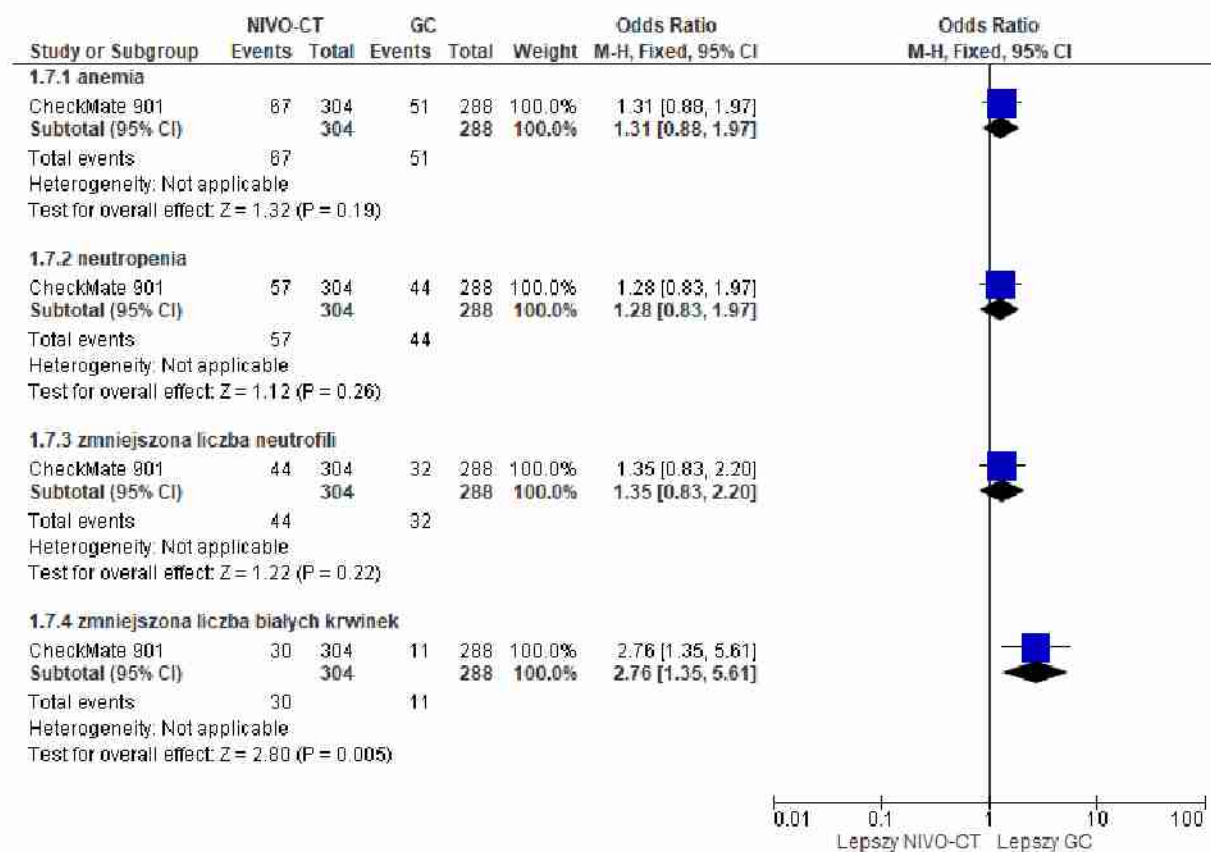
- anemia (22% vs 18%; OR=1,31 [95%CI: 0,88; 1,97], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- neutropenia (19% vs 15%; OR=1,28 [95%CI: 0,83; 1,97], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,1], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);
- zmniejszona liczba neutrofilii (14% vs 11%; OR=1,35 [95%CI: 0,83; 2,20], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na).

Częstość występowania zmniejszonej liczby białych krwinek był istotnie statystycznie większą w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (10% vs 4%; OR=2,76 [95%CI: 1,35; 5,61], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,003; NNH_{33,4 mies.}=16 [95%CI: 9; 49]).

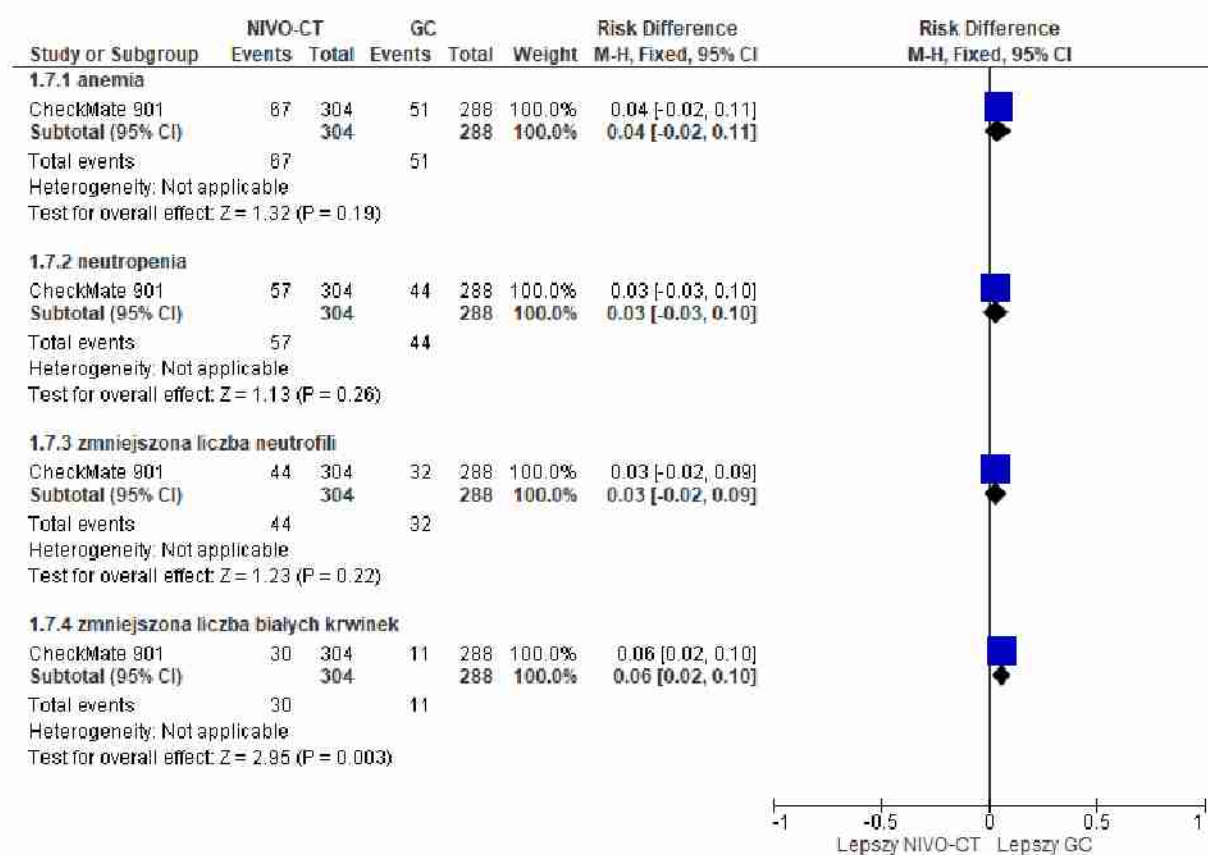
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne darzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 .

Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
anemia	67 (22)/ 51 (18)	304/288	1,31 [0,88; 1,97]	ns	0,04 [-0,02; 0,11]	ns	na
neutropenia	57 (19)/ 44 (15)	304/288	1,28 [0,83; 1,97]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
zmniejszona liczba neutrofilii	44 (14)/ 32 (11)	304/288	1,35 [0,83; 2,20]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
zmniejszona liczba białych krwinek	30 (10)/ 11 (4)	304/288	2,76 [1,35; 5,61]	0,005	0,06 [0,02; 0,10]	0,003	16 [9; 49]

Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne darzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (OR).



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (RD).



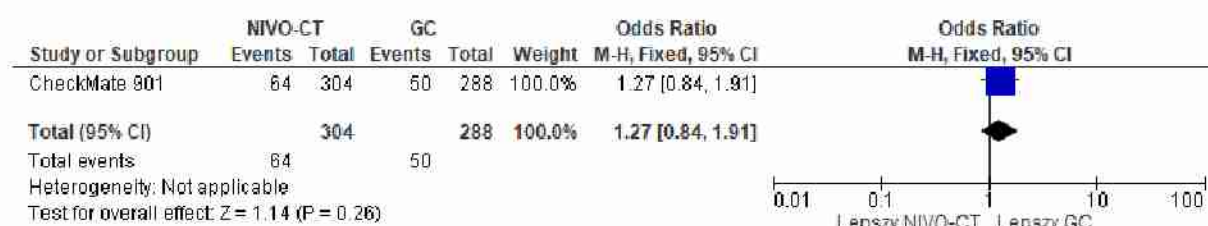
6.5 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie w obu analizowanych grupach (21% vs 17%; OR=1,27 [95%CI: 0,84; 1,91], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na).

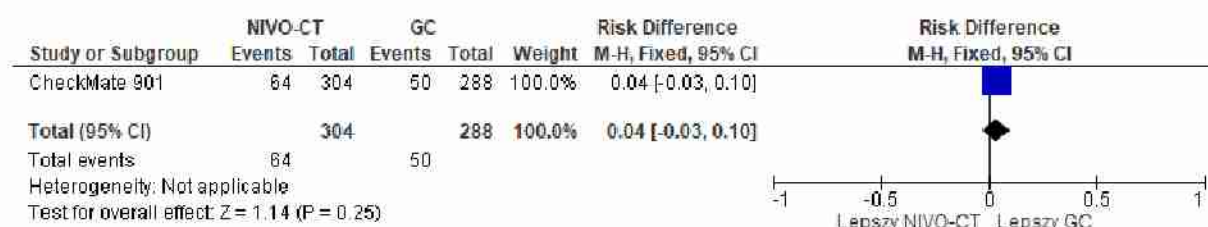
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem prow. do przerwania leczenia łącznie	64 (21) / 50 (17)	304/288	1,27 [0,84; 1,91]	ns	0,04 [-0,03; 0,10]	ns	na

Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).



Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).



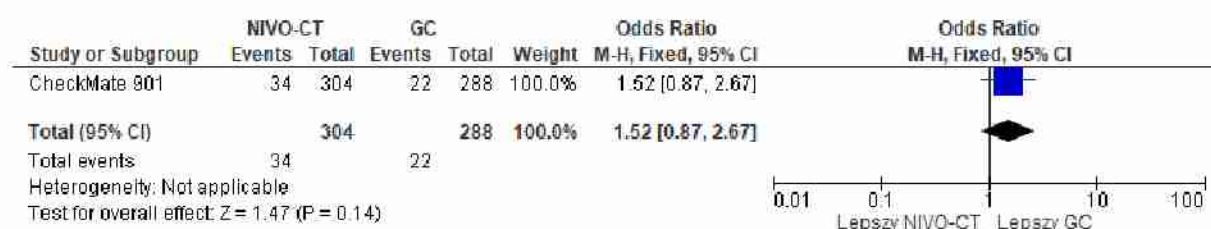
6.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach (11% vs 8%; OR=1,52 [95%CI: 0,87; 2,67], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na).

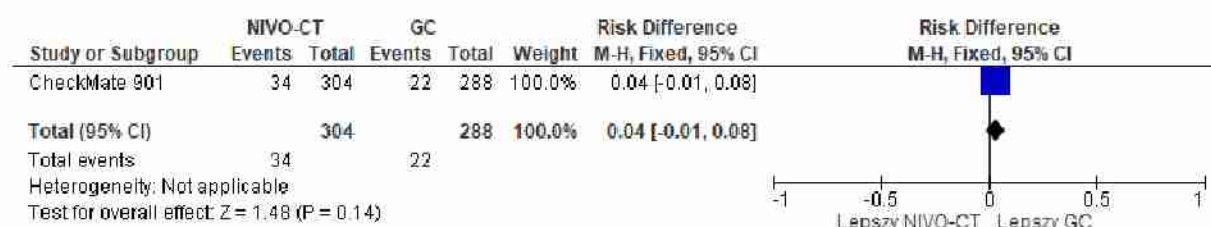
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem st. ≥ 3 prow. do przerwania leczenia łącznie	34 (11) / 22 (8)	304/288	1,52 [0,87; 2,67]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na

Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).



Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).



6.7 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym łącznie w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (79% vs 1%; OR=59,20 [95%CI: 14,42; 243,07], $p < 0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,23; 0,34], $p < 0,00001$; NNH_{33,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]).

Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN o podłożu immunologicznym łącznie	89 (29) / 2 (1)	304 / 288	59,20 [14,42; 243,07]	<0,01	0,29 [0,23; 0,34]	<0,01	3 [2; 4]

Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).



Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).



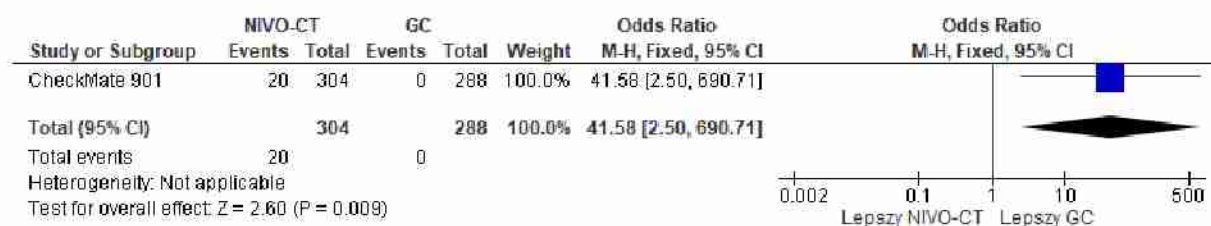
6.8 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie

W badaniu CheckMate 901 częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (7% vs 0%; OR=41,58 [95%CI: 2,50; 690,71], $p=0,009$; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09], $p<0,00001$; NNH_{33,4 mies.}=15 [95%CI: 10; 26]).

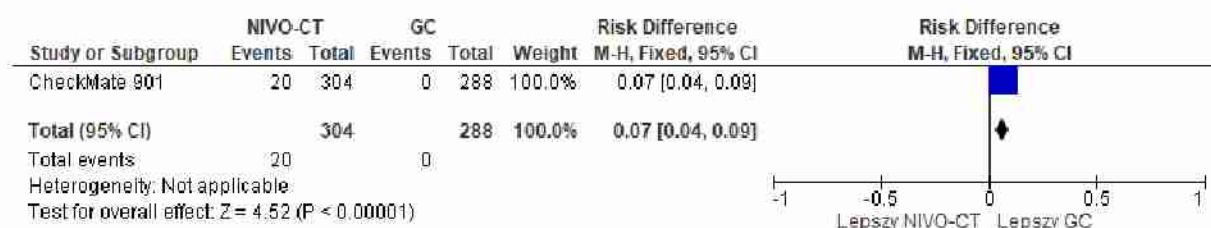
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN o podłożu immunologicznym st. ≥ 3 łącznie	20 (7)/ 0 (0)	304/ 288	41,58 [2,50; 690,71]	0,009	0,07 [0,04; 0,09]	<0,001	15 [10; 26]

Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie (OR).



Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla niwolumabu bez względu na skojarzenie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych⁷ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu – dostęp 09.12.2024 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków⁸ (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu – dostęp 09.12.2024 r.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem samego leku Opdivo (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) obejmują: zmęczenie, ból mięśni i kości, biegunkę, wysypkę, kaszel, nudności (mdłości), swędzenie, zmniejszenie apetytu, ból stawów, zaparcia, trudności w oddychaniu, ból brzucha, zakażenie nosa i gardła, gorączka, ból głowy, niedokrwistość (niska liczba czerwonych krwinek) i wymioty (EMA Opdivo).

Opdivo często wiąże się także z działaniami niepożądanymi związanymi z działaniem układu odpornościowego na narządy organizmu. Większość z nich ustąpi po zastosowaniu odpowiedniego leczenia lub po zaprzestaniu stosowania leku Opdivo (EMA Opdivo).

Podczas stosowania leku Opdivo z innymi lekami przeciwnowotworowymi mogą wystąpić dodatkowe działania niepożądane (EMA Opdivo).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA – dostęp 09.12.2024 r.

Najczęściej zgłaszano choroby nowotworowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

⁷ <https://www.gov.pl/web/urpl>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en>

Tab. 58. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 995	164	3 159
Zaburzenia serca	2 845	217	3 062
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	48	3	51
Zaburzenia ucha i błędnika	221	39	260
Zaburzenia endokrynologiczne	8 350	280	8 630
Zaburzenia oka	1 264	161	1 425
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 573	907	10 480
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9 259	2 517	11 776
Zaburzenia wątroby	5 931	225	6 156
Zaburzenia układu immunologicznego	1 312	67	1 379
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 394	482	4 876
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	6 438	1 439	7 877
Nieprawidłowe wyniki badań	4 536	671	5 207
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 260	374	4 634
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 374	493	4 867
Choroby nowotworowe	11 168	1 372	12 540
Zaburzenia układu nerwowego	4 846	658	5 504
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	40	0	40
Problemy związane z produktem	32	16	48
Zaburzenia psychiczne	667	171	838
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 831	205	3 036
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	131	31	162
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9 236	697	9 933
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 504	609	8 113
Okoliczności społeczne	30	16	46
Procedury chirurgiczne i medyczne	398	103	501
Zaburzenia naczyniowe	1 457	185	1 642
Łącznie	53 630	5 368	58 998

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 09.12.2024 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu (FDA) - dostęp 09.12.2024 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), możliwość wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, gruźlicy (FDA 2018), możliwość wystąpienia powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (FDA 2017a), możliwość odrzucenia przeszczepu narządu litego (FDA 2019), twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021b) oraz rogowiaka kolczystokomórkowego (FDA 2022).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie *VigiAccess*™ (WHO-UMC 2024)⁹ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 09.12.2024 r.

Tab. 59. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 674
Zaburzenia serca	4 317
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	67
Zaburzenia ucha i błędnika	480
Zaburzenia endokrynologiczne	11 197
Zaburzenia oka	2 051
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 641
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	26 069
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7 467
Zaburzenia układu immunologicznego	1 752
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 293
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	12 804
Nieprawidłowe wyniki badań	8 623
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 365
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 372
Choroby nowotworowe	12 246
Zaburzenia układu nerwowego	8 968
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	64
Problemy związane z produktem	160
Zaburzenia psychiczne	1 911
Zaburzenia nerek i układu moczowego	4 574
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	318
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	15 224
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 136

⁹ <https://www.vigiaccess.org/152>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Sytuacje społeczne	152
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	916
Zaburzenia naczyniowe	2 932
Łącznie	181 773

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 09.12.2024 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych chorych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (EAU MIBC 2024, ESMO 2024, NCCN 2024) i aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) uznano, że **właściwym komparatorem dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu będzie chemioterapia, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną, ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).**

Do dnia 09 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne CheckMate 901 porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej), tj. **w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.** Ramię komparatora w badaniu klinicznym nie jest jednak w pełni spójne z praktyką kliniczną w Polsce, zgodnie z którą pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogą otrzymać terapię podtrzymującą awelumabem (przy spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego). W badaniu CheckMate 901 jedynie niewielka część pacjentów w ramieniu GC otrzymała terapię inhibitorami punktów kontrolnych, w tym awelumabem (8,9%), przed progresją choroby.

W ramach przeprowadzonego dodatkowo przeglądu systematycznego, zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne JAVELIN Bladder 100 oceniające stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną). Nie jest jednak możliwe przeprowadzenie porównania między badaniami ze względu na różnice w populacjach i projekcie badań. W badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie - efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem. Z kolei w badaniu CheckMate 901 niwolumab stosowany jest równorzędnie z chemioterapią - w obu ramionach wyniki skuteczności uwzględniają stosowanie chemioterapii.

W związku z powyższym, ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną przedstawiono na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.).

Mediana wieku w populacji chorych włączonych do badania CheckMate 901 wynosiła 65 (zakres: 32; 86) lat w grupie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz 65 (zakres 35; 85) lat w grupie chemioterapii. Ograniczenie badania może stanowić relatywnie mała ilość pacjentów, reprezentujących różnorodne mniejszości.

Zgodnie z oceną według skali Jadad badanie CheckMate 901 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3/5 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z otwartego charakteru

badania, przy czym brak zaślepienia był uzasadniony biorąc pod uwagę m. in. różnice w długości terapii (stosowanie niwolumabu w monoterapii po ukończeniu fazy skojarzonej) czy różnice w rodzaju toksyczności spowodowanych chemioterapią i immunoterapią. Otwarty charakter badania pozwolił na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka analizowanego badania cechowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono na nieznane. W przypadku oceny częstości zgonów (przeżycie całkowite) będącej oceną obiektywną, wydaje się, że zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, biorąc pod uwagę, że punkty końcowe (przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie) oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST. Pomimo braku szczegółowego opisu metod randomizacji, ryzyko związane z randomizacją pacjentów do poszczególnych grup również oceniono jako niskie ze względu na zastosowanie interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT) zgodnie z protokołem badania.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Zgodnie z definicją, w przypadku przeżycia wolnego od progresji, dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby, zostały ocenzone w momencie ostatniej oceny guza, która została przeprowadzona w dniu lub przed datą rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. W związku z tym uzyskane wyniki dla głównego punktu końcowego przedstawiają „czysty efekt” analizowanej interwencji oraz chemioterapii w ramieniu kontrolnym, co nie jest spójne z praktyką kliniczną w Polsce, biorąc pod uwagę możliwość zatasowania terapii podtrzymującej awelumabem przed progresją choroby.

W związku z powyższym, dodatkowo przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w badaniu CheckMate 901, która nie obejmowała cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją. Cenzurowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji w wyniku późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby dotyczyło 24 (7,9%) chorych leczonych NIVO-CT i 74 (24,3%) chorych leczonych GC. Spośród tych pacjentów jedynie 27 (8,9%) chorym podano awelumabem.

Do przeglądu systematycznego włączono również 2 opracowania wtórne (Monteiro 2024, Di Civita 2024), w których analizowano wyniki badania CheckMate 901. Badania charakteryzowały niską jakością w skali AMSTAR 2 z uwagi m. in. na brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia ich wykluczenia oraz brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. Dodatkowo w badaniu Di Civita 2024 selekcja badań nie została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Niwolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 23 maja

2024 r. (EMA Opdivo), co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

10 Dyskusja

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i różni się w zależności od postaci raka (Drewa 2018). W przypadku choroby przerzutowej stosuje się leczenie systemowe. Dotychczas standardem postępowania w pierwszej linii leczenia była terapia skojarzona na bazie cisplatyny (PTOK PTU 2022). Aktualnie najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2024 r. (EAU MIBC 2024) wskazują na nowe możliwości terapeutyczne, m. in. **niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną**, zgodnie z najnowszymi wynikami opublikowanych badań klinicznych. W Polsce nie są jednak dostępne nowe opcje terapeutyczne (Obwieszczenie MZ), w związku z tym standard postępowania stanowi chemioterapia oparta na związkach platyny. U wybranych pacjentów, tj. u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po 4-6 cyklach chemioterapii opartej o pochodną platyny z gemcytabiną, można rozważyć refundowane w ramach programu lekowego leczenie podtrzymujące awelumabem. **Na tej podstawie uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu będzie sama chemioterapia, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną, ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii).**

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do dnia 09 grudnia 2024 r. w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (CheckMate 901) porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej. Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne (Monteiro 2024, Di Civita 2024), w których analizowano wyniki badania CheckMate 901 (spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie).

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny dla terapii podtrzymującej awelumabu po chemioterapii, w ramach którego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (JAVELIN Bladder 100) oceniające stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną).

Nie jest jednak możliwe przeprowadzenie porównania między badaniami ze względu na różnice w populacjach i projekcie badań (w badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie - efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem; w badaniu CheckMate 901 niwolumab stosowany jest równorzędnie z chemioterapią - w obu ramionach wyniki skuteczności uwzględniają stosowanie chemioterapii). Na wyżej wymienione różnice

między badaniami wskazują autorzy badania CheckMate 901 (van der Heijden 2023) oraz autorzy opracowania wtórnego Monteiro 2024 włączono w ramach niniejszej analizy, w którym analizowano korzyści z immunoterapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego.

W związku z powyższym, ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną przedstawiono na podstawie badania klinicznego CheckMate 901.

Badanie CheckMate 901 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Badanie CheckMate 901 składa się z dwóch części. Pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną randomizowano w stosunku 1:1:1:1 do dwóch części badania (po dwa ramiona w każdej części badania). W pierwszej części badania (analizowanej w niniejszym raporcie) pacjentów przydzielono do otrzymywania niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną lub gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną. Każda część badania miała osobną moc statystyczną, w związku z tym może być rozpatrywana i analizowana osobno.

Zgodnie z oceną według skali Jadad badanie CheckMate 901 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt.), ze względu na brak zaślepienia w badaniu. Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka analizowanego badania cechowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono na nieznane. Biorąc pod uwagę m. in. różnice w długości terapii (stosowanie niwolumabu w monoterapii po ukończeniu fazy skojarzonej), czy różnice w rodzaju toksyczności spowodowanych chemioterapią i immunoterapią, brak zaślepienia wydaje się być uzasadniony. Otwarty charakter badania pozwolił na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią. Należy również zaznaczyć, że w przypadku oceny częstości zgonów (przeżycie całkowite) będącej oceną obiektywną, brak zaślepienia próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Inne punkty końcowe w badaniu, tj. przeżycie wolne od progresji choroby i odpowiedź na leczenie, oceniane były w ramach zaślepienia, niezależnego przeglądu centralnego (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST. Uznano więc, że ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów jako niskie pomimo otwartego charakteru badania.

Ocenę skuteczności w badaniu CheckMate 901 przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), tj. w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę głównych punktów końcowych w subpopulacji chorych, u których poziom ekspresji PD-L1 wynosił $\geq 1\%$ na komórkach guza (subpopulacja PD-L1 $\geq 1\%$). Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EQ-VAS oceniano w populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę początkową i późniejszą, tj. podczas wizyt kontrolnych. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej leku. W grupie GC zaplanowane leczenie zgodnie z protokołem otrzymało 288/304 (94,7%) chorych.

W badaniu CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.) w docelowej populacji chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC wykazano:

- **istotnie statystycznie niższe o 22% ryzyko zgonu** (HR=0,78 [95%: 0,63; 0,96], p=0,02);

- **istotnie statystycznie niższe o 28% ryzyko progresji choroby w ocenie BICR** (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001);
- **istotnie statystycznie niższe o 30% ryzyko progresji choroby w ocenie badacza** (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05).

Wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. **istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC** (21,7 mies. vs 18,9 mies.) jest szczególnie godny uwagi, biorąc pod uwagę, że mediana przeżycia całkowitego wynosząca 18,9 miesiąca, którą zaobserwowano w grupie otrzymującej gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną, była dłuższa niż raportowano we wcześniejszych badaniach (von der Maase 2000, von der Maase 2005).

Odsetki chorych przeżywających, tj. u których nie wystąpił zgon po 12 oraz po 24 miesiącach **były numerycznie większe w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC**, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OS po 12 mies.: 70% vs 63%, OR=1,38 [95%CI: 0,99; 1,94], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,003; 0,15], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; OS po 24 mies.: 47% vs 41%, OR=1,29 [95%CI: 0,94; 1,78], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na). W przypadku PFS **istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies.** (OR=1,88 [95%CI: 1,31; 2,69], p=0,0006; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,0005; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;19]), jak i po 24 mies. (OR=2,89 [95%CI: 1,81; 4,60], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,00001; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;13]).

Przedstawione wyniki w zakresie przeżycia wolne od progresji choroby, zgodnie z definicją w badaniu, nie uwzględniają danych dotyczących pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją choroby. Cenzurowanie danych dotyczących PFS w wyniku późniejszego leczenia przeciwnowotworowego przed progresją choroby nastąpiło u 24 (7,9%) chorych leczonych NIVO-CT i u 74 (24,3%) chorych leczonych GC. Spośród tych pacjentów jedynie 27 (8,9%) chorych otrzymało awelumab.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki, które nie obejmowały opisanego wyżej cenzurowania danych dla pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją. Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w obu analizowanych grupach uzyskane w ramach analizy wrażliwości były spójne z medianami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej i wyniosły 7,9 mies. [95%CI: 7,6; 9,5] w grupie NIVO-CT i 7,5 mies. [95%CI: 6,1; 7,8] w grupie GC. Ryzyko progresji choroby było **istotnie statystycznie niższe o 26% w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC** (HR=0,74 [95%: 0,62; 0,89], p<0,05).

W badaniu CheckMate 901 wykazano, że niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią charakteryzuje się również udowodnioną wyższą skutecznością w porównaniu do samej chemioterapii w zakresie odpowiedzi na leczenie. W grupie NIVO-CT w porównaniu do GC wykazano: **istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną i całkowitą odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie BICR** (ORR: 58% vs 43%, OR=1,79 [95%CI: 1,30; 2,47], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22], p=0,003; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 16]; CR: 22% vs 12%; OR=2,06 [95%CI: 1,33; 3,21], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,001; NNT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 7; 26]), jak i w ocenie badacza (ORR: 59% vs 44%, OR=1,87 [95%CI: 1,35; 2,58], p=0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], p=0,0001; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 14]; CR: 14% vs 8%, OR=1,90 [95%CI: 1,11; 3,26], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNT_{33,4 mies.}=17 [95%CI: 10; 94]).

W grupie chorych otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną wykazano wczesną aktywność przeciwnowotworową, z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi wynoszącą około 2 miesiące, co było zbliżone do wartości w grupie chemioterapii. Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi **była prawie trzykrotnie dłuższa w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC (37,1 mies. vs 13,2 mies.)**, pomimo maksymalnie 2-letniego leczenia niwolumabem w grupie NIVO-CT.

Powyższe wyniki wskazują na trwałe korzyści w zakresie skuteczności w wyniku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną.

Na podstawie wyników z badań klinicznych CheckMate 901 i JAVELIN Bladder 100 nie jest możliwe porównanie skuteczności immunoterapii skojarzonej niwolumabem z terapią podtrzymującą awelumabem (patrz opis powyżej). Na potrzeby oceny ekonomicznej (patrz: *Analiza ekonomiczna*) w modelu ekonomicznym krzywe OS i PFS z badania CheckMate 901 w ramieniu komparatora, po zakończeniu terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną i zalecanego okresu bez leczenia, skorygowano za pomocą współczynników ryzyka (HR) bezpośrednio z badania JAVELIN Bladder 100 (Sridhar 2023). Analiza wyników z uwzględnianiem skorygowanych krzywych w ramieniu komparatora, wskazuje, że **zastosowanie niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) pozwala na wydłużenie życia w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (GC ± awelumab).**

Profil bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901 był porównywalny w grupach NIVO-CT i GC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 . Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC. Należy jednak podkreślić, że niwolumab w leczeniu nowotworów złośliwy jest dostępny na rynku od lat, a jego **profil bezpieczeństwa jest dobrze rozpoznany i potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych.**

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT, są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także jak podkreślają autorzy publikacji, **otrzymany profil bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest zgodny z profilami bezpieczeństwa tych leków** ustalonymi w poprzednich badaniach z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, a zgony związane z leczeniem występowały rzadko (van der Maase 2000, Sharma 2017, Bajorin 2021). Warto zaznaczyć, że raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów. Wyniki dotyczące jakości życia wskazują, że, pomimo większej częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych w grupie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, **ogólny stan zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 był stabilny w obu grupach**, bez zmian o więcej niż 10 punktów w żadnym kierunku (poprawa/pogorszenie) przez 16 tygodni. Zaobserwowano jednak tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt w ramieniu NIVO-CT.

Złe rokowanie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia wynosi ok. 8,8%; NCI Facts), brak istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów z przerzutami w ciągu ostatnich ~20 lat (NCI SEER, KRN Raporty) oraz brak innowacyjnych, wysoce skutecznych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego w Polsce stosowanych bez względu na skuteczność chemioterapii, **jest powodem istnienia niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, na które odpowiedzią może być terapia skojarzona niwolumabem.** W Polsce, według aktualnego zakresu refundacji, jeżeli pacjent nie zareaguje na chemioterapię, nie zostanie w ogóle zakwalifikowany do immunoterapii w ramach programu lekowego - tylko reakcja na chemioterapię daje możliwość kontynuacji leczenia (leczenie podtrzymujące awelumabem; Raport RPM 2024).

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 (Opdivo ChPL). Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego 23 maja 2024 r. na podstawie wyników badania CheckMate 901 (EMA Opdivo).

Badanie CheckMate 901 zostało ograniczone do korzyści wynikających z dodania blokady PD-1 do chemioterapii opartej na cisplatynie, biorąc pod uwagę rozbieżności w dotychczasowych badaniach fazy III, które mogą wynikać z różnic w immunomodulacyjnym działaniu cisplatyny i karboplatyny (Galsky 2021, Anker 2023, Hato 2014). W badaniu IMvigor130 w przypadku guzów ze zwiększoną ekspresją PD-L1 przed rozpoczęciem leczenia otrzymano lepsze wyniki leczenia atezolizumabem u pacjentów leczonych jednocześnie gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną, a nie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatyną (Galsky 2021). Dane te wskazują na potencjalne immunogenne działanie cisplatyny i potwierdzają hipotezę, że chemioterapia oparta na cisplatynie, a nie na karboplatynie, może szczególnie korzystnie łączyć się z blokadą immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego (van der Heijden 2023).

Eksperti kliniczni podkreślają, że w leczeniu chorych z rozsiałym rakiem pęcherza **lepsze wyniki uzyskuje się wspomagając chemioterapię immunoterapią** (Raport RPM 2024). Autorzy badania CheckMate 901 wskazują jednak, że takie czynniki, jak częstość i czas trwania całkowitej odpowiedzi w badaniu sugerują korzystną interakcję pomiędzy gemcytabiną - cisplatyną i niwolumabem, co **przemawia za terapią współbieżną w grupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną**, a nie sekwencyjną, jak w przypadku terapii podtrzymującej awelumabem. Należy zaznaczyć, że w przypadku leczenia podtrzymującego, do terapii awelumabem kwalifikują się jedynie pacjenci z co najmniej stabilną chorobą podczas stosowania chemioterapii (Obwieszczenie MZ), a więc nie wszyscy pacjenci otrzymują immunoterapię w pierwszej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę profil korzyści klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w stosunku do ryzyka wskazujący na istotną poprawę przeżycia w porównaniu do chemioterapii, **analizowana interwencja może być uznana za nowy standard opieki u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia systemowego.**

Jednoczesna immunoterapia w połączeniu z chemioterapią przyniosła większe korzyści pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z samą chemioterapią w przypadku kilku innych typów nowotworów: rak żołądka, połączenia żołądkowo-przetykowego i gluczolakorak przetyku w badaniu CheckMate 649 (Janjigian 2021), rak płaskonabłonkowy przetyku (Doki 2022), niedrobnokomórkowy rak płuc z przerzutami (Gandhi 2018). W Polsce niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią (opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przetyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia), HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przetyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia) oraz HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia).

Podsumowując, powyższe wyniki dotyczące porównania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną oraz chemioterapii skojarzonej gemcytabiną i cisplatyną w analizowanej populacji chorych wskazują na **wyższą, klinicznie istotną skuteczność analizowanej interwencji, w tym trwałą odpowiedź na leczenie, przy powszechnie znanym profilu bezpieczeństwa, bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia pacjentów**. Wnioskowane jest zapewnienie chorym dostępu do terapii o skuteczności udowodnionej w badaniu klinicznym, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych, tj. *European Association of Urology* z 2024 r. (EAU MIBC 2024), *European Society for Medical Oncology* z 2024 r. (ESMO 2024, aktualizacja wytycznych z 2022 r.), *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 r. (NCCN 2024) i *National Cancer Institute* z 2024 r. (NCI BC 2024). Rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego poprzez wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 09 grudnia 2024 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (CheckMate 901) porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) oraz chemioterapię cisplatyną i gemcytabiną (GC) u pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej.

W badaniu CheckMate 901 jedynie niewielka część pacjentów w ramieniu komparatora (GC) otrzymała terapię podtrzymującą inhibitorami punktów kontrolnych, w tym awelumabem (9%), przed progresją choroby. W związku z tym w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne (JAVELIN Bladder 100) oceniające stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas chemioterapii pierwszej linii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną).

Nie jest jednak możliwe przeprowadzenie porównania między badaniami ze względu na różnice w populacjach i projekcie badań. W badaniu JAVELIN Bladder 100 nie oceniano, czy dodanie awelumabu poprawia lub nie skuteczność chemioterapii opartej na platynie - efekty leczenia oceniano od momentu rozpoczęcia leczenia awelumabem. Natomiast w badaniu CheckMate 901 niwolumab stosowany jest równorzędnie z chemioterapią - w obu ramionach wyniki skuteczności uwzględniają stosowanie chemioterapii.

Zidentyfikowano również 2 opracowanie wtórne (Monteiro 2024, Di Civita 2024), w których analizowano wyniki badania CheckMate 901 (spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie). Wyniki opracowań wtórnych wskazują na **wyższą skuteczność terapii niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w porównaniu do standardowej chemioterapii** w leczeniu pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego. Autorzy badania Monteiro 2024 podkreślają, że w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego nie uwzględniono badania JAVELIN Bladder 100 ze względu na unikalny projekt badania, różniący się od innych badań.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Poniżej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania NIVO-CT i GC na podstawie badania CheckMate 901.

Tab. 60. Wyniki analizy skuteczności w badaniu CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.): NIVO-CT vs GC.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite (OS)	- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,7 mies. [95%CI: 18,6; 26,4] w grupie NIVO-CT i 18,9 mies. [95%CI: 14,7; 22,4] w grupie GC; - stosowanie NIVO-CT związane było z istotnie statystycznie niższym o 22% ryzykiem zgonu (HR=0,78 [95%: 0,63; 0,96], p=0,02);

Punkt końcowy	Wyniki
	odsetki chorych przeżywających, tj. u których nie wystąpił zgon po 12 oraz po 24 miesiącach były numerycznie większe w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OS po 12 mies.: 70% vs 63%, OR=1,38 [95%CI: 0,99; 1,94], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,003; 0,15], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; OS po 24 mies.: 47% vs 41%, OR=1,29 [95%CI: 0,94; 1,78], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na).
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<u>Ocena BICR - analiza podstawowa</u> - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIVO-CT wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,6; 9,5], a w grupie GC - 7,6 mies. [95%CI: 6,1; 7,8]; - stosowanie NIVO-CT związane było z istotnie statystycznie niższym o 28% ryzykiem progresji choroby (HR=0,72 [95%: 0,59; 0,88], p=0,001); istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIVO-CT pozostawał bez progresji choroby zarówno po 12 mies. (OR=1,88 [95%CI: 1,31; 2,69], p=0,0006; RD=0,13 [95%CI: 0,05; 0,20], p=0,0005; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;19]) , jak i po 24 mies. (OR=2,89 [95%CI: 1,81; 4,60], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,20], p<0,00001; NNT_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6;13]); <u>Ocena BICR - analiza wrażliwości</u> - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIVO-CT wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,6; 9,5], a w grupie GC - 7,5 mies. [95%CI: 6,1; 7,8].; - stosowanie NIVO-CT związane było z istotnie statystycznie niższym o 26% ryzykiem progresji choroby (HR=0,74 [95%: 0,62; 0,89], p<0,05); <u>Ocena badacza</u> - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,9 mies. [95%CI: 7,7; 9,5] w grupie NIVO-CT oraz 7,6 mies. [95%CI: 6,3; 7,8] w grupie GC; - stosowanie NIVO-CT związane było z istotnie statystycznie niższym o 30% ryzykiem progresji choroby (HR=0,70 [95%: 0,57; 0,85], p<0,05).
Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30	Ponad 90% pacjentów w obu grupach wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30 na początku badania. W obu grupach stopień ukończenia badania wahał się od 78% do 86% do 10. tygodnia, po czym odsetek ukończenia badania spadł do 40% w grupie NIVO-CT i do 66% w grupie GC. Ogólny stan zdrowia EORTC QLQ-C30 był stabilny w obu grupach, bez zmian o więcej niż 10 punktów w żadnym kierunku przez 16 tygodni. Zaobserwowano jednak tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt w ramieniu NIVO-CT. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie średniej zmiany jakości życia dla następujących skal kwestionariusza: - ogólnych stan zdrowia: MD=-0,53 [95%CI: -3,05; 2,00], p=ns; - funkcjonowanie fizyczne: MD=1,77 [95%CI: -0,71; 4,24], p=ns; - funkcjonowanie w rolach: MD=0,75 [95%CI: -2,80; 4,30], p=ns; - zmęczenie: MD=0,90 [95%CI: -3,94; 2,13], p=ns.
Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5DL-5L (EQ-VAS)	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie średniej zmiany jakości życia ocenianej wg EQ-VAS (MD=0,22 [95%CI: -2,05; 2,49], p=ns.
Odpowiedź na leczenie - ocena BICR	- częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie były istotnie statystycznie większe w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC (ORR: 58% vs 43%; OR=1,79 [95%CI: 1,30; 2,47], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,22], p=0,003; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 16]; CR: 22% vs 12%; OR=2,06 [95%CI: 1,33; 3,21], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,001; NTT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 7; 26]); numerycznie większa częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC, jednak wyniki nie osiągnęły

Punkt końcowy	Wyniki
	istotności statystycznej (PR: 36% vs 31%, OR=1,23 [95%CI: 0,88; 1,72], p=ns; RD=0,05 [95% CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na); • numerycznie mniejsza częstość występowania choroby stabilnej i choroby progresywnej w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (SD: 25% vs 28%, OR=0,86 [95%CI: 0,60; 1,23], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; PD: 10% vs 13%, OR=0,72 [95%CI: 0,43; 1,19], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na); • mediana czasu do uzyskania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca w każdej grupie leczenia; • mediana czasu trwania obiektywnej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (ORR: 9,5 mies. [95%CI: 7,6; 15,1] vs 7,3 mies. [95%CI: 5,7; 8,9]; CR: 37,1 mies. [95%CI: 18,1; NE] vs 13,2 mies. [95CI: 7,3; 18,4]).
Odpowiedź na leczenie - ocena badacza	• istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (59% vs 44%, OR=1,87 [95%CI: 1,35; 2,58], p=0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], p=0,0001; NNT_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 14]); całkowitej odpowiedzi na leczenie (14% vs 8%, OR=1,90 [95%CI: 1,11; 3,26], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNT_{33,4 mies.}=17 [95%CI: 10; 94]) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (46% vs 36%, OR=1,49 [95%CI: 1,07; 2,06], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,02; NNT_{33,4 mies.}=11 [95%CI: 6; 57]); • częstość występowania choroby stabilnej i choroby progresywnej była numerycznie mniejsza w grupie NIVO-CT w porównaniu z GC, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (SD: 25% vs 30%, OR=0,79 [95%CI: 0,56; 1,13], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na; PD: 8% vs 9%, OR=0,81 [95%CI: 0,45; 1,44], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNT_{33,4 mies.}=na).

Tab 61. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu analizowanych grupach (100% vs 99%; OR=4,27 [95%CI: 0,47; 38,41], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,03], p=ns; NNH _{33,4 mies.} =na).
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (77% vs 68%; OR=1,57 [95%CI: 1,09; 2,25], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,01; NNH _{33,4 mies.} =11 [95%CI: 6; 57]).
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie	Istotnie statystycznie większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym łącznie w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (79% vs 1%; OR=59,20 [95%CI: 14,42; 243,07], p<0,0001; RD=0,29 [95%CI: 0,23; 0,34], p<0,00001; NNH _{33,4 mies.} =3 [95%CI: 2; 4]).
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥3 łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia ≥3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (7% vs 0%; OR=41,58 [95%CI: 2,50; 690,71], p=0,009; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09], p<0,00001; NNH _{33,4 mies.} =15 [95%CI: 10; 26]).
ZN związane z leczeniem	
ZN związane z leczeniem łącznie	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (97% vs 93%;

Punkt końcowy	Wyniki
	OR=2,91 [95%CI: 1,27; 6,68], p=0,01; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,009; NNH _{33,4 mies.} =21 [95%CI: 12; 86]).
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie	Porównywalna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie w obu analizowanych grupach (21% vs 17%; OR=1,27 [95%CI: 0,84; 1,91], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns; NNH _{33,4 mies.} =na).
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3 łącznie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC (62% vs 52%; OR=1,51 [95%CI: 1,09; 2,10], p=0,01; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,01; NNH _{33,4 mies.} =9 [95%CI: 5; 46]).
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach (11% vs 8%; OR=1,52 [95%CI: 0,87; 2,67], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH _{33,4 mies.} =na).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Istotnie statystycznie większa grupie NIVO-CT w porównaniu do GC częstość występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: • anemia (57% vs 48%; OR=1,48 [95%CI: 1,07; 2,04], p=0,02; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02; NNH_{33,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 60]); • zmniejszony apetyt (22% vs 16%; OR=1,56 [95%CI: 1,03; 2,36], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,005; 0,13], p=0,04; NNH_{33,4 mies.}=14 [95%CI: 7; 219]); • zmniejszona liczba płytek krwi (22% vs 15%; OR=1,58 [95%CI: 1,03; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,03; NNH_{33,4 mies.}=14 [95%CI: 7; 171]); • zmniejszona liczba białych krwinek (21% vs 14%; OR=1,65 [95%CI: 1,07; 2,55], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNH_{33,4 mies.}=13 [95%CI: 7; 92]); • świąd (14% vs 3%; OR=5,92 [95%CI: 2,74; 12,82], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=8 [95%CI: 6; 13]); • wysypka (13% vs 4%; OR=4,33 [95%CI: 2,13; 8,83], p<0,00001; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=9 [95%CI: 6; 17]); • niedoczynność tarczycy (13% vs 0%; OR=88,35 [95%CI: 5,41; 1443,97], p=0,002; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p<0,00001; NNH_{33,4 mies.}=7 [95%CI: 5; 10]); Porównywalna w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: • nudności (47% vs 48%; OR=0,95 [95%CI: 0,69; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: 0,09; 0,07], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na); • neutropenia (31% vs 30%; OR=1,04 [95%CI: 0,73; 1,47], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,08], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na); • zmniejszona liczba neutrofili (25% vs 21%; OR=1,24 [95%CI: 0,85; 1,83], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,11], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na); • zmęczenie (24% vs 24%; OR=1,02 [95%CI: 0,70; 1,49], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; NNH_{33,4 mies.}=na);

Punkt końcowy	Wyniki
	- wymioty (18% vs 17%; OR=1,10 [95%CI: 0,72; 1,69], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,08], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - astenia (15% vs 16%; OR=0,96 [95%CI: 0,62; 1,50], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - trombocytopenia (15% vs 12%; OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,02], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - zaparcia (14% vs 14%; OR=1,05 [95%CI: 0,66; 1,67], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - biegunka (13% vs 9%; OR=1,59 [95%CI: 0,94; 2,70], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - zwiększona kreatynina we krwi (13% vs 12%; OR=1,06 [95%CI: 0,65; 1,73], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - leukopenia (13% vs 11%; OR=1,10 [95%CI: 0,67; 1,81], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; NNH33,4 mies.=na).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	Porównywalna w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3: - anemia (22% vs 18%; OR=1,31 [95%CI: 0,88; 1,97], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,11], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - neutropenia (19% vs 15%; OR=1,28 [95%CI: 0,83; 1,97], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,1], p=ns; NNH33,4 mies.=na); - zmniejszona liczba neutrofilii (14% vs 11%; OR=1,35 [95%CI: 0,83; 2,20], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns; NNH33,4 mies.=na). Częstość występowania zmniejszonej liczby białych krwinek był istotnie statystycznie większą w grupie NIVO-CT w porównaniu do GC (10% vs 4%; OR=2,76 [95%CI: 1,35; 5,61], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,003; NNH33,4 mies.=16 [95%CI: 9; 49]).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że **profil bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną był zgodny z profilami bezpieczeństwa tych leków** ustalonymi w poprzednich badaniach z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, a zgony związane z leczeniem występowały rzadko (van der Heijden 2023).

12 Wnioski

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną przedstawiono na podstawie badania klinicznego CheckMate 901 porównującego bezpośrednio stosowanie analizowanej interwencji z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Na podstawie badania CheckMate 901, włączonego do niniejszej analizy, niwolumab został zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Biorąc pod uwagę liczebność populacji całkowitej chorych włączonych do badania (608 chorych) oraz analizowane punkty końcowe (m. in. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby), randomizowane badanie kliniczne CheckMate 901 może być uznane za wiarygodne, dające możliwość wnioskowania o przewagach klinicznych jednej terapii nad drugą.

Wyniki badania CheckMate 901 włączonego do niniejszej analizy (mediana okresu obserwacji 33,4 mies.) wskazują na **istotnie statystycznie większą skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną** w bezpośrednim porównaniu z chemioterapią skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego **w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych**, tj. przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR), jak również innych **punktów końcowych analizowanych w badaniu klinicznym**: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza oraz obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie w ocenie BICR i w ocenie badacza.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2018 r. (FDA 2018) dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych (EMA Wytyczne) przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych punktów końcowych w badaniach klinicznych (patrz: rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*).

W badaniu CheckMate 901 profil bezpieczeństwa w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 był porównywalny w grupach NIVO-CT i GC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIVO-CT niż w grupie GC. Należy jednak podkreślić, że niwolumab w leczeniu nowotworów złośliwych jest dostępny na rynku od lat, a jego **profil bezpieczeństwa jest dobrze rozpoznany i potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych**.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zidentyfikowane w ramach włączonego badania RCT, są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jak podkreślają autorzy publikacji **otrzymany profil bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest zgodny z profilami bezpieczeństwa tych leków** ustalonymi w poprzednich badaniach z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, a zgony związane z leczeniem występowały rzadko (van der Maase 2000, Sharma 2017, Bajorin 2021). **Warto zaznaczyć, że raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów** - w ciągu 16 tygodni leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie średniej zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariuszem EQ-5D-5L (VAS). W ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią **obserwowano wręcz korzyść w zakresie jakości życia i tendencję do poprawy podczas kolejnych wizyt, w szczególności po zakończeniu chemioterapii.**

Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ). Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania CheckMate 901 oraz fakt, że niwolumab w analizowanym wskazaniu został zaakceptowany przez EMA stosunkowo niedawno (tj. 23 maja 2024 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w aktualizacji wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022). **Stosowanie niwolumabu w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych European Association of Urology z 2024 r. (EAU MIBC 2024), European Society for Medical Oncology z 2024 r. (ESMO 2024, aktualizacja wytycznych z 2022 r.), National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 2024) i National Cancer Institute z 2024 r. (NCI BC 2024).**

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa.** Niwolumab, jako ludzkie przeciwciąło monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko zgonu i ryzyko progresji choroby, jak również zapewnia trwałą odpowiedź na leczenie w porównaniu z dostępną dotychczas chemioterapią, przy zdarzeniach niepożądanych możliwych do opanowania za pomocą standardowych protokołów, bez istotnego wpływu na jakość życia pacjentów. Biorąc pod uwagę złe rokowanie oraz obniżoną jakość życia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, zmiana sposobu leczenia w pierwszej linii, **przełoży się bezpośrednio na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów (IO 2022).** Refundacja immunoterapii w ramach wielu linii leczenia w obrębie danego typu nowotworu umożliwia elastyczność w podejmowaniu decyzji dotyczących sekwencji leczenia, dzięki czemu opieka nad pacjentem może być zoptymalizowana i kierowana oceną lekarza prowadzącego.

13 Aneks

13.1 Strategia wyszukiwania badań dla terapii podtrzymującej awelumabem po chemioterapii

W ramach wyszukiwania badań dla awelumabu poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną, a następnie terapii podtrzymującej awelumabem w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Biorąc pod uwagę spodziewany brak badań dotyczących leczenia podtrzymującego awelumabem jedynie po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną, wyszukiwania nie ograniczono do zastosowanej chemioterapii pierwszej linii.

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, oraz *The Cochrane Library*. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 09 grudnia 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

W niżej przedstawionych strategiach wprowadzono ograniczenia dotyczące choroby analogicznie jak w wyszukiwaniu badań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną (rozdz. 3.3). Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego rodzaju komparatora. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	22 380
#2	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	25 102
#3	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 134
#4	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 112
#5	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 666
#6	transitional cell carcinoma [tw]	9 095
#7	transitional cell carcinomas [tw]	1 338
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 665
#9	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 152 994
#10	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	73 321
#11	#9 AND #10	44 778
#12	#8 OR #11	44 778
#13	avelumab [nm]	438
#14	avelumab [tw]	1 153
#15	#13 OR #14	1 153

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	maintenance [tw]	384 925
#17	#15 AND #16	162
#18	#12 AND #17	136

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'carcinoma, transitional cell'/exp	42 075
#2	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	12 036
#3	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 256
#4	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 736
#5	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 767
#6	'transitional cell carcinoma':ab,ti	11 124
#7	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 509
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	45 027
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 907 519
#10	urotheli* OR transitional	112 542
#11	#9 AND #10	70 139
#12	#8 OR #11	70 139
#13	'avelumab'/exp	7 675
#14	'avelumab'	7 891
#15	#13 OR #14	7 891
#16	'maintenance therapy'/exp OR 'maintenance'	529 040
#17	#15 AND #16	660
#18	#12 AND #17	445

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 09.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	890
#2	carcinoma AND transitional cell	1 832
#3	carcinomas AND transitional cell	55
#4	cell carcinoma AND transitional	1 832
#5	cell carcinomas AND transitional	55
#6	transitional cell carcinoma	1 832
#7	transitional cell carcinomas	55
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 837
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	302 377
#10	urotheli* OR transitional	4 648

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	#9 AND #10	2 810
#12	#8 OR #11	2 810
#13	avelumab	476
#14	MeSH descriptor: [Maintenance] explode all trees	23
#15	maintenance	61 827
#16	#14 OR #15	61 827
#17	#13 AND #16	164
#18	#12 AND #17	119

13.2 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

13.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,

- badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 66. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populację,
- interwencję,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania

Ocena jakości badań wtórnych
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

Ocena jakości badań wtórnych
• nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

Ocena jakości badań wtórnych
osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku:

Ocena jakości badań wtórnych

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

13.5 Spis badań włączonych

Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna: NIVO-CT		
1	CheckMate 901	Publikacja pełnotekstowa: van der Heijden, M. S., et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2023; 389(19): 1778-1789.
	Bedke 2024	Abstrakty: Bedke, J., et al. Nivolumab (NIVO) + gemcitabine-cisplatin (GC) vs GC alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC): results from the phase 3 CheckMate 901 trial. <i>Oncology Research and Treatment</i> , 2024; 47: 230. Bedke, J., et al. 19620 Health-related quality of life from the CheckMate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> , 2024; 35: S1134. Galsky, M. D., et al. A phase 3, open-label, randomized study of nivolumab plus ipilimumab or standard of care (SOC) versus SOC alone in patients (PTS)

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC; CheckMate 901). Journal of clinical oncology, 2018; 36(6). Galsky, M. D., et al. A phase 3, open-label, randomized study of nivolumab plus ipilimumab or standard of care (SoC) vs SoC alone in patients (pts) with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC; CheckMate 901). Journal of clinical oncology, 2018; 36(15). Galsky, M. D., et al. Characterization of complete responders to nivolumab + gemcitabine-cisplatin vs gemcitabine-cisplatin alone and patients with lymph node-only metastatic urothelial carcinoma from the CheckMate 901 trial. Journal of clinical oncology, 2024; 42(16). Tomita, Y., et al. Nivolumab (NIVO) plus gemcitabine-cisplatin (GC) vs GC alone in Asian patients with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (u/mUC) from CheckMate 901. Annals of Oncology, 2024; 35: S1508. van der Heijden, M. S., et al. LBA7 Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma: results from the phase III CheckMate 901 trial. Annals of oncology, 2023; 34: S1341. Ye, D., et al. Nivolumab (NIVO) plus gemcitabine-cisplatin (GC) vs GC alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (u/mUC): Chinese population analysis results from the phase III CheckMate 901 trial. Annals of Oncology, 2024; 35: S1511.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Di Civita 2024	Di Civita, M. A., et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. Current Oncology, 2024; 31(8): 4713-4727.
2	Monteiro 2024	Monteiro, F. S. M., et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2024; 196 Article Number 104321

13.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 68. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna: komparator (terapia podtrzymująca awelumabem)		
1	Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine, 2020; 383(13): 1218-1230.	Inna struktura badania (badanie nie obejmuje skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chemioterapią) uniemożliwiająca porównanie interwencji z komparatorem.
2	Powles, T., et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. Journal of clinical oncology, 2023; 41(19): 3486-3492.	
3	Grivas, P., et al. Patient-reported Outcomes from JAVELIN Bladder 100: Avelumab First-line Maintenance Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Advanced Urothelial Carcinoma. European urology, 2023; 83(4): 320-328.	
4	Grivas, P., et al. Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. European urology, 2023; 84(1): 95-108.	
5	Lee, J. L., et al. Avelumab first-line maintenance plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone for advanced urothelial carcinoma: JAVELIN Bladder 100 Asian subgroup analysis. Urologic oncology, 2023; 41(5): 256.e217-256.e225.	
6	Powles, T., et al. Avelumab maintenance in advanced urothelial carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Bladder 100 trial. Nat Med, 2021; 27(12): 2200-2211.	
7	Sridhar, S. S., et al. Avelumab First-line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Analysis from JAVELIN Bladder 100 by Duration of First-line Chemotherapy and Interval Before Maintenance. European urology , 2024; 85(2): 154-163.	
8	Tomita, Y., et al. Avelumab first-line maintenance plus best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma: JAVELIN Bladder 100 Japanese subgroup analysis. Int J Clin Oncol, 2022; 27(2): 383-395.	
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Cheng, L. J., et al. Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. International Journal of Urology, 2024; 31(8): 933-943.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
2	Han, F., et al. The efficacy and safety of chemotherapy with or without anti-PD-1 for the first-line treatment of advanced urothelial carcinoma. Cancer medicine, 2023; 12(23): 21129-21137.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
3	Maráz, A., et al. Nationwide Study of Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma in Hungary. Advances in Therapy, 2023; 40(12): 5475-5488.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
4	Morgans, A. K., et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma by cisplatin-eligibility. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2023; 41(8): 357.e311-357.e321.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
5	Niegisch, G., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncology, 2024; 20(19): 1351-1366.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
Opracowania wtórne		
1	Amoroso, V., et al. Immune-related adverse events as potential surrogates of immune checkpoint inhibitors' efficacy: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. ESMO Open, 2023; 8(2):100787.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
2	Cerrato, C., et al. Effect of Sex on the Oncological Outcomes in Response to Immunotherapy and Antibody-drug Conjugates in Patients with Urothelial and Kidney Cancer: A Systematic Review and a Network Meta-analysis. European Urology Oncology, 2024; 7(5): 1005-1014.	Niewłaściwy cel (porównanie wyników pomiędzy subpopulacjami badania).
3	Fitzsimmons, T. S., et al. Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine, 2023; 10.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Fujiwara, Y., et al. Incidence of hepatotoxicity associated with addition of immune checkpoint blockade to systemic solid tumor therapy: a meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> , 2022; 71(12): 2837-2848.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
5	Inoue, T. and M. Narukawa; Immune-related and Common Adverse Events With Programmed Cell Death 1/Programmed Cell Death Ligand 1 inhibitors combined with other Anticancer Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clinical Oncology</i> ; 2024; 37:103662.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
6	Lavoie, J. M., et al. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic review. <i>Oncologist</i> , 2021; 26(8): e1381-e1394.	Brak cech przeglądu systematycznego (1 baza danych).
7	Lima, I. G., et al. Acute kidney injury associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials." <i>Immunopharmacology and Immunotoxicology</i> , 2024; 46(4): 470-481.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
8	Maisch, P., et al. Immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>Cochrane Database of Systematic reviews</i> , 2023; 10, CD013774.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
9	Maisch, P., et al. Immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: an abridged Cochrane review. <i>BJU International</i> , 2024; 134(4): 541-550.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.

13.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 69. Krytyczna ocena badania CheckMate901.

CheckMate 901					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby (<i>open-label</i>)	135 ośrodków w 30 krajach*	dorośli chorzy (≥ 18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym obejmującym miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz lub cewkę moczową (mediana: 33,6 mies. [zakres: 7,4; 62,4])	- NIVO-CT**, N=304; - GC***, N=304	Pierwszorzędowe: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), Drugorzędowe: - przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z PD-L1$\geq 1\%^{\wedge}$, - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z PD-L1$\geq 1\%^{\wedge}$, - jakość życia wg kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) Eksploracyjne[^]: - objektywna odpowiedź na leczenie, - bezpieczeństwo	Jadad:3 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
- wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny lub z przerzutami rak urotelialny^{^^} obejmujący miedniczkę nerkową, moczowód, pęcherz moczowy lub cewkę moczową; - chorobę mierzalną za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną#, tj. pacjenci z odpowiednią czynnością nerek: GFR ≥ 60 ml/min (oceniany na podstawie pomiaru bezpośredniego, tj. klirensu kreatyniny, lub, jeśli nie dostępne, poprzez obliczenia przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta); - wykonanie biopsji guza z pierwotnego umiejscowienia lub przerzutu; - odpowiednia czynność hematologiczna i czynność wątroby 14 dni przed randomizacją; - stan sprawności wg ECOG 0-1##; - podpisana pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu (uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu				- stosowanie wcześniej chemioterapii systemowej w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego; Dozwolone było wcześniejsze leczenie dopęcherzowe, jeśli zostało zakończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Dozwolona była wcześniejsza terapia neoadjuwantowa, radioterapia lub uzupełniająca chemioterapia oparta na platynie w przypadku nawrotu po co najmniej 12 miesiącach po zakończeniu terapii. - wcześniejsze leczenie przeciwciałem anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4 lub dowolne inne przeciwciało lub lek specyficznie ukierunkowany na kostymulację komórek T lub ścieżki punktów kontrolnych; - choroba kwalifikująca się do leczenia miejscowego w celu wyleczenia; - aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych; - aktywna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna; - wcześniejszy nowotwór aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów miejscowo wyleczalnych, które zostały pozornie wyleczone, takie jak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, rak prostaty z potwierdzonymi niewykrywalnymi antygenami specyficznymi dla prostaty (PSA) lub rak <i>in situ</i> prostaty, szyjki macicy lub piersi;	

CheckMate 901	
wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych, biopsji guza oraz innych wymagań dotyczących udziału w badaniu[^]); - ujemny wynik testu ciążowe z surowicy lub z moczu u kobiet w wieku rozrodczym w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia; - kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie metod antykoncepcji na czas trwania leczenia oraz przez 5 okresów półtrwania badanego leku/chemioterapii plus 30 dni (czas trwania cyklu owulacyjnego) przez łącznie 5 miesięcy (badany lek)/30 dni (chemioterapia) od zakończenia leczenia; - mężczyźni aktywni seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym muszą zgodzić się na przestrzeganie metod antykoncepcji na czas trwania leczenia plus 5 okresów półtrwania badanego leczenia/chemioterapii plus 90 dni (czas regeneracji nasienia) przez łącznie 7 miesięcy (badany lek)/90 dni (chemioterapia) od zakończenia leczenia;	- otrzymanie żywej/atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed leczeniem; - poważne lub niekontrolowane zaburzenie zdrowotne, które w opinii badacza może zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku, upośledzać zdolność uczestnika do otrzymania terapii wg protokołu lub ingerować w interpretację wyników badań; - schorzenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg na dobę odpowiednika prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem badanego leku; - niekontrolowana niewydolność nadnerczy; - niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV; - znana historia dodatniego wyniku testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS); - niekontrolowana choroba współistniejąca, w tym m. in. trwająca lub aktywna infekcja, niestabilna dławica piersiowa lub choroba psychiczna/sytuacje społeczne, które ograniczają przestrzeganie protokołu; - pacjenci, u których w przeszłości występowało ostre zapalenie uchyłków, ropień wewnątrzbrzuszy, niedrożność przewodu pokarmowego i rak jamy brzusznej, które są znanymi czynnikami ryzyka perforacji jelita grubego; - pacjenci cierpiący na śródmiąższową chorobę płuc, która jest objawowa lub może zakłócać wykrywanie lub leczenie podejrzeń toksyczności płucnej związanej z lekiem; - wystąpienie w przeszłości alergii lub nadwrażliwości na badane składniki leku; - karmienie piersią
Komentarz: NIVO-CT – niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną; GC – gemcytabina w połączeniu z cisplatyną; ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; *Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Japonia, Republika Korei, Meksyk, Holandia, Norwegia, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Stany Zjednoczone; **niwolumab (w dawce 360 mg) podawany dożylnie w skojarzeniu z gemcytabiną (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyną (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli, a następnie (3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej) niwolumab (w dawce 480 mg) co 4 tygodnie do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, wycofania zgody lub maksymalnie do 2 lat; *** gemcytabina (1 000 mg/m² powierzchni ciała) i cisplatyna (70 mg/m² powierzchni ciała) przez maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli; ^status PD-L1 definiowano na podstawie odsetka dodatniego zabarwienia błony komórkowej nowotworu (minimum 100 komórek nowotworowych), który można było ocenić za pomocą testu immunohistochemicznego na obecność PD-L1 (test immunohistochemiczny IHC 28-8 pharmDx [Dako]); ^^eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego; ^^dopuszczono pacjentów z innymi wariantami histologicznymi (<50%) – typ przejściowokomórkowy musi być dominującym wariantem histologicznym; #kwalifikacja do leczenia cisplatyną dotyczyła jedynie analizowanej części badania CheckMate 901 (w drugiej części badania włączono również pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; ##w 5-stopniowej skali, gdzie wyższe liczby oznaczają większą niepełnosprawność; ^demencja, zmieniony stan psychiczny lub jakiegokolwiek stan psychiczny, który uniemożliwiałby zrozumienia lub wyrażenia świadomej zgody lub wypełnienia kwestionariusza jakości życia stanowi kryterium wykluczenia z badania.	

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 70. Krytyczna ocena badania Monteiro 2024.

Monteiro 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia systemowego	immunoterapia, chemioterapia oparta na związkach platyny	• przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed Central i EMBASE z datą odcięcia od 1 stycznia 2019 r. do 20 stycznia 2024 r.			5 badań RCT, w tym badanie CheckMate 901	

Tab. 71. Krytyczna ocena badania Di Civita 2024.

Monteiro 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia systemowego	immunoterapia, chemioterapia oparta na związkach platyny	• przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby,
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE i CENTRAL z datą odcięcia do grudnia 2023 r.			5 badań RCT, w tym badanie CheckMate 901	

13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Zachorowania na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r. (GCO 2022).	12
Rys. 2. Zgony na nowotwory w Polsce (kobiety i mężczyźni) w 2022 r.(GCO 2022).	13
Rys. 3. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).	14
Rys. 4. Liczba zachorowań na nowotwory dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	15
Rys. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworów dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	15
Rys. 6. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023).	20
Rys. 7. Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu pęcherza wg województw w Polsce w 2012 r. (MPZ 2015).	21
Rys. 8. Wskaźniki chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce i w Europie w 2022 r. (opracowanie własne na podstawie GCO 2022).	22
Rys. 9. Różnica w schematach badań CheckMate 901 i JAVELIN Bladder 100.	36
Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).	37
Rys. 11. Schemat badania CheckMate 901 (w zakresie części pierwszej).	38
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite.	55
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite. Analiza w podgrupach.	56
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (OR).	57
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (RD).	57
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.	58
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR. Analiza w podgrupach.	59
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (OR).	60
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.) (RD).	60
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - analiza wrażliwości.	61
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza.	62
Rys. 22. Średnia zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w ogólnym stanie zdrowia (GHS) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 populacji podlegającej ocenie (Bedke 2024a).	64

Rys. 23. Średnia zmiana EQ-VAS w porównaniu z wartością wyjściową w populacji podlegającej ocenie (Bedke 2024a).....	65
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024a): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą w 16. tygodniu.	67
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024a): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem w 16. tygodniu.....	67
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (OR).....	69
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (RD).....	69
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (OR).	70
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (RD).	70
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.	71
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 1 (OR).	72
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 1 (RD).	73
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 2 (OR).....	73
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza, cz. 2 (RD).	74
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	77
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	77
Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).	78
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).	78
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).	78
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).	79
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (OR).....	82
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 1 (RD).	83
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (OR).....	84
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, cz. 2 (RD).....	85

Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).	86
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).	86
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (OR).	88
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (RD).	89
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).	90
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).	90
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).	91
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).	91
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).	91
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).	92
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie (OR).	92
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie (RD).	92

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	13
Tab. 3. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).	14
Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn w latach 2014-2022 (KRN Raporty).	16
Tab. 5. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji kobiet w latach 2014-2022 (KRN Raporty).	18
Tab. 6. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczone, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GCO 2022).	21
Tab. 7. Chorobowość 5-letniej i 10-letniej dla nowotworów dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty).	22
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 09.12.2024 r.	27
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 09.12.2024 r.	28
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 09.12.2024 r.	28
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 09.12.2024 r.	29
Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	34
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	40
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	40
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	41
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	41
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	43
Tab. 18. Charakterystyka pacjentów w badaniu CheckMate 901.	45
Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonych do analizy.	46
Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 901, cz.1.	48

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 901, cz.2.	48
Tab. 22. Odsetki pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie przeciwnowotworowe po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu CheckMate 901.	49
Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.12.2024 r.	49
Tab. 24. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.12.2024 r.	50
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie całkowite.	52
Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie wolne od progresji choroby.	52
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - przeżycie wolne od progresji choroby cd.	52
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie - ocena BICR.....	53
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cd.	53
Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza.....	53
Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - odpowiedź na leczenie w ocenie badacza cd.	54
Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - jakość życia.....	54
Tab. 33. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 901 - jakość życia, cd.	54
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite.	55
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie całkowite po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.).....	57
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.	58
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku (12 mies.) i po 2 latach (24 mies.).....	60
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - analiza wrażliwości.....	61
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena badacza.....	62
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901 (Bedke 2024): NIVO-CT vs GC. Jakość życia - średnia zmiana od początku leczenia do 16. tygodnia.....	66
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR.	68
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.	70
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.....	71

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Odpowiedź na leczenie - ocena badacza.....	72
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie - ocena badacza.	74
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie - ocena badacza.	74
Tab. 47. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO+CT vs GC. ...	75
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	77
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie.	77
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	78
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	80
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.	86
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	87
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie.	89
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 prowadzące do przerwania leczenia łącznie.	90
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie.....	91
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 łącznie.	92
Tab. 58. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	95
Tab. 59. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	96
Tab. 60. Wyniki analizy skuteczności w badaniu CheckMate 901 (mediana okresu obserwacji: 33,4 mies.): NIVO-CT vs GC.	107
Tab 61. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 901: NIVO-CT vs GC.....	109
Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.12.2024 r.....	114
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 09.12.2024 r.....	115
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii podtrzymującej awelumabem po terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 09.12.2024 r.	115

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).....	116
Tab. 66. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	117
Tab. 67. Spis badań włączonych do przeglądu.....	122
Tab. 68. Spis badań wykluczonych.	123
Tab. 69. Krytyczna ocena badania CheckMate901.....	126
Tab. 70. Krytyczna ocena badania Monteiro 2024.....	128
Tab. 71. Krytyczna ocena badania Di Civita 2024.	128
Tab. 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	129

Bibliografia

- Almås 2021 Almås, B., et al. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. *World J Urol*, 2021. 39: 3385-3391.
- Analiza problemu decyzyjnego [redacted]. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza ekonomiczna [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Anker 2023 Anker J, et al. Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer. *J Immunother Cancer* 2023; 11(8): e007613.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Bajorin 2021 Bajorin DF, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 2102-14.
- Bedke 2024a Bedke J., et al., Health-related quality of life from the CheckMate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. ESMO Congress. Presentation number 19620.
- Cosentio 2013 Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552732/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Didkowska 2021 Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
- Didkowska 2023 Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K., Miklewska M., Michalek I., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2023. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
- Doki 2022 Doki Y, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 449-62.
- Drewa 2018 T. Drewa, K. Juszczak. *Urologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.
- EAU MIBC 2024 J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 09.08.2024 r.]
- EAU UTUC 2024 A. Masson-Lecomte, et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2024. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 09.08.2024 r.]
- EMA Opdivo European Medicines Agency (EMA). Opdivo(nivolumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> [dostęp: 16.09.2024 r.]
- ESMO 2024 Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2024 Jun;35(6):485-490.

FDA 2017	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2017. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2017a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2017. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2018. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018 [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2019	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2019. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2021a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2021b	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). July - September 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 11.10.2022 r.]
FDA 2022	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2022. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event
Galsky 2021	Galsky MD, et al. 658MO Cisplatin (cis)-related immunomodulation and efficacy with atezolizumab (atezo) + cis- vs carboplatin (carbo)-based chemotherapy (chemo) in metastatic urothelial cancer (mUC). Ann Oncol 2021; 32: Suppl 5: S682-S683. abstract (https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02268-7/fulltext)
Gandhi 218	Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 2078-92.

GCO 2022	Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 02.07.2024 r.]
Green 2013	Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. <i>J Urol</i> , 2013. 189: 1214. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023150/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Hato 2014	Hato SV, et al., Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. <i>Clin Cancer Res</i> 2014; 20: 2831-7.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> , 1996;17:1-12.
Janjigian 2021	Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2021; 398: 27-40.
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Li 2010	Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. <i>Eur Urol</i> , 2010. 57: 963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079965/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Margulis 2009	Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. <i>Cancer</i> , 2009. 115: 1224. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 26.08.2024 r.]
NCI BC 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#_709_toc [dostęp: 07.08.2024 r.]
NCI Facts	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp: 03.07.2024 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Urinary Bladder (Invasive & In Situ). https://seer.cancer.gov/statistics-network/ [dostęp: 27.08.2024 r.]
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 4.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.08.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 23.10.2024 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 09.09.2024 r.]

PTOK/PTU 2022	Wysocki P. J., et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne. 2022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_2_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_pecherza_moczowego_20220303.pdf [dostęp: 31.10.2022 r.]
Raport RPM 2024	Raport. Rak pęcherza moczowego. Ścieżka pacjenta i algorytm postępowania terapeutycznego. Warszawa, 2024. https://www.mzdrowie.pl/medycyna/raport-optymalna-sciezka-diagnostyki-i-leczenia-pacjentow-z-rakiem-pecherza/ [dostęp: 07.10.2024 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 12.08.2024 r.]
Shariat 2011	Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. <i>World J Urol</i> , 2011. 29: 481. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886219/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Sharma 2017	Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017;18:312-22.
Siegel 2023	Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer Statistics, 2023. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2023 Jan;73(1):17-48.
Singla 2017	Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. <i>J Urol</i> , 2017. 197: 1208. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887951/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Soria 2017	Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). <i>World J Urol</i> , 2017. 35: 379. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604375/ [dostęp: 13.07.2022 r.]
Sridhar 2023	Sridhar S.S., et al., Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy., in ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 2023: San Francisco, US.
von der Maase 2000	von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 3068-77.
von der Maase 2005	von der Maase H, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23: 4602-8.
Wojciechowska 2022	Wojciechowska U., Barańska K., Michalek I., Olasek P., Miklewska M., Didkowska J. A., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]