

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową

Analiza kliniczna

Autorzy

[Redacted]
[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	7
Słowa kluczowe	12
1 Cel analizy klinicznej	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
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	29
3.6 Strategia ekstrakcji danych	30
3.7 Analiza statystyczna	30
4 Wyniki przeglądu systematycznego	32
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	32
4.1.1 NICE 2022	32
4.1.2 Monteiro 2022	32
4.1.3 Mo 2022	33
4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	36
4.2.1 Metody badań randomizowanych	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	44
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	44
4.2.4 Charakterystyka populacji	50
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	52
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia	55
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	58
5 Ocena skuteczności	60
5.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS)	61
5.2 Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)	65
5.3 Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	67
5.4 Czas do nawrotu choroby (TTR)	70

5.5	Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS).....	71
5.6	Kontrola choroby lokoregionalnej (LRC)	72
5.7	Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	73
5.8	Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby	75
6	Ocena bezpieczeństwa	80
6.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	82
6.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie	83
6.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	84
6.3.1	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	84
6.3.2	Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby	86
6.3.3	Zdarzenia niepożądane dotyczące płuc.....	86
6.3.4	Zdarzenia niepożądane dotyczące nerek.....	87
6.3.5	Skórne zdarzenia niepożądane	88
6.3.6	Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane	90
6.3.7	Pozostałe zdarzenia niepożądane	92
6.4	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	94
6.4.1	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	95
6.4.2	Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby	96
6.4.3	Skórne zdarzenia niepożądane	97
6.4.4	Pozostałe zdarzenia niepożądane	98
6.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	99
6.5.1	Zakażenia i zarażenia	100
6.5.2	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	101
6.5.3	Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)	102
6.6	Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	103
6.6.1	Zakażenia i zarażenia	104
6.6.2	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	105
6.6.3	Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)	106
6.6.4	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	107
6.7	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	108
6.8	Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	109
6.9	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	110
6.10	Zgony związane z leczeniem.....	110
7	Analiza efektywności praktycznej	112
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	113
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 113	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	113
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	114
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	115

9	Ograniczenia	116
10	Dyskusja.....	118
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	122
12	Wnioski	129
13	Aneks	131
13.1	Arkusze oceny wg skali Jadad.....	131
13.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	132
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	133
13.4	Spis badań włączonych	138
13.5	Spis badań wykluczonych.....	139
13.6	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	140
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	145
	Spis rysunków.....	147
	Spis tabel	152
	Bibliografia	156

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BMS	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
CF	funkcjonowanie poznawcze (ang. <i>cognitive functioning</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	rak <i>in situ</i> (ang. <i>carcinoma in situ</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CrCl	klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>metastasis-free survival</i>)
DSS	przeżycie specyficzne dla choroby (ang. <i>disease specific survival</i>)
ECOG PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale</i>
EF	funkcjonowanie w sferze emocjonalnej (ang. <i>emotional functioning</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-5L	skala pomiaru ciężkości choroby w 5 wymiarach i na 5 poziomach (ang. <i>5-level EuroQoL 5 Dimensions</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHS	domena kwestionariusza QLQC-C30, dotycząca ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
HBsAg	test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICF	wyrażenie świadomej zgody pacjenta (ang. <i>informed consent form</i>)
ICI	inhibitory punktów kontrolnych (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
LR	nawroty lokoregionalne
LRC	kontrola lokoregionalna (ang. <i>locoregional control</i>)
LRD	choroba lokoregionalna (ang. <i>locoregional disease</i>)
LRDFS	przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional disease free survival</i>)
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle-invasive bladder cancer</i>)
MID	minimalnie istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i>)

MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (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>)
NUTRFS	przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. <i>non-urothelial tract recurrence free survival</i>)
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PF	funkcjonowanie w sferze fizycznej (ang. <i>physical functioning</i>)
PFS	przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (ang. <i>second progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RF	funkcjonowanie w kontekście roli pełnionej w społeczeństwie (ang. <i>role functioning</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
SF	funkcjonowanie w sferze społecznej (ang. <i>social functioning</i>)
TTR	czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to recurrence</i>)
TURBT	przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. <i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
WBC	leukocyty (ang. <i>white blood cells</i>)
WOCBP	kobiety w wieku rozrodczym (ang. <i>women of childbearing potential</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
B-HCG	podjednostka B ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Metody

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

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa (badań pierwotnych dla efektywności klinicznej i praktycznej niwolumabu w monoterapii oraz opracowań wtórnych) w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia 09 grudnia 2022 r.) 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.

W niniejszej analizie, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanego badania klinicznego oraz opracowań wtórnych.

Wyniki

Do dnia 09 grudnia 2022 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (CheckMate 274) porównujące bezpośrednio niwolumab z placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu. Zidentyfikowano również 3 opracowania wtórne (Monteiro 2022, NICE 2022, Mo 2022), które zawierały wyniki badania CheckMate 274, włączonego do niniejszego przeglądu.

Na podstawie wyników badania CheckMate 274 wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych**, w tym¹:

- przeżycia wolnego od choroby (DFS) - mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 47%** ryzyko nawrotu lub zgonu (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], $p < 0,05$);
 - **istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby lub zgon (DFS) do 12. miesiąca** (68% vs 46%): OR=2,43 [95%CI:

¹ Przedstawiono wyniki dla najdłuższej, dostępnej mediany czasu obserwacji.

1,50; 3,95], $p=0,0003$; $RD=0,21$ [95%CI: 0,10; 0,33], $p=0,0002$; $NNT_{25,5 \text{ mies.}}=5$ [95%CI: 4; 10];

- przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) - mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 46%** ryzyko miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu ($HR=0,54$ [95%CI: 0,39; 0,77], $p<0,05$);
- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) - mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 40%** ryzyko wystąpienia przerzutów odległych ($HR=0,60$ [95%CI: 0,41; 0,88], $p<0,05$);
- czasu do nawrotu choroby (TTR) - mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 49%** ryzyko wystąpienia nawrotu choroby ($HR=0,51$ [95%: 0,35; 0,73], $p<0,05$);
 - **istotnie statystycznie mniejszy odsetek** chorych w grupie niwolumabu doświadcza nawrotu do 6. miesiąca terapii (23% vs 41%): $OR=0,50$ [95%CI: 0,30; 0,84], $p=0,009$; $RD=-0,14$ [95%CI: -0,25; -0,04], $p=0,007$; $NNT_{22,1 \text{ mies.}}=na$.
- przeżycia wolnego od choroby lokoregionalnej (LRDFS) - mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 59%** ryzyko wystąpienia choroby lokoregionalnej (nawrót lokoregionalny poza układem moczowym lub w obrębie układu moczowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny): $HR=0,41$ [95%: 0,24; 0,70], $p<0,05$;
 - **istotnie statystycznie mniejszy w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo** odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lokoregionalny poza układem moczowym lub w obrębie układu moczowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) do 6. miesiąca terapii (8% vs 21%): $OR=0,32$ [95%CI: 0,15; 0,66], $p=0,002$; $RD=-0,13$ [95%CI: -0,21; -0,05], $p=0,001$; $NNT_{22,1 \text{ mies.}}=na$;
- kontroli choroby lokoregionalnej (LRC) - mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo:
 - **istotnie statystycznie niższe o 67%** ryzyko nawrotów lokoregionalnych (miejscowych - w obrębie lub poza układem moczowym) lub zgonu z powodu raka urotelialnego ($HR=0,33$ [95%: 0,18; 0,62], $p<0,05$);
 - **istotnie statystycznie mniejszy w grupie niwolumabu odsetek chorych**, u których wystąpił nawrót lokoregionalny do 6. miesiąca terapii (5% vs 19%): $OR=0,22$ [95%CI: 0,09; 0,53], $p=0,0007$; $RD=-0,14$ [95%CI: -0,21; -0,07], $p=0,0002$; $NNT_{22,1 \text{ mies.}}=na$;
- przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2) - mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo:

- **istotnie statystycznie niższe o 40%** ryzyko wystąpienia drugiej progresji choroby (HR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,91], p<0,05);
- **istotnie statystycznie większy odsetek** chorych, u których nie wystąpiła druga progresja choroby (94% vs 87%): OR=2,55 [95%CI: 1,08; 6,03], p=0,03; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNT_{22,1 mies.}=14 [95%CI: 7; 115].
- wyników zgłaszanych przez pacjenta (PROs) dotyczących jakości życia i objawów choroby:
 - ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL było **istotnie statystycznie mniejsze o 37%** w grupie niwolumabu: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02.

Analiza bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu w porównaniu z placebo na podstawie badania CheckMate 274 (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) w populacji wszystkich chorych randomizowanych wykazała:

- istotnie statystycznie większą w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzenia niepożądanego łącznie (99% vs 95%): OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,63], p=0,01; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,006; NNH_{22,1 mies.}=28 [95%CI: 16; 100];
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 w obu analizowanych grupach (43% vs 37%): OR=1,28 [95%CI: 0,95; 1,74], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- istotnie statystycznie większą w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (78% vs 56%): OR=2,77 [95%CI: 1,99; 3,84], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.}=4 [95%CI: 3; 6];
- istotnie statystycznie większą w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 związanych z leczeniem (18% vs 7%): OR=2,83 [95%CI: 1,73; 4,61], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,0001; NNH_{22,1 mies.}=9 [95%CI: 6; 16];
- porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach (30% vs 30%): OR=0,97 [95%CI: 0,70; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 w obu analizowanych grupach (24% vs 23%): OR=1,05 [95%CI: 0,74; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- istotnie statystycznie większą w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (9% vs 2%): OR=4,89 [95%CI: 2,13; 11,23], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10], p<0,0001; NNH_{22,1 mies.}=14 [95%CI: 9; 26].
- istotnie statystycznie większą w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 związanych z leczeniem (7% vs 2%): OR=4,56 [95%CI: 1,85; 11,22], p=0,001; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p=0,0003; NNH_{22,1 mies.}=17 [95%CI: 11; 38].

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanej populacji chorych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa niwolumabu wykazany w innych badaniach z przerzutowym rakiem urotelialnym bądź innymi nowotworami. Podkreślono również, że profil bezpieczeństwa niwolumabu w populacji całkowitej był zgodny z profilem bezpieczeństwa odnotowanym w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$. (Bajorin 2021).

Wnioski

Najnowsze wyniki włączonego do niniejszej analizy badania (dla ponad 2-letniej obserwacji) wskazują na **istotnie statystycznie większą skuteczność niwolumabu** w monoterapii w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ **w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego**, tj. przeżycie wolne od choroby (DFS), **jak i wszystkich pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu klinicznym**: przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), czas do nawrotu choroby (TTR), przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS), kontrola choroby lokoregionalnej (LRC) i przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2).

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 wolne od choroby należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędnymi punktów końcowych punktów końcowych w badaniach klinicznych. Dane literaturowe, w tym wcześniejsze badania, pokazują, że przeżycie wolne od choroby po 2 lub 3 latach jest silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (Fajkovic 2013, Sonpavde 2011, Kim 2015, Rink 2012, Rink 2013). Najnowsze wyniki przedstawione na spotkaniu *European Society for Medical Oncology* w 2022 r. (Sternberg 2022) na podstawie 9 randomizowanych badań kontrolowanych wskazują na silną korelację przeżycia wolnego od choroby i przeżycia wolnego od przerzutów odległych z przeżyciem całkowitym na poziomie danych pacjenta (patrz: rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu, zidentyfikowane w ramach włączonego randomizowanego badania klinicznego, są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także jak podkreślają autorzy publikacji, **otrzymany profil bezpieczeństwa niwolumabu jest zgodny z profilem bezpieczeństwa otrzymywanym w ramach innych badań** w populacji chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym oraz innymi nowotworami. Warto zaznaczyć, że raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów. W przypadku oceny jakości za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L zaobserwowano dodatkowo, że stosowanie niwolumabu związane jest z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem potwierdzonego pogorszenia się jakości życia**.

Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim. Jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach, w tym od stycznia 2021 w innej terapii adjuwantowej, tj. w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ), a co za tym idzie jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany. Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania CheckMate 274 oraz

fakt, że niwolumab został zaakceptowany przez EMA stosunkowo niedawno (tj. 24 lutego 2022 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w aktualizacji wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022), która bazuje w głównej mierze na wytycznych europejskich z 2021 r. **Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych European Association of Urology z 2022 r. (EAU MIBC 2022, EAU UTUC 2022), oraz National Comprehensive Cancer Network z 2022 r. (NCCN 2022).** Należy podkreślić, że ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w leczeniu uzupełniającym rak urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce, **niwolumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, a wyniki badania klinicznego CheckMate 274 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.**

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, w analizowanej populacji chorych, tj. u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% oraz wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa.** Niwolumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (placebo). Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza immunoterapia adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów (IO 2022).**

Słowa kluczowe

niwolumab, rak urotelialny naciekający błonę mięśniową, leczenie uzupełniające, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej (PTOK/PTU 2022, EAU MIBC 2022) **uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo)**. Zgodnie z polskimi wytycznymi standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową jest chemioterapia przedoperacyjna, tj. neoadjuwantowa (schematy oparte na cisplatynie), po której nie jest zalecane stosowanie chemioterapii adjuwantowej. Adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę rekomenduje się chorym po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej. **Nie ma jednak wystarczających, odpowiednio przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych wskazujących jednoznacznie na korzyści kliniczne z zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym**. W związku z tym, należy uznać, że stosowanie terapii uzupełniającej w leczeniu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową nie jest postępowaniem standardowym i nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

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 rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS); • przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. <i>non-urothelial tract recurrence free survival</i>, NUTRFS) • przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>metastasis-free survival</i>, DMFS); • czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to recurrence</i>, TTR); • przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional disease free survival</i>, LRDFS); • kontrola choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional control</i>, LRC); • przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (ang. <i>second progression-free survival</i>, PFS2); • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3); • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zgony związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

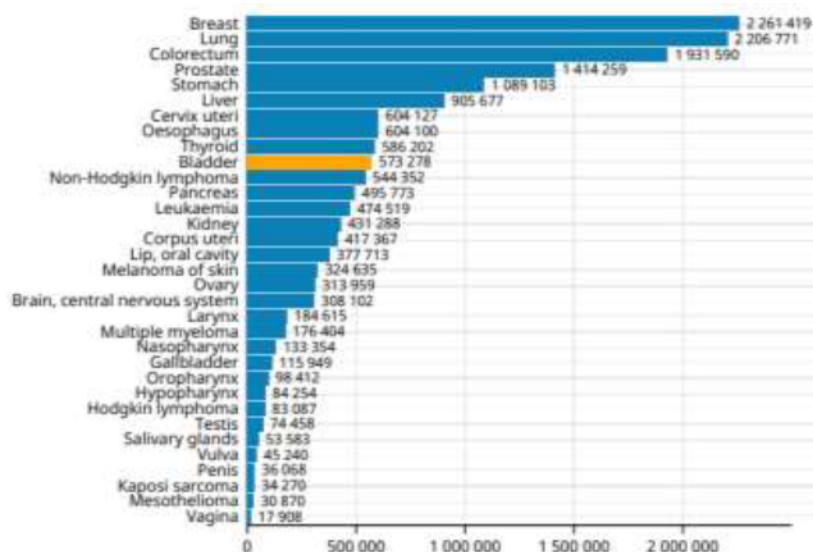
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Raki urotelialne (prześciowonabłonkowe) zajmują szóste miejsce wśród najczęściej spotykanych nowotworów złośliwych w krajach rozwiniętych (Siegel 2021, EAU UTUC 2022). Rak pęcherza stanowi 90-95% wszystkich raków urotelialnych i jest najczęstszym nowotworem układu moczowego (Babjuk 2022). 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 (Siegel 2021). 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 wielogniskowe (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).

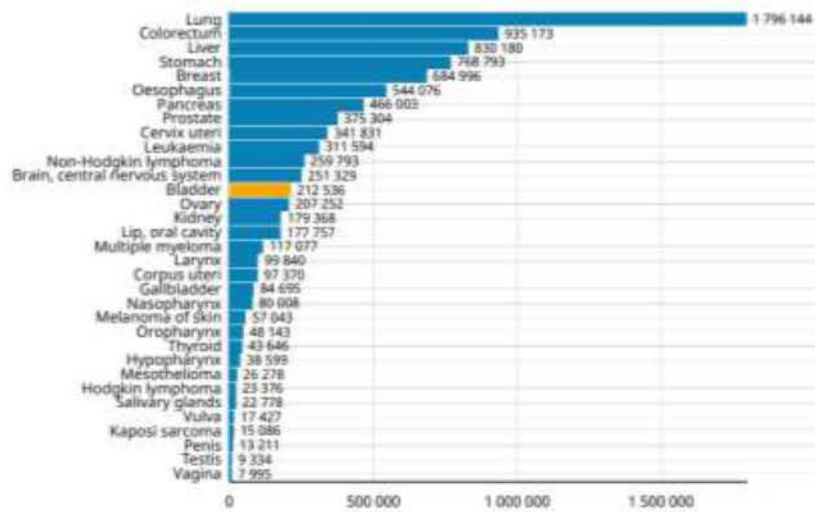
Blisko dwie trzecie pacjentów z rakiem urotelialnym ma w momencie diagnozy chorobę inwazyjną, u 15-25% chorych występują guzy pęcherza naciekające błonę mięśniową (Margulis 2009).

Na świecie rak pęcherza moczowego jest dziesiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2020 r. oraz trzynastym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu - patrz Rys. 1 i Rys. 2 (GCO 2020). Najwyższe standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności w odniesieniu do raka pęcherza moczowego w 2020 r. odnotowano w Grecji (21,2), Holandii (17,2), Włoszech (16,4), Danii (16,2) oraz Belgii (16,0).

Rys. 1. Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).



Rys. 2. Zgony na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).



Rys. 3. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020)

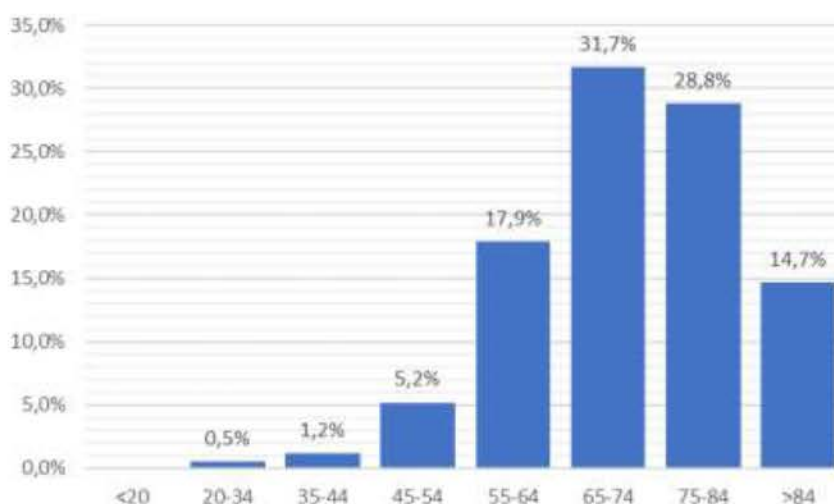


Rys. 4. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).



Zgodnie z danymi SEER, nowotwór pęcherza moczowego występuje najczęściej u mężczyzn w wieku 65-74 lata (tylko nieco rzadziej w wieku 75-84 lata) - mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 73 lata - patrz Rys. 5 (NIH).

Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).



Uwzględniając pochodzenie etniczne oraz podział na płeć, rak pęcherza najczęściej występuje u mężczyzn rasy kaukaskiej (niełatynoskich) - patrz Tab. 2.

Tab. 2. Wskaźniki zachorowalności na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NIH).

	Mężczyźni	Kobiety
Rasa kaukaska (pochodzenie niełatynoskie)	38,5	9,5
Rasa afroamerykańska (pochodzenie niełatynoskie)	18,9	6,1

	Mężczyźni	Kobiety
Azjaci/mieszkańcy Wysp Pacyfiku (pochodzenie niełatynoskie)	15,3	3,5
Indianie Amerykańscy/rdzeni mieszkańcy Alaski (pochodzenie niełatynoskie)	21,6	5,6
Latynosi/latynoski	17,6	4,8
Ogółem	32,4	8,0

Rak pęcherza w Polsce stanowi blisko 94% wszystkich raków przejściowonabłonkowych. Raki miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej są rzadkie, odpowiadają jedynie za ok. 6% raków urotelialnych (KRN Raporty).

Poniżej przedstawiono strukturę zachorowań i zgonów na poszczególne raki dróg moczowych w Polsce na przestrzeni lat 2014-2019.

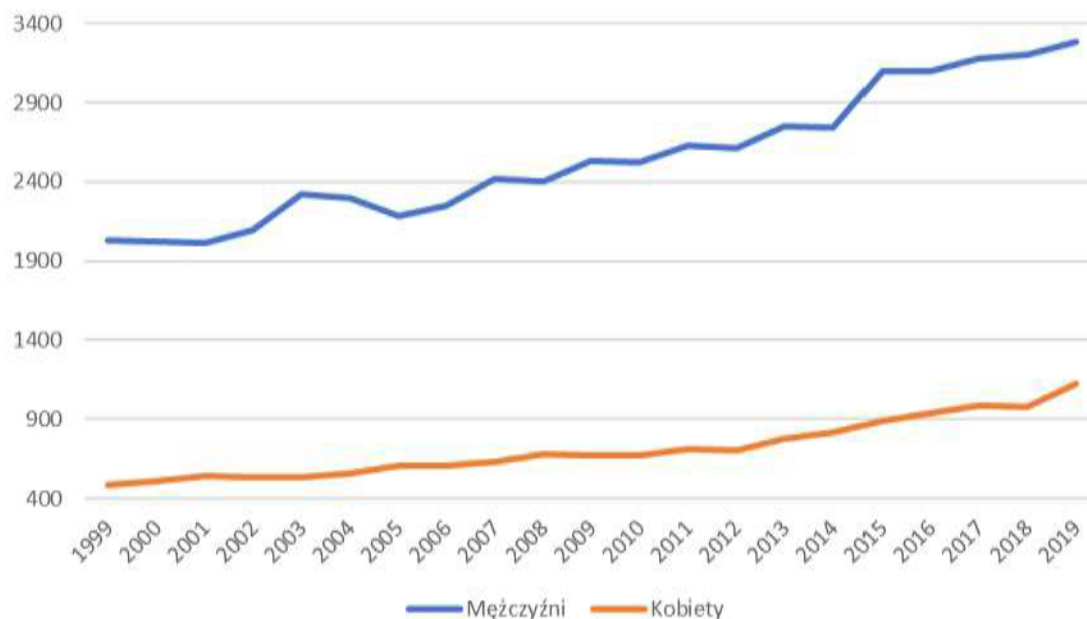
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej								
2014	141	0,76	0,45	0,05	53	0,28	0,16	0,02
2015	159	0,85	0,50	0,07	75	0,40	0,22	0,03
2016	164	0,88	0,50	0,07	81	0,44	0,23	0,02
2017	164	0,88	0,48	0,06	86	0,46	0,24	0,03
2018	200	1,08	0,59	0,08	84	0,45	0,23	0,03
2019	157	0,85	0,44	0,05	101	0,54	0,26	0,03
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	82	0,44	0,26	0,04	31	0,17	0,09	0,01
2015	87	0,47	0,28	0,04	34	0,18	0,11	0,02
2016	80	0,43	0,23	0,03	53	0,29	0,14	0,01
2017	90	0,48	0,27	0,04	41	0,22	0,11	0,01
2018	100	0,54	0,28	0,04	47	0,25	0,12	0,01
2019	94	0,51	0,25	0,03	53	0,29	0,14	0,02
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	5130	27,55	15,91	1,91	2662	14,29	7,84	0,85
2015	5276	28,35	16,06	1,99	2990	16,07	8,59	0,90
2016	5413	29,12	16,03	1,95	2967	15,96	8,19	0,86
2017	5488	29,52	16,01	1,98	3056	16,44	8,23	0,83
2018	5612	30,20	15,84	1,98	3073	16,54	8,00	0,81
2019	5482	29,52	15,16	1,90	3131	16,86	7,97	0,82

Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji kobiet (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	0,03	39	0,20	0,08	0,01
2015	117	0,59	0,27	0,04	47	0,24	0,09	0,01
2016	127	0,64	0,32	0,04	64	0,32	0,12	0,02
2017	110	0,55	0,24	0,03	55	0,28	0,12	0,02
2018	140	0,71	0,30	0,04	57	0,29	0,10	0,01
2019	145	0,73	0,31	0,04	67	0,34	0,12	0,01
C66 - nowotwór złośliwy moczowodu								
2014	49	0,25	0,11	0,01	17	0,09	0,03	0,00
2015	49	0,25	0,11	0,01	24	0,12	0,04	0,00
2016	59	0,30	0,13	0,02	14	0,07	0,03	0,00
2017	56	0,28	0,11	0,01	29	0,15	0,04	0,00
2018	61	0,31	0,12	0,01	23	0,12	0,03	0,00
2019	72	0,36	0,14	0,02	36	0,18	0,06	0,01
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego								
2014	1574	7,93	3,67	0,46	761	3,83	1,45	0,16
2015	1622	8,17	3,77	0,47	815	4,11	1,46	0,16
2016	1713	8,64	3,90	0,49	857	4,32	1,52	0,17
2017	1805	9,10	3,97	0,52	899	4,53	1,51	0,16
2018	1882	9,49	4,11	0,53	900	4,54	1,53	0,17
2019	1851	9,34	3,93	0,51	1017	5,13	1,76	0,20

Rys. 6. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).

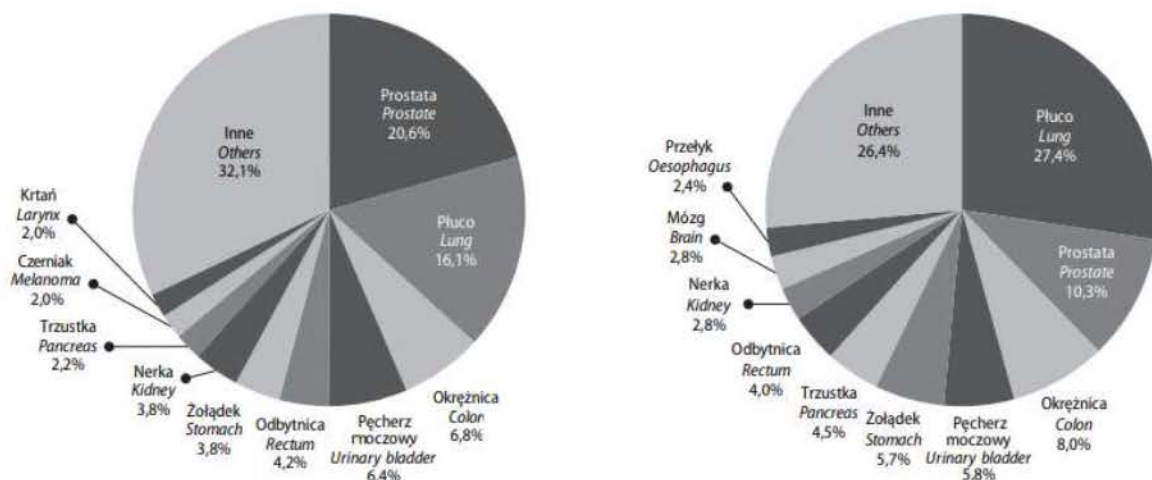


Tab. 5. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w latach 1999-2019 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	4 705	2 512	2010	6 612	3 192
2000	5 085	2 538	2011	6 424	3 338
2001	4 716	2 555	2012	6 941	3 317
2002	4 957	2 628	2013	7 305	3 525
2003	5 190	2 854	2014	7 081	3 563
2004	5 331	2 853	2015	7 310	3 985
2005	5 432	2 788	2016	7 556	4 036
2006	5 283	2 855	2017	7 713	4 166
2007	5 651	3 050	2018	7 995	4 184
2008	6 072	3 080	2019	7 801	4 405
2009	6 375	3 200			

Rak pęcherza moczowego w 2019 r. był czwartym najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (6,4%) u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (ESP2013) dla nowotworu pęcherza moczowego w 2019 roku wynosił $38/10^5$. Jest to również czwarty najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w średnim (5% zachorowań, 4% zgonów) oraz starszym (powyżej 65. roku życia; 7% zachorowań, 7% zgonów) wieku. Generalnie wspomniany nowotwór stanowił czwartą (5,8%) najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik umieralności dla mężczyzn w Polsce wynosił $24/10^5$ (Didkowska 2019).

Rys. 7. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2019).



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), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 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:

- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan (bez C65 i C66);
- metotreksat (bez C65);
- paklitaxel (bez C65 i C66);
- 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 (program lekowy B.141. 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 monoterapii oraz placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji;
 - z uwagi na specyficzne zawężenie docelowej populacji chorych, w ramach strategii poszukiwania badań, kryteria włączenia rozszerzono do populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową;

Interwencja:

- niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL);

Komparatory:

- placebo;

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie wolne od choroby (DFS);
- przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS);
- czas do nawrotu choroby (TTR);
- przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS);
- kontrola choroby lokoregionalnej (LRC);
- przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2);
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenie niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;

- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zgony związane z leczeniem.

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 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 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 10;
- 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 2022 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 09 grudnia 2022 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 09 grudnia 2022 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 09 grudnia 2022 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 2022 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 2022 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (A.M., E.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9 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 monoterapii zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla niwolumabu wprowadzono ograniczenia dotyczące choroby. Jednostki chorobowej w strategiach nie ograniczono do postaci naciekającej błonę mięśniową, ani w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.

Ze względu na dużą liczbę trafień w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* dodatkowo zastosowano ograniczenie odnoszące się do leczenia uzupełniającego. Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego rodzaju komparatora.

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

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 09.12.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	20 737
#2	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	23 318
#3	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	2 985
#4	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	23 331
#5	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 641
#6	transitional cell carcinoma [tw]	8 297
#7	transitional cell carcinomas [tw]	1 323
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23 861
#9	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	4 684 508
#10	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	66 442
#11	#9 AND #10	40 928
#12	#8 OR #11	40 928
13	adjuvant [tw]	199 625
14	adjuvants [tw]	54 965
15	#13 OR #14	237 511
16	#12 AND #15	2 926
17	nivolumab [tw]	8 815
18	nivolumab [nm]	4 752
19	opdivo [tw]	89
20	#17 OR #18 OR #19	8 821
21	#16 AND #20	40

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 09.12.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'carcinoma, transitional cell'/exp	35 423
#2	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	11 813
#3	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 221
#4	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 491
#5	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 741
#6	'transitional cell carcinoma':ab,ti	10 923
#7	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 488
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	38 304
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 075 115

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#10	urotheli* OR transitional	98 643
#11	#9 AND #10	61 371
#12	#8 OR #11	61 371
#13	adjuvant	349 535
14	adjuvants	21 072
15	#13 OR #14	357 865
16	#12 AND #15	5 083
17	'nivolumab'/exp	32 564
18	'nivolumab'	33 864
19	'opdivo'	948
20	#17 OR #18 OR #19	33 878
21	#16 AND #20	201
22	#21 AND [embase]/lim	194

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 09.12.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	631
#2	carcinoma AND transitional cell	1 490
#3	carcinomas AND transitional cell	69
#4	cell carcinoma AND transitional	1 490
#5	cell carcinomas AND transitional	69
#6	transitional cell carcinoma	1 490
#7	transitional cell carcinomas	69
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 494
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	264 719
#10	urotheli* OR transitional	3 858
#11	#9 AND #10	2 341
#12	#8 OR #11	2 341
13	adjuvant	37 679
14	adjuvants	4 266
15	#13 OR #14	40 594
16	#12 AND #15	487
17	MeSH descriptor: [nivolumab] explode all trees	615
18	nivolumab	2 630
19	opdivo	146
20	#17 OR #18 OR #19	2 632
21	#16 AND #20	34

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 09.12.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	transitional	155
#2	transitional cell	57
3	urothelial	38
4	#1 OR #2 OR #3	174
5	carcinoma	2 634
6	carcinomas	131
7	#5 OR #6	2 680
8	#4 AND #7	71
9	nivolumab	47
10	opdivo	14
11	#9 OR #10	47
12	#8 AND #11	3

3.4 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (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 (A.M., E.W.).

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 13.1, 13.2, 13.3).

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 13.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (A.M.) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (E.W.) 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 (NNH, ang. *number needed to harm*). 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. Wykresu *forest plot* 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 monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 09 grudnia 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania niwolumabu w monoterapii 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 8 publikacji, z których 6 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 1 publikację (NICE 2022), która spełniła kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do przeglądu włączono 3 opracowania wtórne: NICE 2022, Monteiro 2022 i Mo 2022.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 13.4 i 13.5.

4.1.1 NICE 2022

W opracowaniu **NICE 2022** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na badaniu CheckMate 274, włączonym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji Bajorin 2021, abstraktu konferencyjnego Bajorin 2021 oraz nieopublikowanego *Clinical Study Report* (CSR) wraz z późniejszymi modyfikacjami. Wyniki skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (DFS) dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawione w opracowaniu NICE 2022 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5).

4.1.2 Monteiro 2022

Celem publikacji **Monteiro 2022** było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy najnowszych, dostępnych dowodów naukowych, pochodzących z badań RCT,

które oceniały rolę inhibitorów punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. W tym celu w październiku 2021 r. przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazach PubMed/Medline, Scopus i EMBASE. Poszukiwano badań RCT, oceniających systemową immunoterapię adjuwantową u pacjentów z miejscowo zaawansowanym MIUC wysokiego ryzyka. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania, spełniające uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia, które włączono do metaanalizy. Jednym z włączonych badań jest badanie CheckMate 274, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i włączone do niniejszej analizy klinicznej. Drugie badanie dotyczyło stosowania atezolizumabu, z tego względu nie przedstawiono jego wyników w niniejszej analizie.

Autorzy publikacji Monteiro 2022 wnioskuje, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych **wyda się przynosić korzyści w zakresie przeżycia wolnego od choroby** w leczeniu adjuwantowym MIUC z wysokim ryzykiem nawrotu. Uwzględniają również ewentualność, zgodnie z którą istnieją pewne grupy chorych, które mogą nie odnosić korzyści ze stosowania ICI - m.in. chorzy z PD-L1 (-). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji ICI w terapii adjuwantowej u chorych, niekwalifikujących się do leczenia, cisplatyną należy rekomendować z dozą ostrożności. Istnieje ciągła potrzeba identyfikowania chorych, u których stosowanie adjuwantowej terapii ICI przekłada się na wyższe korzyści kliniczne.

4.1.3 Mo 2022

Celem badania **Mo 2022** było przedstawienia dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego inhibitorami PD-1/PD-L1 w nowotworach litych na podstawie metaanalizy dostępnych dowodów naukowych. Autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia do kwietnia 2022 r. Poszukiwano badań RCT przeprowadzonych w populacji chorych z nowotworami zdiagnozowanymi na podstawie patologii pooperacyjnej, w których oceniano zastosowanie leczenia interwencyjno-adjuwantowego inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z placebo, obserwacją lub innym leczeniem uzupełniającym (chemioterapia, terapia celowana i hormonoterapia) w zakresie następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie całkowite (OS) i zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Do przeglądu włączono ostatecznie 6 randomizowanych badań klinicznych, w tym badanie CheckMate 274 zidentyfikowane i włączone w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Wyniki badania CheckMate 274 (na podstawie publikacji Bajorin 2021) dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że stosowanie terapii adjuwantowej inhibitorami PD-1/PD-L1 (pembrolizumabu, nivolumabu i atezolizumabu) w porównaniu z placebo lub obserwacją związane jest z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego, co sugeruje, że **leczenie uzupełniające inhibitorami PD-1/PD-L1 jest skuteczniejsze niż placebo jako leczenie uzupełniające niektórych typów nowotworów litych**.

4.1.4 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.

Opracowanie wtórne włączone do przeglądu (NICE 2022, Monteiro 2022, Mo 2022) charakteryzowało się niską jakością w skali AMSTAR 2. Głównymi powodami takiej oceny były: brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia tego wykluczenia (domena krytyczne wg skali AMSTAR 2), a także brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Monteiro 2022	NICE 2022	Mo 2022
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	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	częściowo tak	nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	tak	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	bd	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	ta	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	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 przeprowadzono metaanalizy	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas	tak	nie	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Monteiro 2022	NICE 2022	Mo 2022
interpretowania/omawiania wyników przeglądu?			
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	nie	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska

bd - brak danych.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

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 QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 8).

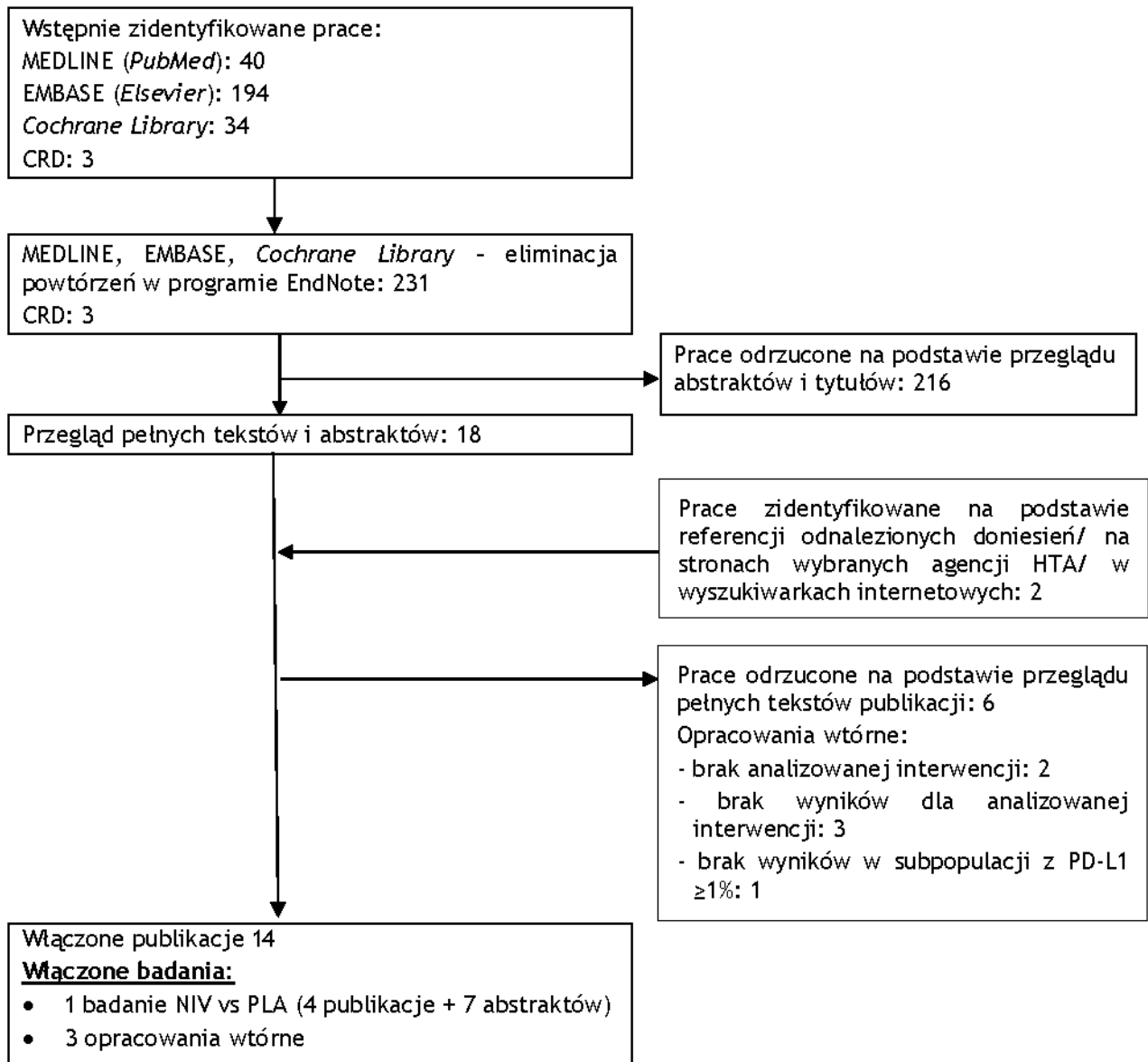
W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu do placebo **odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio niwolumab z wybranym komparatorem - badanie CheckMate 274** (4 publikacje pełnotekstowe oraz 7 abstraktów), które włączono do niniejszego przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.5.

Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



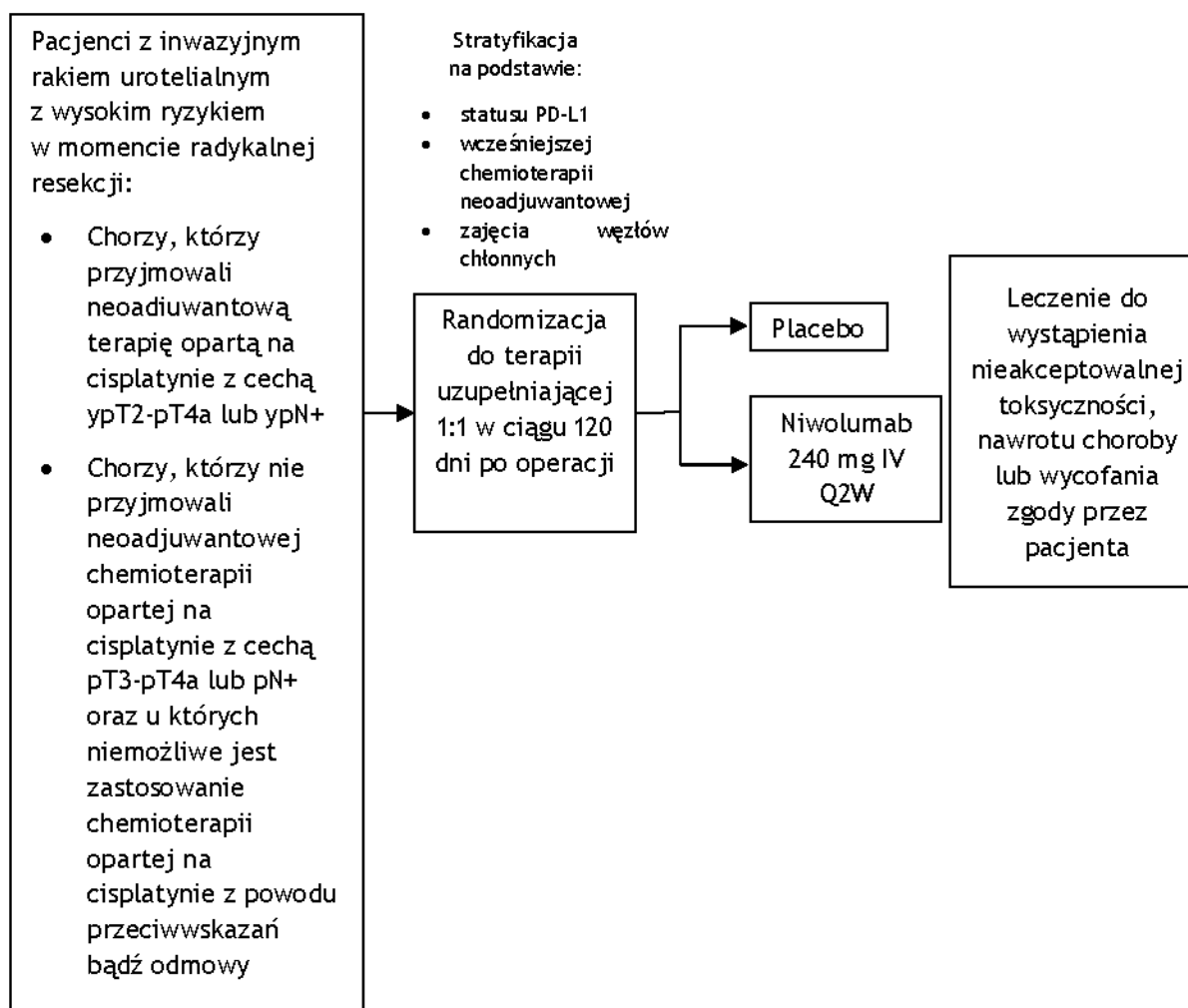
4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie niwolumabu i placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu.

Włączone do analizy badanie CheckMate 274 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III.

W badaniu CheckMate 274 randomizacji poddano 709 pacjentów w przybliżeniu w stosunku 1:1 - 353 do grupy niwolumabu oraz 356 do grupy placebo. Do badania włączono chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (chorzy ze stanem patologicznym ypT2-pT4a lub ypN+, którzy przyjmowali chemioterapię neoadiuwantową opartą na cisplatynie lub chorzy ze stanem patologicznym pT3-pT4a lub pN+, którzy nie przyjmowali chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie oraz nie kwalifikowali się lub odmówili stosowania terapii adjuwantowej opartej na cisplatynie) (patrz Rys. 9).

Rys. 9. Schemat badania CheckMate 274.



IV - podanie dożylnie (ang. *intravenous*); Q2W - dawkowanie powtarzane co 2 tygodnie.

Randomizację przeprowadzono w ciągu 120 dni od radykalnej resekcji w oparciu o zajęcie węzłów chłonnych (N+ vs. N0/x z <10 usuniętymi węzłami vs. N0 z ≥10 usuniętymi węzłami),

poziomu ekspresji PD-L1 guza ($\geq 1\%$, $< 1\%$ /nieoznaczalny) oraz w oparciu o stosowanie neoadjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie. Nivolumab (240 mg) lub placebo podawane były co 2 tygodnie w 30-minutowym wlewie dożylnym. Leczenie, w przypadku braku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, nawrotu/progresji choroby lub wycofania zgody przez pacjenta, będzie kontynuowane maksymalnie przez 1 rok.

Pierwszą analizę okresową zaplanowano w chwili wystąpienia 85% zdarzeń (nawrotów choroby lub zgonów) w każdej z populacji (348 zgonów w populacji ITT i 137 w grupie chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$). Poziom alfa (0,01784 dla populacji ITT i 0,01282 dla populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$) dla analizy okresowej DFS został skorygowany przy zastosowaniu funkcji wydatkowania Lan-DeMets (O'Brien-Fleming wersja 6).

Generalnie badanie składało się z 3 faz: fazy przesiewowej, fazy leczenia oraz fazy obserwacji.

Zgodnie z protokołem faza przesiewowa obejmowała:

- Ustalenie początkowej kwalifikowalności chorego do udziału w badaniu oraz podpisanie odpowiedniego formularza, wyrażającego świadomą zgodę pacjenta (ang. *informed consent form*, ICF). Etap ten należy zakończyć w ciągu 28 dni od podpisania ICF.
- Przydzielenie pacjentów do odpowiednich grup przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*, IVRS).
- Potwierdzenie, na drodze analizy biomarkerów, wcześniejszej diagnozy dotyczącej naciekania przez guza błony mięśniowej, przy wykorzystaniu tkanki guza pobranej podczas ostatniej resekcji (preferowane) lub w czasie resekcji przezcewkowej. Następnie chorzy aby zostać poddani randomizacji, muszą zostać zaklasyfikowani przez laboratorium centralne do odpowiedniej grupy uwzględniającej poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$, $< 1\%$, nieoznaczalny). Jeśli analizie zostanie poddana niewystarczająca ilość tkanki nowotworowej, wymagane jest pozyskanie jej większej ilości. Należy odczekać ok. 10 dni roboczych od dnia wysyłki tkanki do dnia randomizacji na odbiór i przetworzenie tkanki. Jeśli wynik PD-L1 nie został zarejestrowany do IVRS przez laboratorium centralne, randomizacja nie będzie możliwa.
- Ocenę zdolności chorego w ciągu 28 dni przed randomizacją do ukończenia badania. Chory kwalifikuje się do udziału w badaniu jeśli spełnia wszystkie kryteria kwalifikacyjne w ciągu 28 dni przed randomizacją, nawet jeśli świadoma zgoda została podpisana wcześniej niż 28 dni od randomizacji.
- Początkową ocenę choroby lub obrazowanie guza przeprowadzone w ciągu 28 dni przed randomizacją.
- Faza przesiewowa kończyła się potwierdzeniem pełnej kwalifikowalności i randomizacją chorego lub potwierdzeniem, że chory nie spełnia kryteriów do wzięcia udziału w badaniu.

Badanie pozwalało na ponowną rejestrację uczestnika, który przerwał badanie w trakcie leczenia wstępnego przed randomizacją, o ile spełniał kryteria opisane poniżej. W przypadku ponownego zapisania chorego, pacjent musi ponownie wyrazić zgodę oraz otrzymać nowy numer identyfikacyjny (za pośrednictwem IVRS).

Chory może wznowić leczenie w momencie kiedy zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zmniejszą swoją intensywność do stopnia ≤ 1 lub intensywności wyjściowej z następującymi wyjątkami:

- uczestnicy mogą wznowić leczenie w przypadku zmęczenia stopnia 2.;
- chorzy, którzy nie doświadczyli skórnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. związanych z leczeniem mogą wznowić leczenie w przypadku występowania zdarzeń skórnych stopnia 2.;
- chorzy z wyjściowymi wartościami AST/ALT lub bilirubiny całkowitej w stopniu 1., którzy wymagają opóźnienia podania dawki z przyczyny innej niż 2-stopniowa zmiana wartości AST/ALT lub bilirubiny całkowitej, mogą wznowić leczenie przy wartościach AST/ALT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.;
- chorzy z wartościami AST/ALT oraz bilirubiny całkowitej w stopniu 2., spełniający kryteria przerwania leczenia, powinni na stałe zostać wykluczeni z udziału w badaniu;
- jeśli intensywność występowania toksyczności płucnej, biegunki lub zapalenia okrężnicy związanych z leczeniem wróciły do wartości intensywności wyjściowych, chory może wznowić leczenie;
- występowanie endokrynopatii polekowych, odpowiednio kontrolowanych wyłącznie poprzez zastąpienie hormonu fizjologicznego, umożliwia wznowienie leczenia.

Jeśli spełnione są kryteria dotyczące wznowienia leczenia, chory powinien ponownie zacząć przyjmować analizowaną terapię od następnego zaplanowanego (zgodnie z protokołem) punktu czasowego. Jeśli leczenie przerwano na dłużej niż 6 tygodni, chory musi zostać na stałe wykluczony z udziału w badaniu z wyjątkiem sytuacji wyszczególnionych w kryteriach przerwania leczenia.

Kolejną fazą był etap leczenia:

- Faza leczenia rozpoczynała się w chwili rejestracji przez IVRS. Niezaślepiiony personel umożliwiał kontakt z IVRS w celu otrzymania przydziału danego pacjenta do odpowiedniej grupy terapeutycznej.
- Podawanie nivolumabu lub placebo należało rozpocząć w ciągu 3 dni roboczych od randomizacji.
- Nivolumab (lub placebo) należy podawać w infuzji dożylniej w dawce 240 mg, co 2 tygodnie, do momentu wystąpienia nieakceptowalnych efektów toksycznych, nawrotu choroby lub przerwania leczenia na co najmniej 1 rok.
- U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy w ciągu 24 godzin przed podaniem pierwszej dawki badanego leku i powtarzać go co 4 tygodnie niezależnie od harmonogramu dawkowania.
- Należy przeprowadzić ocenę parametrów życiowych w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki oraz później przed dawkowaniem.
- W trakcie leczenia badania laboratoryjne należy wykonywać w ciągu 72 godzin przed podaniem leku.
- Pobieranie próbek do analizy biomarkerów należy wykonywać zgodnie z harmonogramem, zamieszczonym w protokole badania CheckMate 274.

- Pobieranie próbek, umożliwiających ocenę farmakokinetyki i immunogenności, należy wykonywać przed podaniem dawki badanego leku.
- Wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. *pacjent-reported outcome*, PRO) za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D należy raportować przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz później co 6 tygodni.
- Leczeni pacjenci będą oceniani pod kątem nawrotu choroby co 12 tygodni (± 1 tydzień).
- Faza leczenia kończy się kiedy chory przerywa terapię lub po upływie maksymalnie 1 roku przyjmowania terapii.

Faza obserwacji:

- Etap obserwacji rozpoczyna się po 1. roku leczenia lub po podjęciu decyzji o przerwaniu leczenia (np. ze względu na występowanie nieakceptowalnych efektów toksycznych lub nawrotu choroby).
- Pacjenci, którzy wejdą w fazę obserwacji bez nawrotu w drogach poza nabłonkiem dróg moczowych będą mieli przeprowadzone następujące obrazowanie:
 - Niecystoskopowe badania obrazowe guza co 12 tygodni od dnia przyjęcia pierwszej dawki do 96. tygodnia (tj. w 12., 24., 36., 48., 60., 72., 84., 96. tygodniu ± 1 tydzień), następnie 16 tygodni od tygodnia 96 do tygodnia 160 (tj. tydzień 112, 128, 144, 160 ± 2 tygodnie), a dalej co 24 tygodnie (tj. tydzień 184., 208., 232., 256. ± 4 tygodnie) aż do wystąpienia nawrotów poza nabłonkiem dróg moczowych lub przerwania leczenia na maksymalnie 5 lat.
 - Obrazowanie niecystoskopowe: CT klatki piersiowej, CT lub MRI brzucha, miednicy, górnych dróg moczowych i wszystkich znanych miejsc zajętych chorobowo (należy wykorzystać tę samą metodę, którą zastosowano podczas badania przesiewowego).
 - cystoskopię - u chorych z pierwotnymi guzkami w obrębie górnych dróg moczowych, których pęcherz moczowy jest dalej w stanie nienaruszonych, należy wykonywać dodatkowo obok innych badań obrazowych co 12 tygodni (tj. w tygodniu 72., 96 ± 2 tygodnie), następnie co 48 tygodni (tj. tydzień 144, 192, 240 ± 4 tygodnie) do momentu wystąpienia nawrotów poza nabłonkiem dróg moczowych lub przerwania leczenia na maksymalnie 5 lat (w zależności od tego co nastąpi później).
- Pobieranie próbek do badań farmakokinetycznych/immunogenności.
- Wypełniania kwestionariuszy dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjenta (PROs) zgodnie z ustalonym harmonogramem.
- Ochotnicy będą mieli 2 wizyty kontrolne, umożliwiające ocenę profilu bezpieczeństwa w ciągu ok. 100 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanej terapii. Poza tym okresem pacjenci będą obserwowani pod kątem przeżycia i obecności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem do momentu ich ustąpienia lub uznania za nieodwracalne.

- Po przerwaniu badanego leczenia i zakończeniu wizyt kontrolnych, chorzy będą obserwowani do 3 miesiące (± 7 dni) pod kątem przeżycia całkowitego i drugiej progresji choroby, aż do czasu zgonu, utraty z obserwacji, wycofanie zgody pacjenta lub zakończenia badania.

Oczekuje się, że całkowity czas trwania badania od rozpoczęcia randomizacji do końcowej analizy DFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniesie 53 miesiące. Dodatkowa obserwacja przeżycia może trwać do 5 lat od czasu pierwotnej analizy DFS. Badanie zakończy się po zakończeniu obserwacji przeżycia całkowitego.

Skuteczność w badaniu CheckMate 274 oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji oraz w subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$. Jakość życia oceniano w populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę początkową i późniejszą (w ramach danego kwestionariusza). Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii (nivolumabu lub placebo) oraz w subpopulacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$.

W przypadku oceny jakości życia, za klinicznie istotną zmianę oraz minimalnie istotną różnicę (ang. *minimally important differences*, MID) uznawano zmiany od wartości początkowej o ± 10 punktów w zakresie każdej z domen EORTC QLQ-C30 i 7 punktów w zakresie oceny VAS.

Badanie zakładało przeprowadzenie dwóch analiz okresowych oraz analizy końcowej. Przeprowadzenie pierwszej analizy okresowej dla DFS zaplanowano w momencie wystąpienia 85% zdarzeń nawrotu choroby lub zgonu w każdej populacji (tj. 348 zdarzeń w populacji ITT i 137 zdarzeń w populacji PD-L1 $\geq 1\%$). W przypadku przeżycia całkowitego (OS) pierwszą analizę okresową w populacji PD-L1 $\geq 1\%$ zaplanowano w chwili wystąpienia ok. 55% zdarzeń (tj. 91), a drugą w momencie wystąpienia ok. 75% (tj. 125) zdarzeń wymaganych do analizy końcowej.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) - w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji oraz subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$ - subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza. Jakość życia oceniano w populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę początkową i późniejszą (w ramach danego kwestionariusza). Bezpieczeństwo w badaniu CheckMate 274 oceniano w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii.

Ocenę stosowania nivolumabu (NIV) vs placebo przedstawiono w publikacjach pełnotekstowych Bajorin 2021 i Witjes 2022, abstrakcie Galsky 2022 i raporcie EMA. Wyniki zaprezentowano dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie nivolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo), a także dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie nivolumabu oraz dla mediany czasu obserwacji 22,4 mies. w grupie placebo (brak danych na temat daty odcięcia).

Charakterystykę badania CheckMate 274 włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. 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
NIV vs PLA							
CheckMate 274	randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III	równoległe	ośrodki w 156 miastach w 29 krajach Północnej i Południowej Ameryki, Europy (w tym w Polsce), Azji i Australii	709 (w tym 353 w ramieniu NIV i 356 w ramieniu placebo)	data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.: 22,1 mies. w grupie NIV, 18,7 mies. w grupie placebo; 25,5 mies. w grupie NIV, 22,4 mies. w grupie PLA.	dorośli chorzy z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu**	<ul style="list-style-type: none"> • NIV, N=353 • Placebo, N=356

*w raporcie EMA: ośrodki w 170 miastach w 30 krajach; **chorzy, którzy przyjmowali neoadjuwantową terapię oparta na cisplatynie: pT2-pT4a lub pT0/x-pT4a/N+; chorzy którzy nie przyjmowali neoadjuwantowej terapii opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pT0/x-pT4a/N+ i chorzy, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie z powodu przeciwwskazań bądź odmowy.

Tab. 12. 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
NIV vs PLA						
CheckMate 274	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Bristol-Myers Squibb</i> (BMS)	Tak*	H: <i>superiority</i>	Tak#

*skuteczność oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji; bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii); # na potrzeby analizy końcowej oszacowano, że 410 zdarzeń nawrotów lub zgonów powinno wystąpić w populacji ITT, aby z 87% mocą wykryć HR na poziomie 0,72 z błędem typu I równym 2,5% (test dwustronny); w populacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ powinny wystąpić 162 zdarzenia, nawrotu choroby lub zgonu, aby z 80% mocą wykryć HR na poziomie 0,61 z błędem typu I równym 2,5% (test dwustronny).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie CheckMate 274 charakteryzowało się wysoką jakością i otrzymało maksymalną ilość punktów (5 pkt).

Według skali Cochrane, metodyka badania CheckMate 274 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem tej dotyczącej zaślepienia oceny efektów, gdzie wspomniane ryzyko oceniono jako nieznanne, z uwagi na to że w badaniu nie zamieszczono takiej informacji.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 13. 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
NIV vs PLA					
CheckMate 274	2*	2	1	5	IIA

*zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*, IVRS).

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	CheckMate 274	Komentarz (CheckMate 274)
Randomizacja	niskie	Randomizacja przeprowadzona w sposób prawidłowy.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy technologii interaktywnej odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Zaślepienie sponsora, pacjentów, badaczy i personelu ośrodków.
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak informacji o zaślepieniu oceny efektów.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	nieznane	Brak opisu dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.*
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

*nie przedstawiono wyników dotyczących m. in. przeżycia całkowitego, ze względu na niedojrzałość wyników (nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń dla populacji z PD-L1 $\geq 1\%$).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 274	<ul style="list-style-type: none"> • Podpisanie świadomej zgody: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chory musi podpisać zgodę zatwierdzoną przez instytucjonalną Komisję Rewizyjną/niezależną Komisję Etyczną oraz zgodną z odpowiednimi wytycznymi. Wspomnianą zgodę należy uzyskać przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią opieki standardowej. ○ Uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych, biopsji guza oraz innych wymagań dotyczących udziału w badaniu. • Populacja docelowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wszyscy pacjenci muszą być w stanie po radykalnej resekcji chirurgicznej (inwazyjny rak urotelialny), wykonanej w ciągu 120 dni przed randomizacją. Chorzy z CIS w marginesach chirurgicznych nie kwalifikują się do uczestnictwa w badaniu. ○ Wszyscy pacjenci muszą mieć raka urotelialnego (wywodzącego się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej), potwierdzonego badaniem histopatologicznym, charakteryzującego się wysokim ryzykiem nawrotu w ocenie patologa, zgodnie z jednym z dwóch poniższych scenariuszy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby, które nie otrzymały chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pN+ i nie kwalifikują się lub odrzucają uzupełniającą chemioterapię cisplatiną; <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy nie kwalifikujący się do terapii uzupełniającej cisplatiną z powodu któregośkolwiek z wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ klirens kreatyniny (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a): <60 ml/min; ○ audiometryczny ubytek słuchu stopnia 2. lub wyższego zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych (CTCAE) wersją 4 ; ○ neuropatia obwodowa stopnia 2. według CTCAE wersja 4; 	<ul style="list-style-type: none"> • Wyjątki dotyczące choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ częściowa cystektomia w przypadku guza pierwotnego pęcherza moczowego lub częściowa nefrektomia w przypadku guza pierwotnego miedniczki nerkowej. ○ Systemowa terapia uzupełniająca lub radioterapia raka urotelialnego lub raka prostaty po radykalnej resekcji chirurgicznej raka urotelialnego. • Wcześniejsze bądź aktualne występowanie wybranych schorzeń/warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ wszelkie poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu, przyjmowaniem badanego leku, bądź osłabiają zdolność pacjenta do przyjmowania terapii zgodnie z protokołem lub zaburzają interpretację wyników badania. ○ Wcześniejsze występowanie nowotworu w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo, które najprawdopodobniej zostały wyleczone tj. podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, rak prostaty przy nieoznaczalnym poziomie PSA lub rak <i>in situ</i> prostaty, szyjki macicy lub piersi. Pacjentów z historią niedawnych przerzutów raka urotelialnego należy wykluczyć z uczestnictwa w badaniu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ stopień sprawności 2 według ECOG PS; ○ niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA; • Chorzy, którzy kwalifikują się do terapii cisplatiną mogą być uczestnikami niniejszego badania o ile odmówią przyjęcia dostępnej dla nich chemioterapii uzupełniającej; odmowa musi być dokładnie udokumentowana przez badacza; ▪ Chorzy którzy otrzymywali chemioterapię neoadiuwantową opartą na cisplatinie: ypT2-pT4a lub ypN+. ○ W badaniu histopatologicznym dominuje utkanie raka urotelialnego. Akceptowalne są ogniska o różnej histologii. ○ Wszyscy pacjenci muszą mieć status „wolny od choroby”, zdefiniowany jako brak klinicznych lub radiograficznych dowodów świadczących o nawrocie choroby, udokumentowanych pełnym badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Pacjenci z podejrzanymi węzłami chłonnymi (o rozmiarach mniejszych niż 15 mm wzdłuż osi krótkiej), których badacz nie uznał za chorobę nowotworową, mogą zostać zakwalifikowani do udziału w badaniu, o ile zostaną zatwierdzeni przez badaczy BMS. Wszystkie podejrzone zmiany zidentyfikowane podczas wykonywania przesiewowych procedur radiologicznych powinny być omówione z lekarzem BMS przed randomizacją. ▪ Badania obrazowe muszą obejmować CT klatki piersiowej oraz CT lub MRI jamy brzusznej, miednicy oraz wszystkich innych znanych miejsc, w których dokonano resekcji choroby w tym cystoskopii górnych dróg moczowych (u chorych którzy mają pęcherz moczowy). Obrazowanie mózgu (MRI z wyjątkiem przypadków w którzy jest przeciwwskazany, wtedy dopuszczalne jest wykonanie CT) musi być przeprowadzone w ciągu 28 dni przed randomizacją u pacjentów z podejrzeniem lub historią przerzutów do mózgu/opon mózgowo-rdzeniowych. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Osoby ze stanem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego za pomocą kortykosteroidów (> 10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub innych leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania badanego leku. Stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych i leczenie zastępcze hormonami kory nadnerczy w dawkach >10 mg ekwiwalentów prednizonu na dobę jest dozwolone w przypadku nieobecności aktywnej choroby autoimmunologicznej. ○ Osoby, u których w wywiadzie stwierdzono toksyczność zagrażającą życiu i związaną z wcześniejszą immunoterapią (np. leczeniem anti-CTLA-4 lub anti-PD-1/PD-L1 lub jakimikolwiek specyficznymi przeciwciałami ukierunkowanymi na kostymulację komórek T lub szlaki immunologicznego punktu kontrolnego) z wyjątkiem tych, które prawdopodobnie nie wystąpią ponownie przy zastosowaniu standardowych środków zaradczych. ○ Nasilenie wszystkich działań toksycznych, przypisywanych wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem neuropatii, utraty słuchu, łysienia i zmęczenia) nie mogło być większe niż stopień 1. w skali NCI CTCAE v4 przed podaniem badanego leku. Chorzy, u których w dalszej perspektywie nie oczekuje się ustąpienia działań toksycznych przypisywanych

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osoby, u których stwierdzono występowanie raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka, nienaciekającego błony mięśniowej² w czasie badania przesiewowego, nie kwalifikują się do uczestnictwa w badaniu. Pacjenci ze zmianami brodawkowymi niskiego ryzyka³ mogą uczestniczyć w badaniu jeśli stwierdzono u nich przeżycie wolne od choroby w cystoskopii. Osoby z NMIBC średniego ryzyka⁴ mogą zostać włączeni do badania, pod warunkiem, że nie jest u nich wymagane zastosowanie chemioterapii dopęcherzowej lub BCG. Przesiewowa cystoskopia może zostać przeprowadzona w ciągu 60 dni od randomizacji i zaleca się jej wykonanie przed innym obrazowaniem. Wszelkie podejrzenie zmiany widoczne w cystoskopii powinny zostać poddane biopsji w celu wykluczenia możliwości wystąpienia zmian wysokiego ryzyka. ○ W celu przeprowadzenia analizy biomarkerów należy wykonać wstępną diagnostykę dotyczącą inwazyjności raka na podstawie tkanki ostatnio wyciętego fragmentu tkanki nowotworowej (preferowane) lub wykonania przezcewkowej resekcji, z której tkanka da podstawę do diagnozy raka naciekającego warstwę mięśniową. Następnie chory, aby zostać poddany randomizacji, musi zostać zaklasyfikowany na podstawie poziomu PD-L1 (≥1%, <1%, pośredni) przez laboratorium centralne. Jeśli analizie zostanie poddana niewystarczająca ilość tkanki guza, wymagane jest pozyskanie dodatkowej ilości tkanki pochodzącej z ostatniej resekcji (preferowane) lub przeprowadzenie resekcji przezcewkowej, dającej podstawę do diagnozy raka naciekającego warstwę mięśniową. ○ Szacowana długość życia ≥6 miesięcy. ○ Status sprawności 0 lub 1 zgodnie z ECOG. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej tj. neuropatia po terapii opartej na platynie, mogą zostać włączeni do niniejszego badania. ○ Leczenie dowolną chemioterapią, radioterapią, lekami biologicznymi dedykowanymi rakowi, terapią dopęcherzową lub terapią eksperymentalną w ciągu 28 dni od pierwszego podania badanego leku. ○ Osoby, które otrzymały żywą/atenuowaną szczepionkę w ciągu 30 dni od randomizacji (np. ospa wietrzna, żółta febra, rotawirus, polio, odra, świnka, różyczka). ○ Leczenie preparatami pochodzenia roślinnego (np. suplementami ziołowymi lub tradycyjnymi chińskimi specyfikami) przeznaczone do ogólnego wsparcia zdrowia lub leczenia badanej choroby w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją/leczeniem (szczegółową listę zabronionych terapii przedstawiono w protokole dotyczącym badania CheckMate 274). ● Wyniki testów i badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatni wynik testu na HBsAg albo na obecność przeciwciał anti-HCV lub RNA

² NMIBC wysokiego ryzyka zdefiniowano jako dowolną zmianę T1, zawierającą raka *in situ* występującego samodzielnie lub jednocześnie z chorobą brodawkowatą (np. CIS ze zmianami Ta/T1), oraz dowolny poziom Ta wysokiego stopnia (ang. *Ta high-grade*, TaHG - zgodnie z oceną WHO/ISUP 2004) lub TaG3 (zgodnie z klasyfikacją WHO 1973).

³ NMIBC niskiego ryzyka definiuje się jako zmiany o niskim stopniu złośliwości lub nowotwory brodawkowate nabłonka dróg moczowych o niskim potencjale złośliwości (wg WHO/ISUP 2004) lub zmiany TaG1 (wg klasyfikacji WHO 1973) o średnicy mniejszej niż 3 cm.

⁴ NMIBC średniego ryzyka definiuje się jako zmiany niespełniające kryteriów NMIBC wysokiego lub niskiego ryzyka.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wcześniejszy zabieg, który wymagał znieczulenia ogólnego został przeprowadzony co najmniej 4 tygodnie przed podaniem badanego leku. Operacja wymagająca znieczulenia miejscowego/ zewnątrzoponowego została przeprowadzona co najmniej 72 godziny przed podaniem badanego leku. TURBT należy przeprowadzić nie później niż 14 dni przed randomizacją. ○ Odpowiednia ocena hematologiczna, funkcjonowanie nerek i wątroby (przy użyciu CTCAE v4; pomiar wszystkich wymaganych parametrów laboratoryjnych zostanie przeprowadzony /powinien być uzyskany 14 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> ▪ WBC ≥ 2000 /μl; ▪ neutrofile ≥ 1500 /μl; ▪ płytki krwi $\geq 100 \times 10^3$ /μl; ▪ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl; ▪ kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ ULN lub CrCl ≥ 30 ml/min (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a) ▪ AST $\leq 3 \times$ ULN; ▪ ALT $\leq 3 \times$ ULN; ▪ bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ ULN (z wyjątkiem pacjentów z syndromem Gilberta, u których dopuszczalne jest całkowite stężenie bilirubiny $< 3,0$ mg/dl). ○ Ponowna rejestracja: niniejsze badanie dopuszcza możliwość ponownej rejestracji pacjentów, którzy przegrali badanie na etapie poprzedzającym randomizację. W przypadku ponownego zgłoszenia się chorego do udziału w badaniu konieczne jest ponowne podpisanie zgody. Choremu zostanie przydzielony nowy numer identyfikacyjny przez IVRS w momencie ponownej rejestracji. ● Wiek i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18. lat. ○ WOCBP z negatywnym testem ciążowym (na podstawie wyniku z osocza lub moczu) wykonanym w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku- minimalna czułość testu 25 IU/l lub równoważna ilość β-HCG. ○ Kobiety niekarmiące piersią. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ HCV, wskazujące na ostrą lub przewlekłą infekcję przed randomizacją. ○ Dodatni test na HIV lub AIDS w wywiadzie. ● Alergie i niepożądane reakcje na leki: <ul style="list-style-type: none"> ○ Uczulenie na składniki badanego leku w wywiadzie. ○ Ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie. ● Płeć i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ WOCBP w ciąży lub karmiące piersią. ○ Kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie przypisywania leczenia bądź przed podaniem badanej terapii. ● Inne kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Więźniowie lub osoby przetrzymywane wbrew woli. ○ Pacjenci przymusowo przetrzymywani w celu leczenia psychiatrycznego lub choroby fizycznej (np. choroby zakaźnej). ○ Warunki psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, które potencjalnie utrudniają postępowanie zgodnie z protokołem badania i harmonogramem obserwacji. Wspomniane warunki powinny zostać omówione z pacjentem przed zakwalifikowaniem do udziału w badaniu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia, aż do upływu 5 miesięcy od ukończenia leczenia. ○ Mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganiu instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia badanym lekiem plus 7 miesięcy od zakończenia leczenia. ○ Mężczyźni azoospermiczni i WOCBP, którzy stale nie są aktywni seksualnie są zwolnieni z przestrzegania wymogów dotyczących antykoncepcji. Niezależnie od tego WOCBP muszą przejść testy ciążowe jak opisano w odpowiednich podpunktach. 	

B-HCG - podjednostka B ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin*); AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); BCG - szczepionka zawierająca prątki *Bacillus Calmette-Guerin*, stosowana w immunoterapii (dopęcherzowa); BMS - Bristol-Myers Squibb; CIS - rak *in situ* (ang. *carcinoma in situ*); CrCl - klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*); CT - tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); CTCAE powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); HBsAg - test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *Interactive Voice Response System*); MIBC - rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. *muscle-invasive bladder cancer*); MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); NMIBC - rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC); NYHA - ang. *New York Heart Association*; ECOG PS - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); RNA - kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*); TURBT - przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. *Transurethral Resection of Bladder Tumor*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); WBC - leukocyty (ang. *white blood cells*); WOCBP - kobiety w wieku rozrodczym (ang. *women of childbearing potential*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie CheckMate 274 dotyczyło stosowania niwolumabu w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) wysokiego ryzyka, naciekającym błonę mięśniową.

Do badania włączono pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat z udokumentowanym rakiem urotelialnym, którzy byli w stanie po radykalnej resekcji chirurgicznej inwazyjnego raka urotelialnego. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy niwolumabu i placebo. Z uwagi na fakt, że wnioskowane jest wskazanie dotyczące chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, w niniejszym rozdziale, oprócz populacji całkowitej, scharakteryzowano również pacjentów, cechujących się ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza.

Średnia (zakres) wieku w badaniu CheckMate 274 w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ wynosiła 64,4 lata w grupie niwolumabu oraz 65,9 w grupie placebo. W obu grupach rak urotelialny zlokalizowany był w większości przypadków w obrębie pęcherza moczowego (NIV vs PLA: 81% vs 82%). Większość populacji w obu grupach stanowili chorzy rasy kaukaskiej (NIV vs PLA: 74% vs 77%). Dominującym patologicznym stadium guza i zajęciem węzłów chłonnych w obu grupach było pT3-4N- (NIV vs PLA: 51% vs 46%).

W przypadku populacji całkowitej, średnia wieku w badaniu CheckMate 274 wynosiła 65,3 lata w grupie niwolumabu oraz 65,9 lat w grupie placebo. W obu grupach rak w momencie diagnozy był zlokalizowany w większości przypadków w pęcherzu moczowym (NIV vs PLA: 79% vs 79%). Większość populacji w obu grupach stanowili chorzy rasy kaukaskiej (NIV vs PLA: 75% vs 76%). Dominującym patologicznym stadium guza i zajęciem węzłów chłonnych w obu grupach było pT3-4N- (NIV vs PLA: 45% vs 45%).

Proces randomizacji w badaniu CheckMate 274 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji PD-L1 $\geq 1\%$ oraz populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Charakterystyka pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 274.

Charakterystyka	Populacja PD-L1 $\geq 1\%$		Populacja całkowita	
	NIV (N= 140)	Placebo (N= 142)	NIV (N=353)	Placebo (N= 356)
Wiek				
średnia (zakres), lata	64,4 (34-92)	65,9 (45-84)	65,3 (30-92)	65,9 (42-88)
<65, n (%)	67 (48)	61 (43)	155 (44)	136 (38)
≥ 65 , n (%)	73 (52)	81 (57)	198 (56)	220 (62)
Płeć, n (%)				
mężczyźni, n (%)	101 (72)	112 (79)	265 (75)	275 (77)
kobiety, n (%)	39 (28)	30 (21)	88 (25)	81 (23)
Rasa, n (%)				

Charakterystyka	Populacja PD-L1 ≥ 1%		Populacja całkowita	
	NIV (N= 140)	Placebo (N=142)	NIV (N=353)	Placebo (N=356)
kaukaska	104 (74)	109 (77)	264 (75)	272 (76)
azjatycka	33 (24)	28 (20)	80 (23)	75 (21)
afroamerykańska	0	2 (1)	2 (<1)	3 (<1)
amerykańscy Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski	1 (<1)	0	1 (<1)	0
inna	2 (1)	2 (1)	6 (2)	5 (1)
nie podano	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Region, n (%)				
Stany Zjednoczone	17 (12)	24 (17)	49 (14)	53 (15)
Europa	73 (52)	70 (49)	170 (48)	171 (48)
Azja	33 (24)	28 (20)	80 (23)	74 (21)
Inne	17 (12)	20 (14)	54 (15)	58 (16)
Wynik w skali ECOG PS, n				
0	86 (61)	85 (60)	224 (64)	221 (62)
1	51 (36)	53 (37)	122 (35)	125 (35)
2	3 (2)	4 (3)	7 (2)	9 (3)
nie podano	bd	bd	0	1 (<1)
Lokalizacja guza w chwili diagnozy, n (%)				
pęcherz moczowy	113 (81)	117 (82)	279 (79)	281 (79)
miedniczka nerkowa	19 (14)	14 (10)	44 (13)	52 (15)
moczowód	8 (6)	11 (8)	30 (9)	23 (7)
Czas od wstępnej diagnozy do randomizacji, n (%)				
<1 rok	132 (94)	129 (91)	325 (92)	324 (91)
≥1 rok	19 (6)	13 (9)	28 (8)	32 (9)
Patologiczne stadium guza i zajęcie węzłów chłonnych w chwili resekcji, n (%)*				
pT2N-	8 (6)	11 (8)	25 (7)	29 (8)
pT3-4N-	72 (51)	65 (46)	158 (45)	159 (45)
pT0-4N1	29 (21)	33 (23)	71 (20)	72 (20)
pT0-4N2,3	31(22)	33 (23)	96 (27)	96 (27)
pTisN-	bd	bd	1 (<1)	0
nie podano	bd	bd	2 (<1)	0
Patologiczne stadium guza w chwili resekcji, n (%)**				
pTX	4 (3)	0	5 (1)	0
pT0	3 (2)	3 (2)	5 (1)	7 (2)
pTis	0	0	4 (1)	3 (<1)
pT1	4 (3)	2 (1)	13 (4)	14 (4)
pT2	19 (14)	26 (18)	62 (18)	65 (18)
pT3	87 (62)	83 (59)	206 (58)	204 (57)
pT4a	23 (16)	27 (19)	57 (16)	62 (17)

Charakterystyka	Populacja PD-L1 ≥ 1%		Populacja całkowita	
	NIV (N= 140)	Placebo (N=142)	NIV (N=353)	Placebo (N=356)
nie podano	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Zajęcie węzłów chłonnych, n (%)				
N0/X z <10 zajętymi węzłami chłonnymi	38 (27)	38 (27)	94 (27)	99 (28)
N0 z ≥10 zajętymi węzłami chłonnymi	42 (30)	38 (27)	91 (26)	88 (25)
N1	29 (21)	33 (23)	71 (20)	72 (20)
N2	28 (20)	26 (18)	84 (24)	76 (21)
N3	3 (2)	7 (5)	12 (3)	20 (6)
nie podano	bd	bd	1 (<1)	1 (<1)
Przyjmowanie terapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie, n (%)				
Tak	57 (41)	61 (43)	153 (43)	155 (44)
Nie	83 (59)	81 (57)	200 (57)	201 (57)

* Nie była to specyficzna podgrupa chorych. Pacjenci z cechą pT2N mogli zostać włączeni do badania tylko jeśli wcześniej przyjmowali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie. N- zawiera N0/X. T0 zawiera pTX, pT0 i pTis; ** patologiczne stadia guza obejmują pacjentów z N+, N0 lub NX.

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. 17. Zestawienie punktów końcowych w badaniu CheckMate 274 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
CheckMate 274	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) u chorych z ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$ wybarwionych komórek nowotworowych) 	<p>Drugorzędowe punkty końcowe oceniane u chorych z ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$ wybarwionych komórek nowotworowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (ang. <i>non-urothelial tract recurrence free survival</i>, NUTRFS); przeżycie specyficzne dla choroby (ang. <i>disease specific survival</i>, DSS). 	<p>Dodatkowe (eksploracyjne) punkty końcowe oceniane u chorych z ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$ wybarwionych komórek nowotworowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólny profil bezpieczeństwa i tolerancja niwolumabu i placebo; przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>metastasis-free survival</i>, DMFS); czas do nawrotu choroby (ang. <i>time to recurrence</i>, TTR); przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (ang. <i>locoregional disease free survival</i>, LRDFS); kontrola lokoregionalna (ang. <i>locoregional control</i>, LRC); czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (zdefiniowanej przez badacza) po zastosowaniu kolejnej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej lub rozpoczęcia drugiej kolejnej przeciwnowotworowej terapii systemowej bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze (ang. <i>second progression-free survival</i>, PFS2); <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena potencjalnych biomarkerów związanych z efektywnością kliniczną (DFS i OS) i/lub częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodowanych przez niwolumab; ocena wpływu naturalnej zmienności genetycznej (wpływu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w wybranych genach, w tym między innymi: PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA4 na efektywność kliniczną i częstość występowania zdarzeń niepożądanych); charakterystyka farmakokinetyki niwolumabu oraz ocena związku pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią; charakterystyka immunogenności niwolumabu; ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Care General Cancer Module</i>);

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="1182 272 2049 331">ocena ogólnego stanu zdrowia chorego za pomocą kwestionariusza EuroQol EQ-5D-3L (ang. <i>5-level EuroQoL 5 Dimensions</i>).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W przypadku daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r.; mediana czasu obserwacji = 20,9 mies. [zakres: 0,1; 48,3] w grupie niwolumabu oraz 19,5 mies. [zakres: 0; 50,0] w grupie placebo. W grupie NIV i PLA zbliżony odsetek chorych przerwał leczenie: OR=0,88 [95%CI: 0,66; 1,19], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na.

Głównym powodem przerwania leczenia był nawrót choroby (NIV vs PLA: 48% vs 75%).

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 274 cz.1.

Badanie	Populacja ITT (randomizowani)/ leczonych, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia cz. 1.					
			Nawrót choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem, n (%)	Wycofanie zgody przez pacjenta, n (%)	Przerwanie leczenia na prośbę pacjenta, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
CheckMate 274								
NIV	353/351	187 (53)	90 (48)	49 (26)	16 (9)	5 (3)	19 (10)	1 (<1)
Placebo	356/348	196 (56)	147 (75)	8 (4)	15 (8)	7 (4)	4 (2)	bd

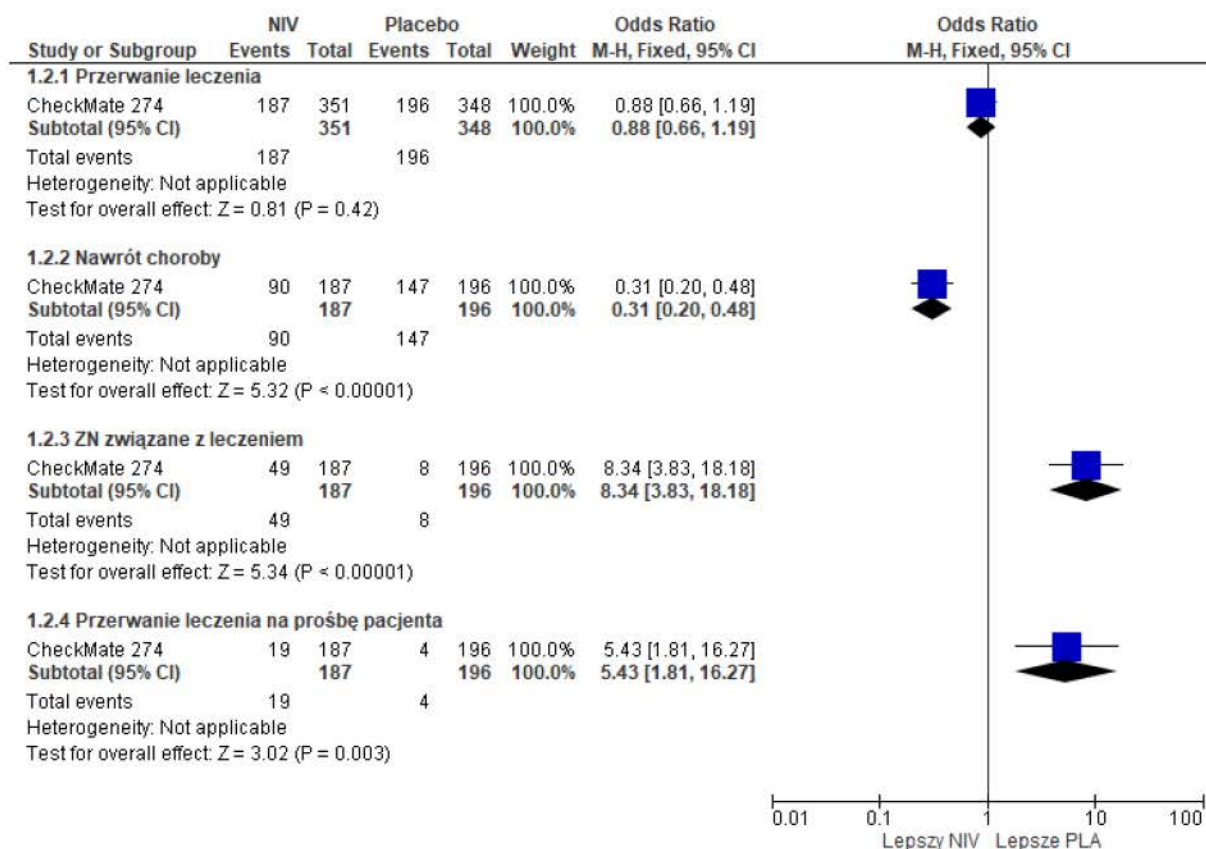
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 274 cz.2.

Badanie	Populacja ITT (randomizowani)/ leczonych, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia cz.2.				
			Administracyjny powód sponsora, n (%)	Zgon, n (%)	Osiągnięcie maksymalnych korzyści klinicznych, n (%)	Niespełnianie kryteriów badania, n (%)	Inne, n (%)
CheckMate 274							
NIV	353/351	187 (53)	1 (<1)	bd	bd	bd	bd
Placebo	356/348	196 (56)	bd	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	10 (5)

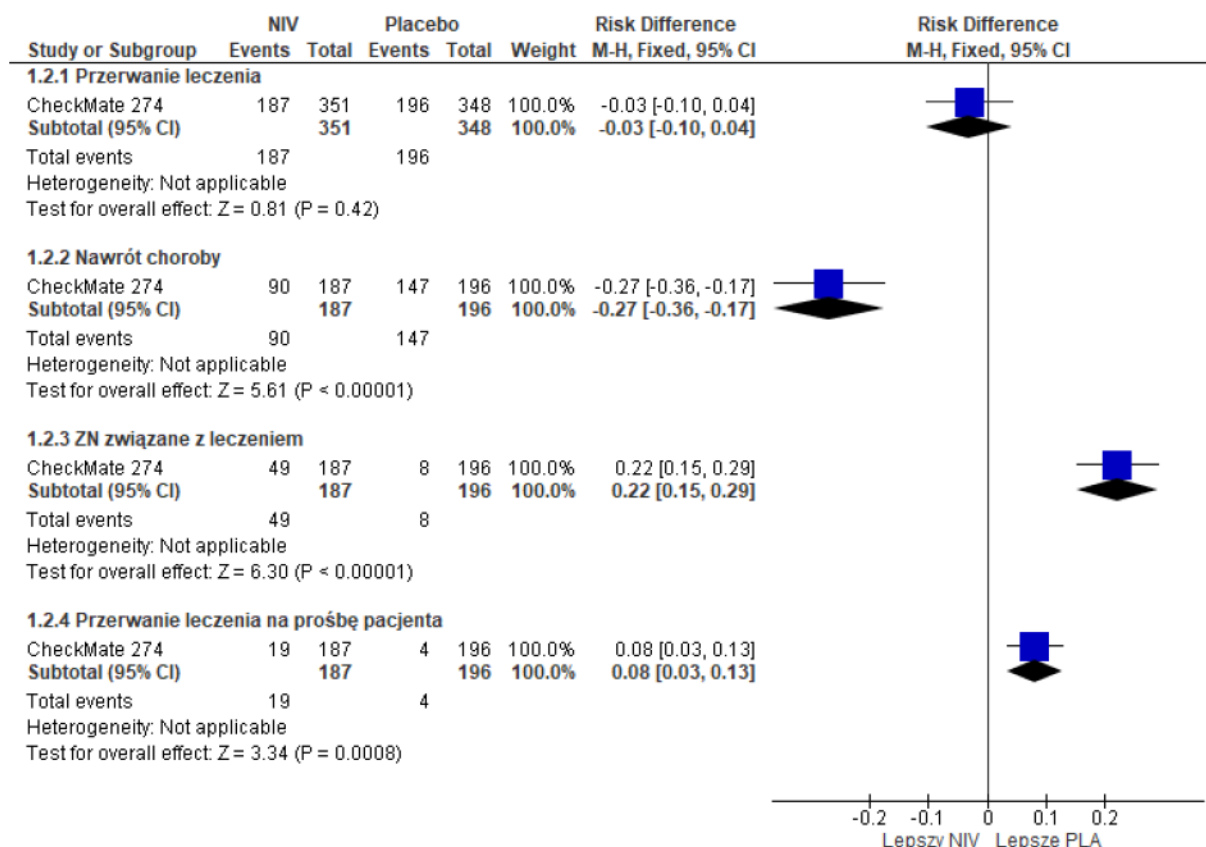
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274.

Badanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CheckMate 274	187 (53)/ 196 (56)	351/ 348	0,88 [0,66; 1,19]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Przyczyny przerwania leczenia							
Nawrót choroby	90/147	187/ 196	0,31 [0,20; 0,48]	<0,00001	-0,27 [-0,36; -0,17]	<0,00001	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	49/8	187/ 196	8,34 [3,83; 18,18]	<0,00001	0,22 [0,15; 0,29]	<0,00001	4 [3; 6]
Przerwanie leczenia na prośbę pacjenta	19/4	187/ 196	5,43 [1,81; 16,27]	0,003	0,08 [0,03; 0,13]	0,0008	12 [7; 29]

Rys. 10. Chorzy którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274 (OR).



Rys. 11. Chorzy którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 09.12.2022 r. przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy wnioskowanej substancji czynnej oraz choroby. W obu rejestrach zidentyfikowano 1 badanie, które zostało włączone do niniejszej analizy (badanie CheckMate 274).

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.12.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02632409	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (CheckMate 274)	Badanie włączone do niniejszego przeglądu.

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.12.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2014-003626-40	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multicentre Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma	Badanie włączone do niniejszego przeglądu.

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (CheckMate 274) bezpośrednio porównujące stosowanie niwolumabu i placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), a więc w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji oraz dodatkowo w subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 \geq 1% na komórkach guza. Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazane obejmuje subpopulację chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1%, w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia wyników otrzymanych w tej populacji pacjentów. W przypadku populacji z ekspresją PD-L1 \geq 1% większość wyników raportowano dla mediany czasu obserwacji równej 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo (Raport EMA). Przystawiono również wyniki dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz dla mediany czasu obserwacji 22,4 mies. w grupie placebo (brak danych na temat daty odcięcia). Jakość życia oceniano w populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę początkową i późniejszą (w ramach danego kwestionariusza).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby (DFS);
- przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS);
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS);
- czas do nawrotu choroby (TTR);
- przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS);
- kontrola choroby lokoregionalnej (LRC);
- przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2);
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby.

W Tab. 23 zaprezentowano wyniki dotyczące oceny skuteczności analizowanych interwencji w populacji z PD-L1 \geq 1%. Dane dotyczące skuteczności pochodziły z publikacji pełnotekstowej Bajorin 2021, abstraktu Galsky 2022 oraz raportu EMA 2022. Dane dotyczące PROs (patrz rozdz. 5.8) pochodziły z publikacji Witjes 2022.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 274 w populacji PD-L1 \geq 1%.

Punkt końcowy		NIV (N=140)	Placebo (N=142)
Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 22,4 mies.			
DFS	mediana, mies. [95%CI]	na [22,1; na]	8,4 [5,6; 20,0]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,53 [0,38; 0,75], p<0,05	
	DFS do 12. miesiąca, n (%)	95* (68)	66* (46)
NUTRSF	mediana, mies. [95%CI]	na [25,8; na]	10,8 [5,7; 20,7]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,54 [0,39; 0,77], p<0,05	

Punkt końcowy		NIV (N=140)	Placebo (N=142)
DMFS	mediana, mies. [95%CI]	na [26,0; na]	20,7 [10,8; na]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,60 [0,41; 0,88], p<0,05	
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)			
DFS	mediana, mies. [95%CI]	na [21,2; na]	8,4 [5,6; 21,2]
	HR [98,72%CI] NIV vs placebo	0,55 [0,35; 0,85], p<0,001	
	DFS do 6. miesiąca, n (%)	104* (75)	79 (56)
	DFS do 12. miesiąca, n (%)	94* (67)	65* (46)
NUTRSF	mediana, mies. [95%CI]	na [24,6; na]	10,8 [5,7; 22,1]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,55 [0,39; 0,79], p<0,05	
	NUTRSF do 6. miesiąca, n (%)	105* (75)	81* (57)
	NUTRSF do 12. miesiąca, n (%)	96* (69)	66* (47)
DMFS	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,61 [0,42; 0,90], p<0,05	
	DMFS do 6. miesiąca, n (%)	110* (79)	93* (66)
	DMFS do 12. miesiąca, n (%)	102* (73)	79* (56)
TTR	mediana, mies. [95%CI]	na [na; 29,7]	11,4 [29,6; 6,5]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,51 [0,35; 0,73], p<0,05	
	odsetek nawrotów do 6. miesiąca, n (%)	32* (23)	53* (41)
LRDFS	mediana, mies. [95%CI]	na	na
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,41 [0,24; 0,70], p<0,05	
	LRD do 6. miesiąca, n (%)	11* (8)	30* (21)
LRC	mediana, mies. [95%CI]	na	na
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,33 [0,18; 0,62], p<0,05	
	LR do 6. miesiąca, n (%)	7* (5)	27* (19)
PFS2	mediana, mies. [95%CI]	na [37,1; na]	39,4 [25,2; na]
	HR [95%CI] NIV vs placebo	0,60 [0,39; 0,91], p<0,05	
	PFS2 do 6. miesiąca, n (%)	132* (94)	123* (87)

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

5.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Przeżycie wolne od choroby (DFS) zdefiniowano jako czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub nawrotu:

- miejscowego, w obrębie dróg moczowych - każdy rak urotelialny górnych dróg moczowych u pacjentów z pierwotnym rakiem pęcherza moczowego i jakimkolwiek wewnątrzpęcherzowym rakiem urotelialnym lub rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (u chorych z pierwotnym rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych). Każde nowe zmiany urotelialne, włączając te uważane za drugie pierwotne nowotwory, uznawane są za nawroty;
- miejscowego, poza układem moczowym - nawroty w tkankach miękkich miednicy lub w węzłach miednicy poniżej rozwidlenia aorty;

- odległego - każdy nawrót nie miejscowy.

Mediana przeżycia wolnego od choroby

W badaniu CheckMate 274 (data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.; mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 21,2; na], a w grupie placebo wynosiła 8,4 mies. [95%CI: 5,6; 21,2]. Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIV w porównaniu z PLA (HR=0,55 [98,72%: 0,35; 0,85], p<0,001).

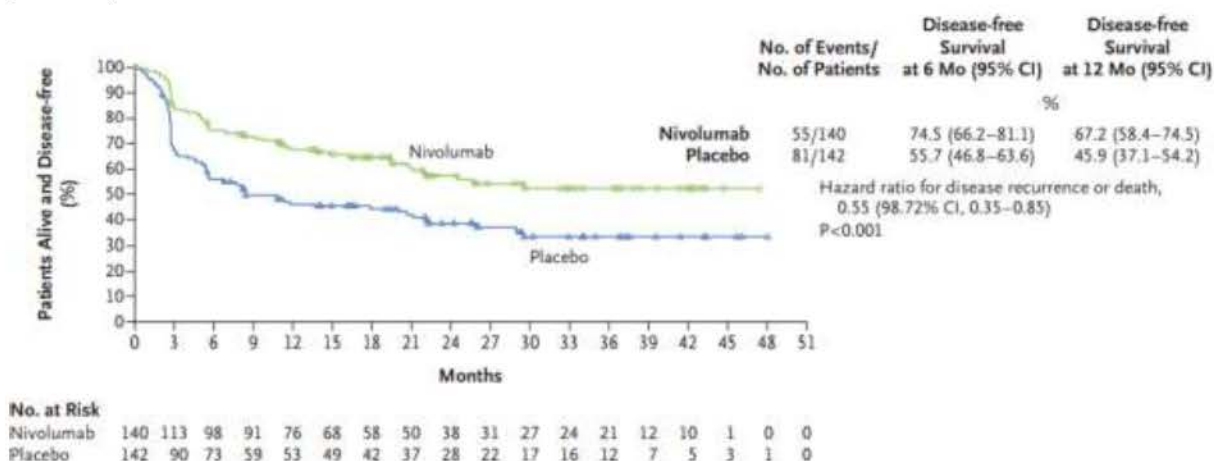
Najnowsze wyniki dla subpopulacji z PD-L1 \geq 1% przedstawiono dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 22,1; na], a w grupie placebo wynosiła 8,4 mies. [95%CI: 5,6; 20,0]. Oszacowano, że **stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo w analizowanej subpopulacji związane było z istotnym statystycznie niższym o 47% ryzykiem nawrotu** (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od choroby.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIV, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
DFS po 22,1/18,7 mies.	140/142	na [21,2; na]	8,4 [5,6; 21,2]	0,55 [98,72%: 0,35; 0,85]	0,001
DFS po 25,5/22,4 mies.	140/142	na [22,1; na]	8,4 [5,6; 20,0]	0,53 [0,38; 0,75]	<0,05

Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące DFS w populacji ITT rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu. Przedstawiona różnica jest znacząca i utrzymuje się wraz z upływem czasu.

Rys. 12. DFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).



Przeżycie wolne od choroby - % chorych przeżywających

W badaniu CheckMate 274 (data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.; mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIV pozostawał wolny od choroby (DFS) do 6. miesiąca (75% vs 56%; OR= 2,30 [95%CI: 1,39; 3,81], p=0,001; RD=0,19 [95%CI: 0,08; 0,30], p=0,0008; NNT_{22,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]) oraz DFS do 12. miesiąca (67% vs 46%; OR=2,42 [95%CI: 1,49; 3,92], p=0,0003; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33], p=0,0002; NNT_{22,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 10]).

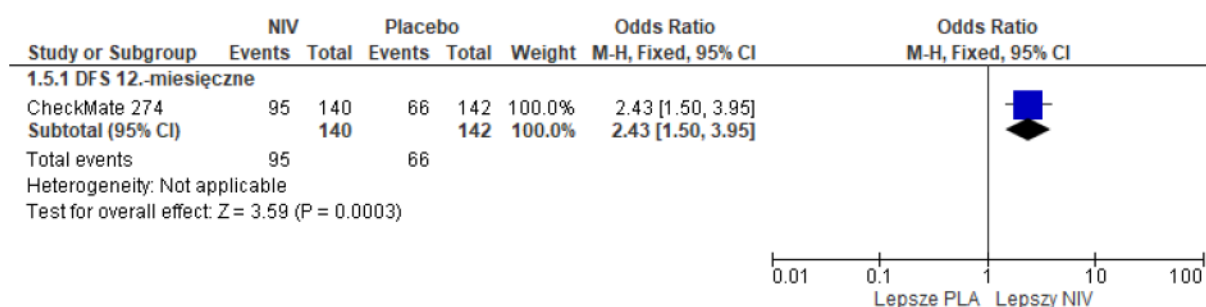
Przedłużona obserwacja (mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo) wykazała istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIV, u których nie wystąpił nawrót choroby lub zgon (DFS) do 12. miesiąca (68% vs 46%; OR=2,43 [95%CI: 1,50; 3,95], p=0,0003; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33], p=0,0002; NNT_{25,5 mies.}=5 [95%CI: 4; 10]).

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Przeżycie wolne od choroby (DFS).

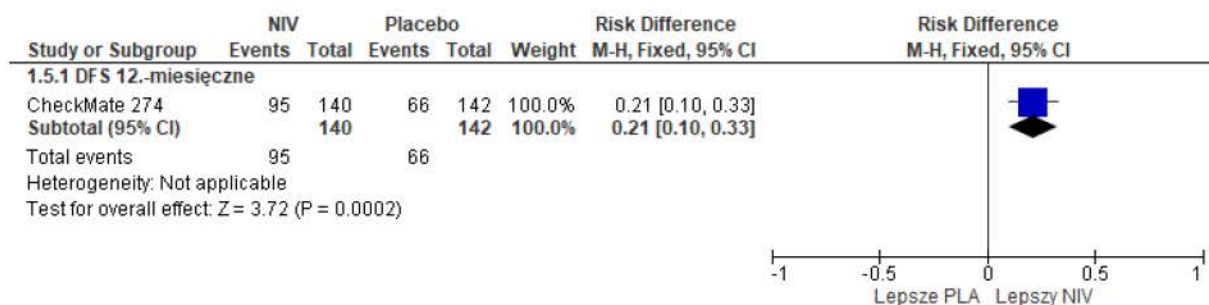
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Mediana czasu obserwacji NIV: 25,5 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 22,4 mies.							
DFS 12.-miesięczne	95* (68) / 66* (46)	140 / 142	2,43 [1,50; 3,95]	0,0003	0,21 [0,10; 0,33]	0,0002	5 [4; 10]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
DFS - 6. miesięczne	104* (75) / 79* (56)	140 / 142	2,30 [1,39; 3,81]	0,001	0,19 [0,08; 0,30]	0,0008	6 [4; 13]
DFS - 12. miesięczne	94* (67) / 65* (46)	140 / 142	2,42 [1,49; 3,92]	0,0003	0,21 [0,10; 0,33]	0,0002	5 [4; 10]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

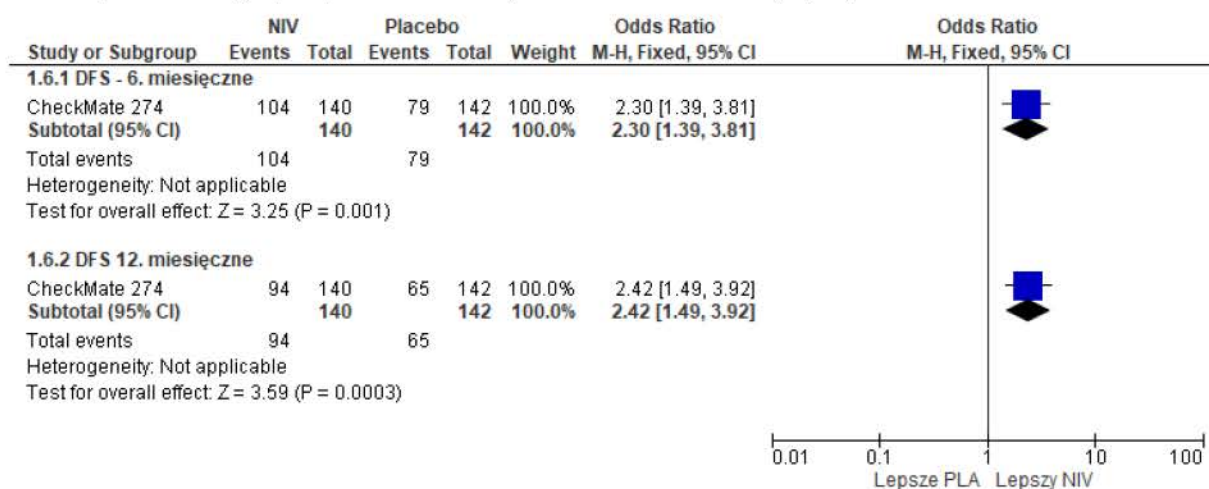
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1≥ 1% - wyniki dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie NIV oraz 22,4 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (OR).



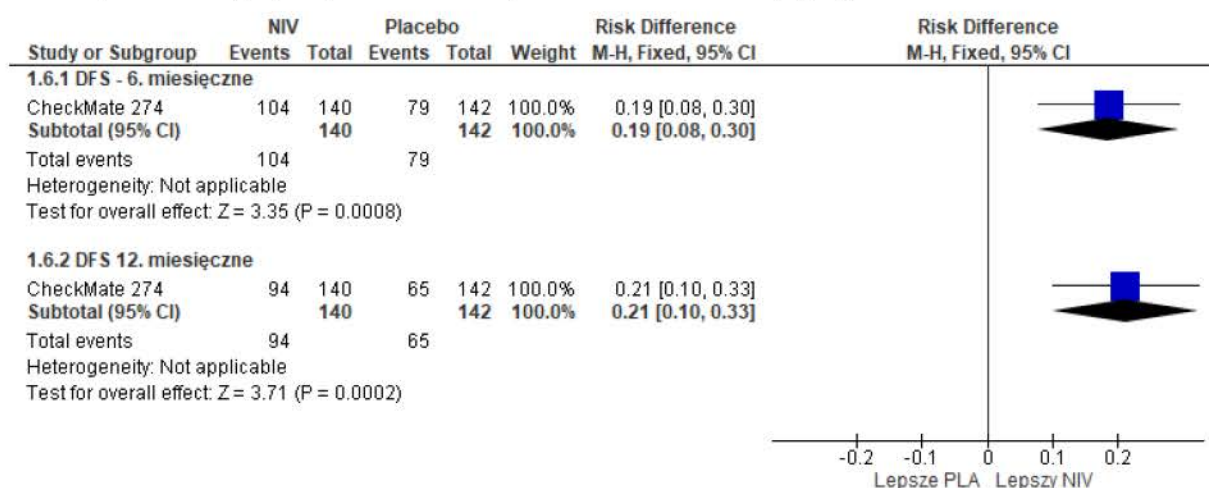
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie NIV oraz 22,4 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (RD).



Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (OR).



Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (RD).



5.2 Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)

Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS) zdefiniowano jako czas, jaki upłynął od dnia randomizacji do dnia pierwszego miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego które z powyższych wystąpiło jako pierwsze.

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym

W badaniu CheckMate 274 (data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.; mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby poza układem moczowym nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 24,6; na], a w grupie placebo wynosiła 10,8 mies. [95%CI: 5,7; 22,1]. Ryzyko miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIV (HR=0,55 [95%: 0,39; 0,79], $p<0,05$).

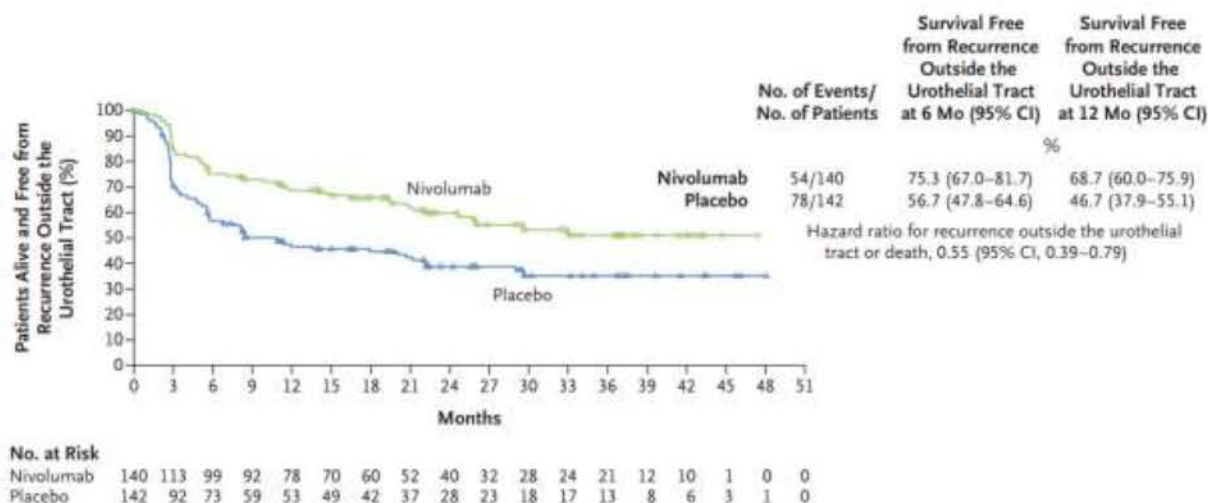
Dla przedłużonej obserwacji (mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo) mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby poza układem moczowym nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 25,8; na], a w grupie placebo wynosiła 10,8 mies. [95%CI: 5,7; 20,7]. **Stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo w analizowanej subpopulacji związane było z istotnie statystycznie niższym o 46% ryzykiem miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu (HR=0,54 [95%CI: 0,39; 0,77], $p<0,05$).**

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIV, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
NUTRFS po 22,1/18,7 mies.	140/142	na [24,6; na]	10,8 [5,7; 22,1]	0,55 [0,39; 0,79]	<0,05
NUTRFS po 25,5/22,4 mies.	140/142	na [25,8; na]	10,8 [5,7; 20,7]	0,54 [0,39; 0,77]	<0,05

Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące NUTRFS w populacji z PD-L1 \geq 1%, podobnie jak w populacji ITT, rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu. Przedstawiona różnica jest znacząca i utrzymuje się wraz z upływem czasu.

Rys. 17. NUTRFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).



Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym - % chorych przeżywających

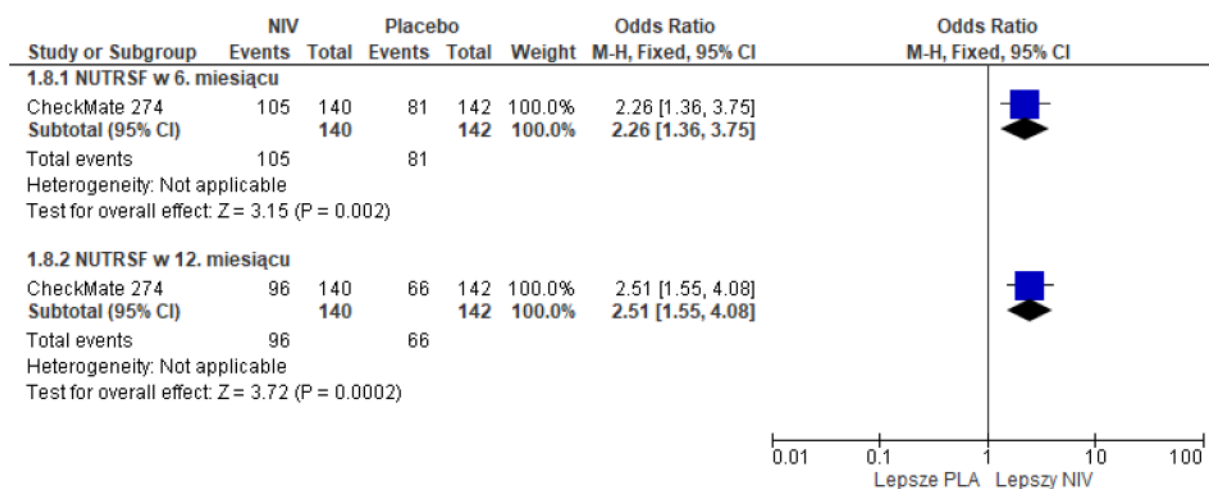
Dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) stwierdzono, że **istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy nie mieli nawrotu miejscowego poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu do 6. miesiąca terapii odnotowano w grupie NIV w porównaniu do placebo (75% vs 57%; OR=2,26 [95%CI: 1,36; 3,75], p=0,002; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], p=0,001; NNT_{22,1 mies.}= 6 [95%CI: 4; 15]).** Przedstawione wyniki są spójne z wynikami przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym do 12. miesiąca terapii (69% vs 47%; OR=2,51 [95%CI: 1,55; 4,08], p=0,0002; RD=0,22 [95%CI: 0,11; 0,33], p=0,0001; NNT_{22,1 mies.}= 5 [95%CI: 3; 10]).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS).

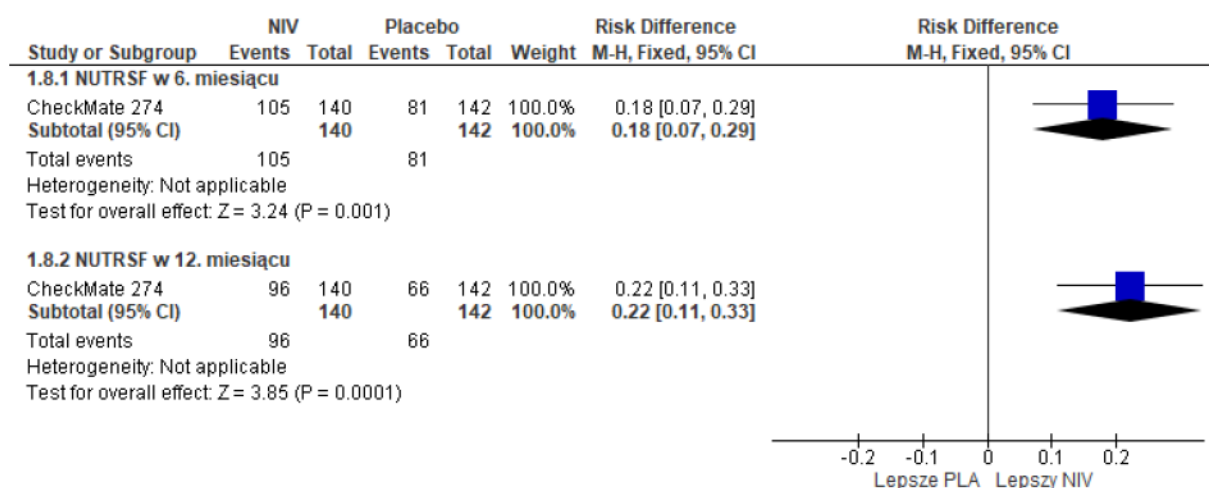
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
NUTRSF do 6. miesiąca	105* (75) / 81* (57)	140 / 142	2,26 [1,36; 3,75]	0,002	0,18 [0,07; 0,29]	0,001	6 [4; 15]
NUTRSF do 12. miesiąca	96* (69) / 66* (47)	140 / 142	2,51 [1,55; 4,08]	0,0002	0,22 [0,11; 0,33]	0,0001	5 [3; 10]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (OR).



Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (RD).



5.3 Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)

Przeżycie wolne od przerzutów odległych zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do dnia pojawienia się pierwszych przerzutów odległych (nie miejscowych) lub dnia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze.

Mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych

W badaniu CheckMate 274 (data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.; mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było **istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie NIV** (HR=0,61 [95%CI: 0,42; 0,90], p<0,05).

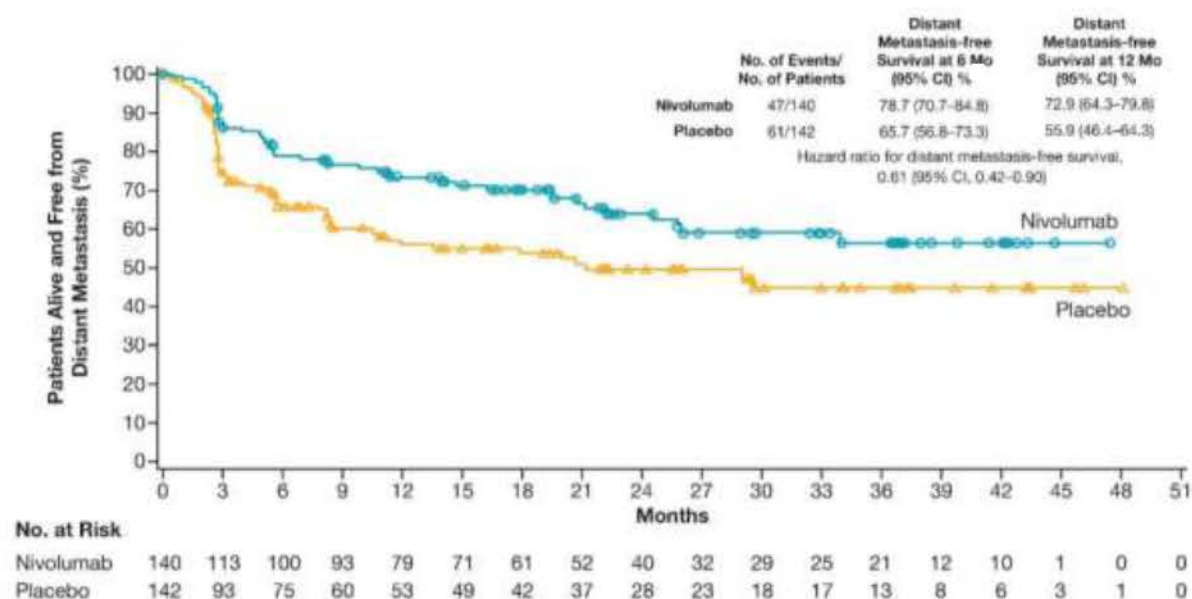
Wyniki przedłużonej obserwacji (mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo) wykazały, że **stosowanie niwolumabu w porównaniu do placebo związane było z istotnym statystycznie niższym o 40% ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych** (HR=0,60 [95%CI: 0,41; 0,88], $p < 0,05$). W grupie niwolumabu nie osiągnięto mediany dotyczącej przeżycia wolnego od przerzutów odległych ([95%CI: 26,0; na], a w grupie placebo wynosiła ona 20,7 mies. 95%CI: [10,8; na].

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od przerzutów odległych.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIV, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
DMFS po 22,1/18,7 mies.	140/142	-	-	0,61 [0,42; 0,90]	<0,05
DMFS po 25,5/22,4 mies.	140/142	na [26,0; na]	20,7 [10,8; NA]	0,60 [0,41; 0,88]	p<0,05

Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące DMFS w populacji z PD-L1 \geq 1%, podobnie jak w populacji ITT, rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu. Krzywe na końcu wyłuszcza się, osiągając tzw. efekt *plateau* (z wyraźną różnicą na korzyść stosowania niwolumabu).

Rys. 20. DMFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).



Przeżycie wolne od przerzutów odległych - % chorych przeżywających

Dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) w grupie NIV w porównaniu do placebo obserwowano **istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe do 6. miesiąca terapii** (79% vs 66%; OR=1,93 [95%CI: 1,14; 3,29], $p = 0,02$; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], $p = 0,01$; NNT_{22,1 mies.}=8 [95%CI: 5; 37]). Przedstawione wyniki są

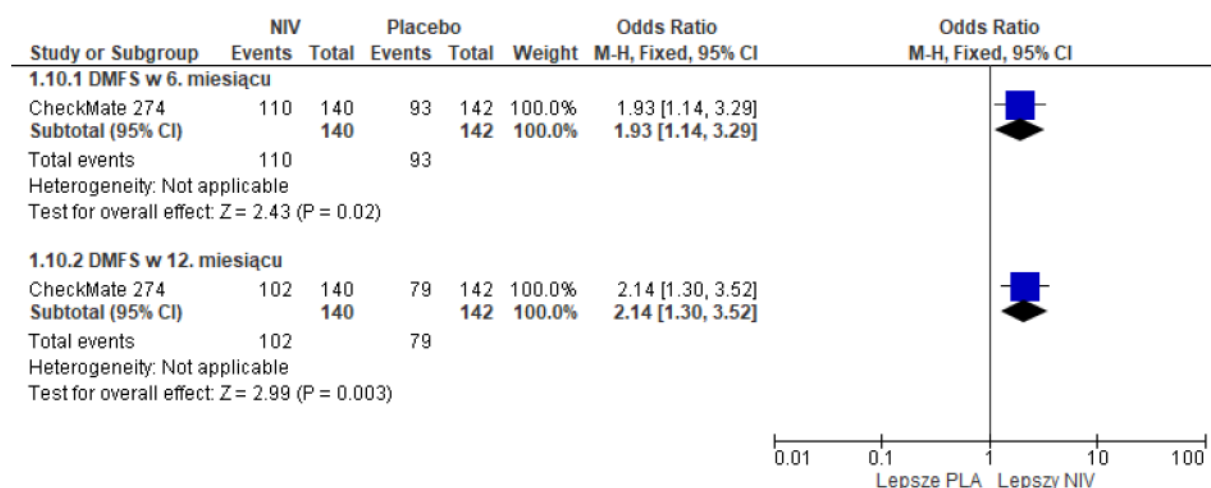
spójne z wynikami przedstawiającymi przeżycie wolne od przerzutów odległych do 12. miesiąca terapii (73% vs 56%; OR=2,14 [95%CI: 1,30; 3,52], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,06; 0,28], p=0,002; NNT_{22,1 mies.} = 6 [95%CI: 4; 17]).

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS).

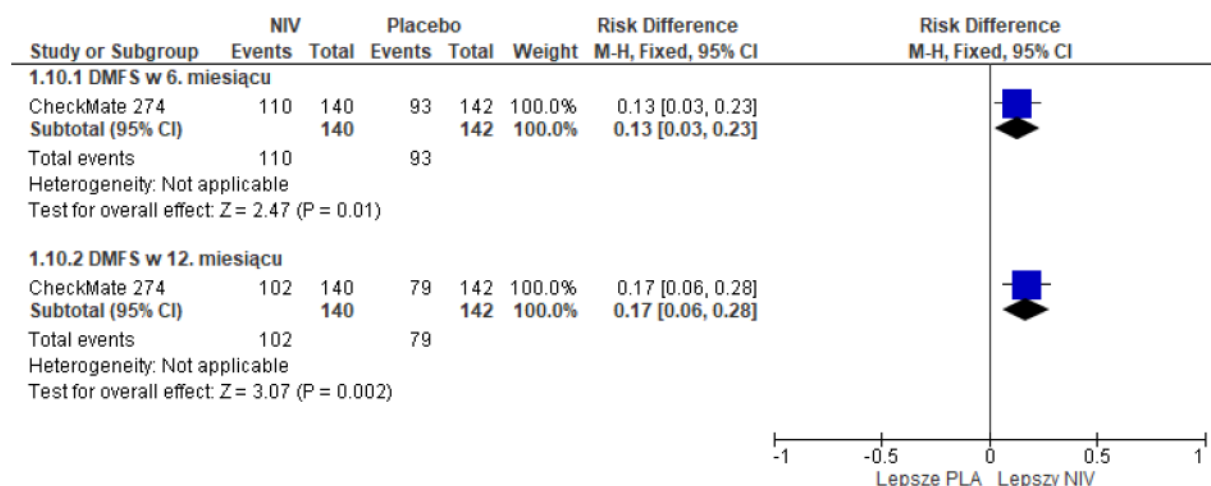
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
DMFS do 6. miesiąca	110* (79) / 93* (66)	140 / 142	1,93 [1,14; 3,29]	0,02	0,13 [0,03; 0,23]	0,01	8 [5; 37]
DMFS do 12. miesiąca	102* (73) / 79* (56)	140 / 142	2,14 [1,30; 3,52]	0,003	0,17 [0,06; 0,28]	0,002	6 [4; 17]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od przerzutów odległych (OR).



Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od przerzutów odległych (RD).



5.4 Czas do nawrotu choroby (TTR)

Pojęciem „czas do nawrotu choroby (TTR)” określany jest czas, który upłynął od dnia randomizacji do momentu wystąpienia pierwszych nawrotów choroby (miejscowych w obrębie dróg moczowych, miejscowych poza drogami moczowymi bądź odległych) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze.

Mediana czasu do nawrotu choroby

Wyniki skuteczności dotyczące TTR w subpopulacji z PD-L1 \geq 1% przedstawiono dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Mediana czasu do nawrotu choroby w grupie NIV nie została osiągnięta [na; 29,7], a w grupie placebo wyniosła 11,37 mies. [95%CI: 29,6; 6,5]. Ryzyko nawrotu było istotnie statystycznie niższe o 49% w grupie niwolumabu vs placebo (HR=0,51 [95%: 0,35; 0,73], p<0,05).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Czas do nawrotu choroby.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIV, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTR	140/142	na [na; 29,7]	11,37 [29,6; 6,5].	0,51 [0,35; 0,73]	<0,05

Odsetek nawrotów

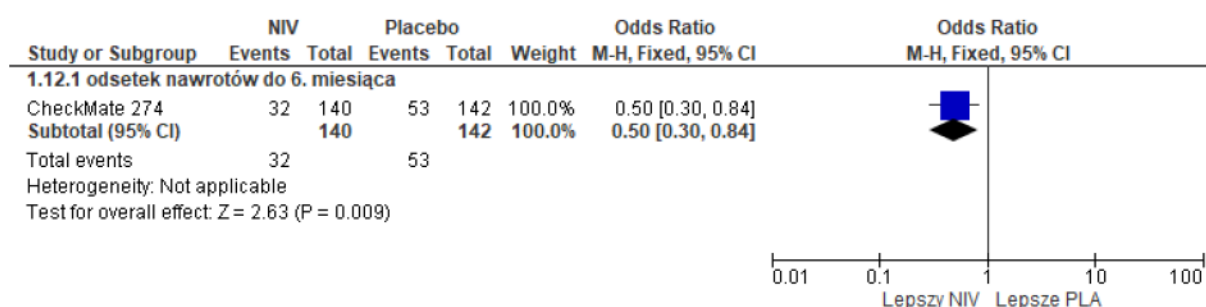
Wykazano również, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie NIV w porównaniu do placebo doświadczył nawrotu do 6. miesiąca terapii** (23% vs 41%; OR=0,50 [95%CI: 0,30; 0,84], p=0,009; RD=-0,14 [95%CI: -0,25; -0,04], p=0,007; NNT_{22,1 mies.}=na).

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (RD).

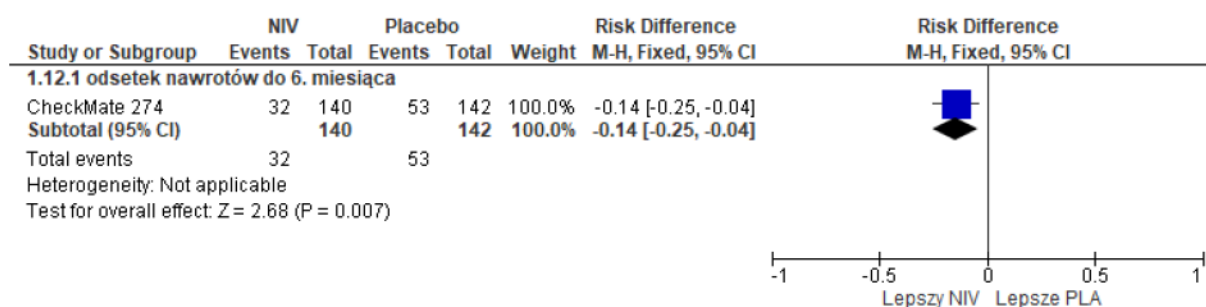
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
odsetek nawrotów do 6. miesiąca	32* (23) / 53* (41)	140 / 142	0,50 [0,30; 0,84]	0,009	-0,14 [-0,25; -0,04]	0,007	na

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (OR).



Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (RD).



5.5 Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS)

Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS) zostało zdefiniowane jako czas jaki upłynął od dnia randomizacji do dnia wystąpienia pierwszych nawrotów lokoregionalnych (miejscowych poza układem moczowym lub miejscowych w obrębie układu moczowego) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze.

Mediana przeżycia wolnego od choroby lokoregionalnej

Wyniki skuteczności dotyczące LRDFS w subpopulacji z PD-L1 \geq 1% przedstawiono dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Ryzyko wystąpienia choroby lokoregionalnej było istotnie statystycznie niższe o 59% w grupie niwolumabu w porównaniu z placebo (HR=0,41 [95%: 0,24; 0,70], p<0,05).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej.

Punkt końcowy	N _i /N _k	HR [95% CI]	p
TTR	140/142	0,41 [0,24; 0,70]	<0,05

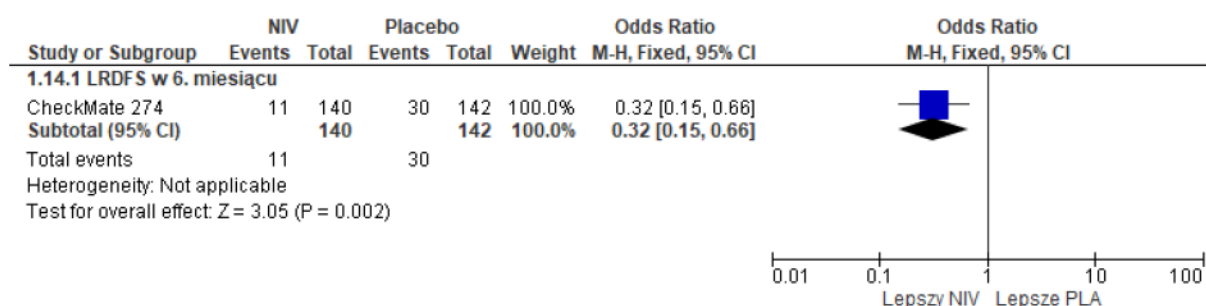
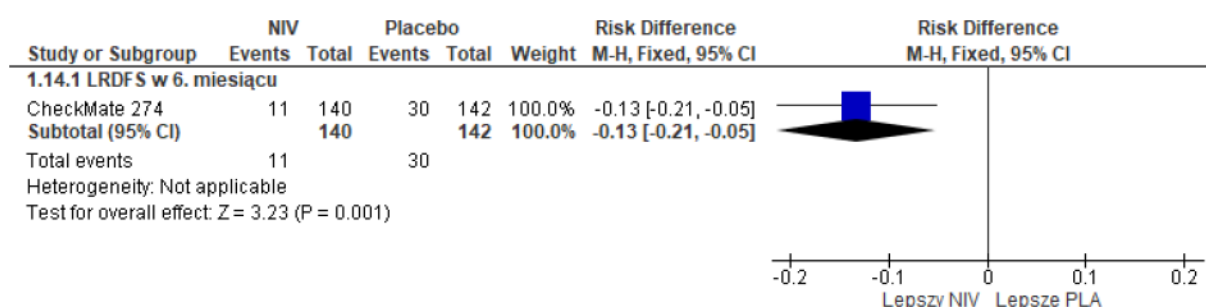
Odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon)

Wykazano również, że odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon) do 6. miesiąca terapii był **istotnie statystycznie mniejszy w grupie NIV w porównaniu do placebo** (8% vs 21%; OR=0,32 [95%CI: 0,15; 0,66], p=0,002; RD=-0,13 [95%CI: -0,21; -0,05], p=0,001; NNT_{22,1 mies.}=na).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
odsetek LRD do 6. miesiąca	11* (8) / 30* (21)	140 / 142	0,32 [0,15; 0,66]	0,002	-0,13 [-0,21; -0,05]	0,001	na

LRD - choroba lokoregionalna; * Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon) (OR).Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon) (RD).

5.6 Kontrola choroby lokoregionalnej (LRC)

Kontrolę choroby lokoregionalnej (ang. *locoregional control*, LRC) zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do wystąpienia pierwszych nawrotów miejscowych (w obrębie lub poza układem moczowym) bądź zgonu z powodu raka urotelialnego w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze.

Kontrola choroby lokoregionalnej

Wyniki skuteczności dotyczące kontroli choroby lokoregionalnej (LRC) w subpopulacji z PD-L1 \geq 1% przedstawiono dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo). **Ryzyko nawrotów lokoregionalnych (miejscowych w obrębie lub poza układem moczowym) lub zgonu z powodu raka urotelialnego było istotnie statystycznie niższe o 67% w grupie niwolumabu vs placebo (HR=0,33 [95%: 0,18; 0,62], p<0,05).**

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Kontrola choroby lokoregionalnej.

Punkt końcowy	N _i /N _k	HR [95% CI]	p
TTR	140/142	0,33 [0,18; 0,62]	<0,05

Odsetek nawrotów lokoregionalnych

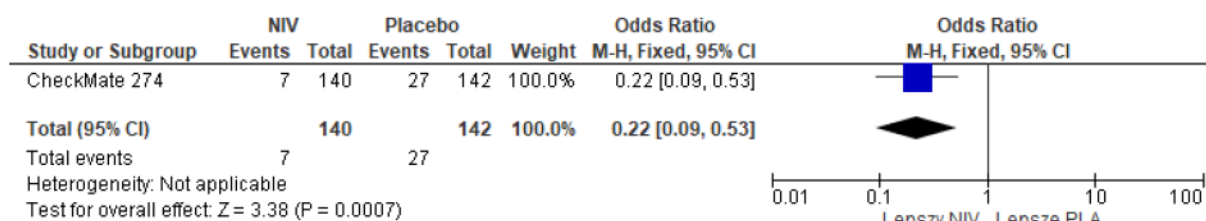
Wykazano również, że istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie NIV w porównaniu do placebo doświadcza nawrotów lokoregionalnych do 6. miesiąca terapii (5% vs 19%; OR=0,22 [95%CI: 0,09; 0,53], p=0,0007; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,07], p=0,0002; NNT_{22,1 mies.}=na).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Kontrola choroby lokoregionalnej (LRC).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]	
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)								
odsetek do miesiąca	LR 6.	7* (5) / 27* (19)	140 / 142	0,22 [0,09; 0,53]	0,0007	-0,14 [-0,21; -0,07]	0,0002	na

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Odsetek nawrotów lokoregionalnych (OR).



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Odsetek nawrotów lokoregionalnych (RD).



5.7 Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)

Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (ang. *second progression-free survival*, PFS2) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (zgodnie

z definicją badacza) po zastosowaniu kolejnej linii przeciwnowotworowej terapii systemowej lub rozpoczęciu drugiej kolejnej linii przeciwnowotworowej terapii systemowej bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze).

Mediana przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby

Według danych dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) mediana czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby w grupie NIV nie została osiągnięta [95%CI: 37,1; na] mies., a w grupie placebo wyniosła 39,4 [95%CI: 25,2; na] mies. U chorych leczonych **niwolumabem w porównaniu do chorych leczonych placebo wykazano istotnie statystycznie niższe o 40% ryzyko wystąpienia drugiej progresji choroby** (HR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,91], p<0,05).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby.

Punkt końcowy	N _i /N _k	NIV, mies., mediana [95% CI]	PLA, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS2	140/142	na [37,1; na]	39,4 [25,2; na]	0,60 [0,39; 0,91]	<0,05

Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby - % chorych przeżywających

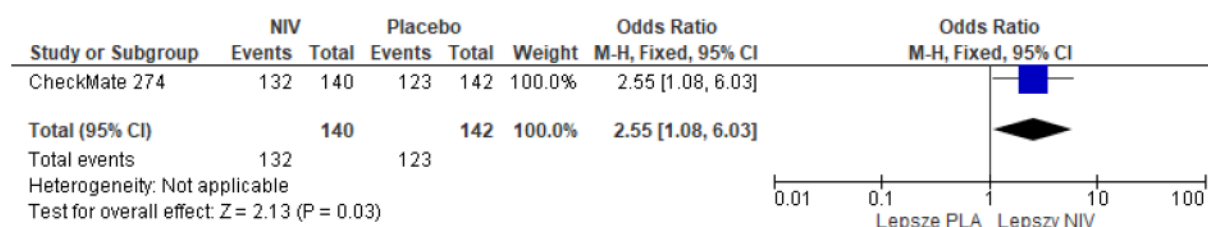
W grupie chorych leczonych niwolumabem **wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych placebo odsetki chorych, u których nie wystąpiła druga progresja choroby** (94% vs 87%; OR=2,55 [95%CI: 1,08; 6,03], p=0,03; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNT_{22,1 mies.}=14 [95%CI: 7; 115]).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2).

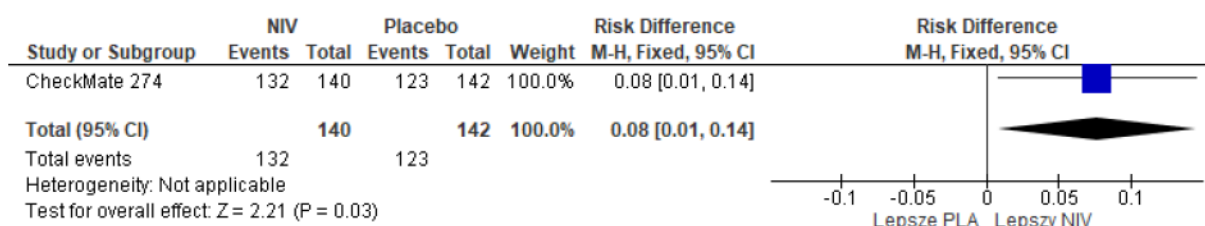
Punkt końcowy	ni nk (%)	(%)/ Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji NIV: 22,1 mies.; mediana czasu obserwacji placebo: 18,7 mies.)							
PFS2 do 6. miesiąca	132* (94)/ 123* (87)	140/ 142	2,55 [1,08; 6,03]	0,03	0,08 [0,01; 0,14]	0,03	14 [7; 115]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1≥ 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (OR).



Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (RD).



5.8 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

Jakość życia i objawy choroby w badaniu CheckMate 274 oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-C30 oraz EQ-5D.

EORTC-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) 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 (ang. *global health status*, GHS) oraz 5-ciu pojedynczych kategorii (obejmujących duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę i trudności finansowe). Wszystkie przedstawione skale i pojedyncze kategorie spełniają kryteria wiarygodności. Wiarygodność i trafność kwestionariusza jest wysoce spójna pomiędzy różnymi grupami językowo-kulturowymi. Odpowiedzi we wszystkich skalach (z wyjątkiem tej dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/parametrów oceniających ogólną jakość życia) punktowano od 1 (ani trochę) do 4 (bardzo). Skale dotyczące ogólnego stanu zdrowia/parametrów oceniających ogólną jakość życia to 7-punktowe skale Likerta. Poszczególne wyniki analizowano zgodnie z algorytmem szczegółowo opisanym w protokole badania Bajorin 2021.

Ogólny stan zdrowia pacjentów oceniano także za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, który generalnie składa się z 2 elementów: opisowego systemu EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej EQ (ang. *EQ visual analogue scale*, EQ-VAS). EQ-5D to opisowy system obejmujący 5 wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienną aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresję. Każdy z wymiarów zawiera 3 poziomy: brak problemów, trochę problemów, ciężkie problemy. Po zebraniu danych i utworzeniu bazy, można wykorzystać funkcję punktacji w celu przypisania odpowiednich wartości do określonego stanu zdrowia za pomocą odpowiedniego zestawu wag.

EQ-VAS umożliwia rejestrowanie stanu zdrowia w ocenie chorego, za pomocą 100-punktowej wizualnej skali analogowej (0 - najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100 - najlepszy wyobraźalny stan zdrowia).

W badaniu CheckMate 274 dla każdego parametru określono margines równoważności. Różnicę uznawano za istotną kiedy dolna wartość jej [95%CI] nie była mniejsza niż wartość marginesu (w przypadku ujemnych wartości marginesu) bądź kiedy górna wartość jej [95%CI]

nie była większa niż wartość margines (w przypadku dodatnich wartości marginesu). Zgodnie z powyższym we wszystkich analizowanych domenach, z wyjątkiem domeny dotyczącej funkcjonowania w sferze emocjonalnej, wykazano, że stosowanie niwolumabu jest nie gorsze od stosowania placebo (zgodnie z hipotezą *noninferiority*) - szczegółowe dane dotyczące każdej z domen przedstawiono w Tab. 38.

Oszacowano, że ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ było **istotnie statystycznie mniejsze o 37%** w grupie niwolumabu w ocenie EQ-5D-3L VAS: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02.

W pozostałych domenach poddanych analizie zaobserwowano, że ryzyko dotyczące pogorszenia się stanu zdrowia było niższe w grupie NIV w porównaniu do placebo, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej:

- domena GHS: HR=0,88 [95%CI: 0,55; 1,40], p=ns;
- domena PF: HR=0,98 [95%CI: 0,61; 1,57], p=ns;
- domena RF: HR=0,84 [95%CI: 0,56; 1,27], p=ns;
- domena dotycząca zmęczenia: HR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,39], p=ns.

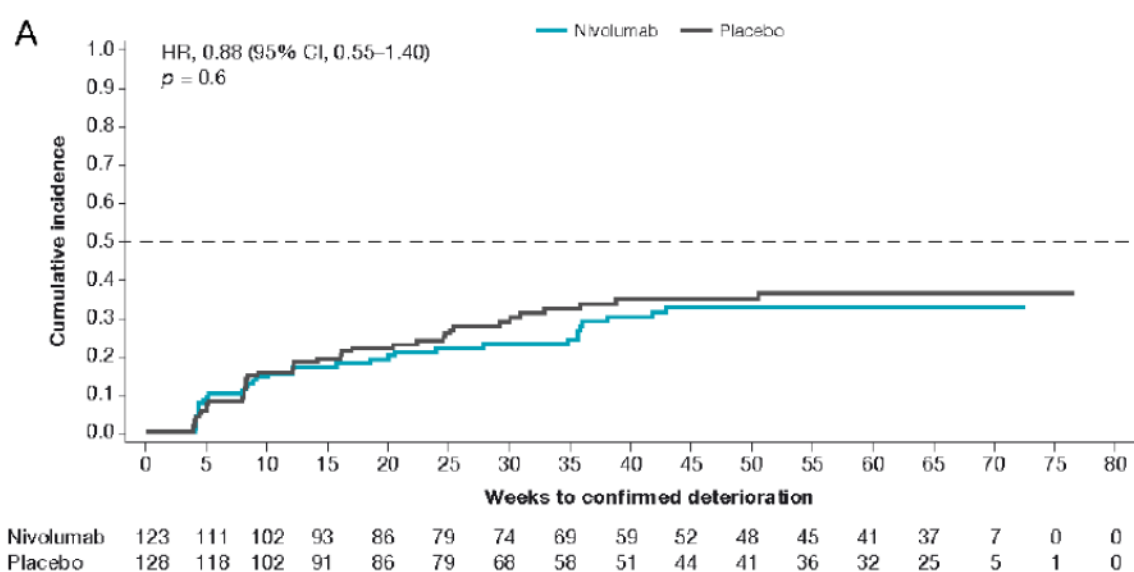
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Jakość życia w populacji PD-L1 $\geq 1\%$.

Punkt końcowy	NIV (N=123)	PLA (N=128)	różnica [95%CI]	LSM	MID
Zmiana LSM [95%CI] w odniesieniu do wartości początkowych - EORTC QLQ-C30					
GHS/QoL	4,44 [2,07-6,82]	2,43 [0,01-4,85]	2,01 [-1,34; 5,36]		-4
	HR=0,88 [95%CI: 0,55; 1,40], p=ns				
PF	2,22 [0,26-4,18]	0,53 [-1,47; 2,52]	1,69 [-1,07; 4,46]		-5
	HR=0,98 [95%CI: 0,61; 1,57], p=ns				
RF	4,24 [1,28-7,20]	1,08 [-1,92; 4,08]	3,16 [-1,00; 7,32]		-6
	HR=0,84 [95%CI: 0,56; 1,27], p=ns				
Zmęczenie	-4,03 [-6,40; -1,66]	-3,00 [-5,42; -0,58]	-1,03 [-4,38; 2,32]		+5
	HR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,39], p=ns				
Inne wyniki					
EF	2,87 [0,82; 4,93]	3,41 [1,32; 5,50]	-0,54 [-3,43; 2,36]		-3
CF	-0,51 [-2,54; 1,51]	-1,60 [-3,66; 0,45]	1,09 [-1,77; 3,95]		-3
SF	4,94 [2,53-7,35]	3,57 [1,12-6,01]	1,37 [-2,03; 4,77]		-5
Nudności/ wymioty	0,47 [-0,63; 1,56]	-0,09 [-1,20; 1,03]	0,55 [-0,99; 2,10]		+3
Ból	-0,03 [-2,95; 2,90]	3,29 [0,31-6,27]	-3,31 [-7,44; 0,82]		+6
Duszność	-1,66 [-4,23; 0,92]	0,94 [-1,69; 3,58]	-2,60 [-6,24; 1,04]		+4
Bezsенność	-7,60 [-10,90; -4,30]	-4,92 [-8,29; -1,55]	-2,68 [-7,36; 1,99]		+4
Utrata apetytu	-2,72 [-4,64; -0,81]	-4,01 [-5,97; -2,05]	1,29 [-1,43; 4,00]		+5
Zaparcia	-6,55 [-9,36; -3,74]	-3,12 [-5,97; -0,26]	-3,44 [-7,39; 0,52]		+5
Biegunka	0,04 [-1,99; 2,07]	-0,06 [-2,12; 2,00]	0,10 [-2,76; 2,97]		+3

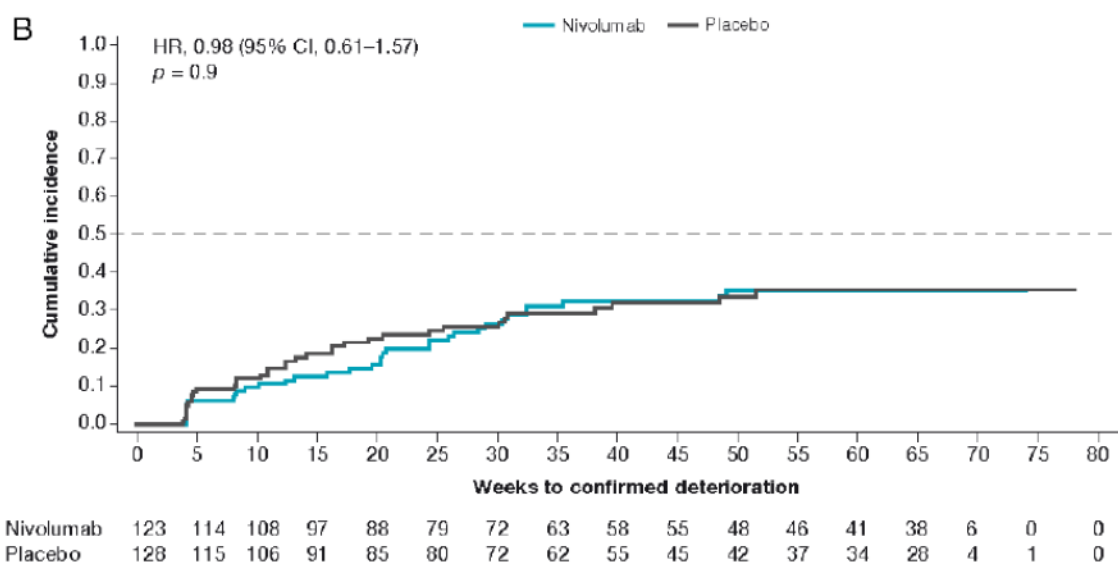
Punkt końcowy	NIV (N=123)	PLA (N=128)	różnica [95%CI]	LSM	MID
Trudności finansowe	-4,87 [-7,70; -2,04]	-3,79 [-6,67; -0,91]	-1,08 [-5,07; 2,92]		+3
Zmiana LSM [95%CI] w odniesieniu do wartości początkowych - EQ-5D-3L					
VAS	2,88 [-0,09; 5,85]	-1,35 [-4,43; 1,73]	4,24 [0,01; 8,46]		-7
	HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02				

CF (ang. *cognitive functioning*) - funkcjonowanie poznawcze; EF (ang. *emotional functioning*) - funkcjonowanie w sferze emocjonalnej; GHS/QOL (ang. *global health status/quality of life*) - ogólny stan zdrowia/jakość życia; MID (ang. *minimally important difference*) - minimalnie istotna różnica; PF (ang. *physical functioning*) - funkcjonowanie w sferze fizycznej; RF (ang. *role functioning*) - funkcjonowanie w kontekście roli pełnionej w społeczeństwie; SF (ang. *social functioning*) - funkcjonowanie w sferze społecznej; VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

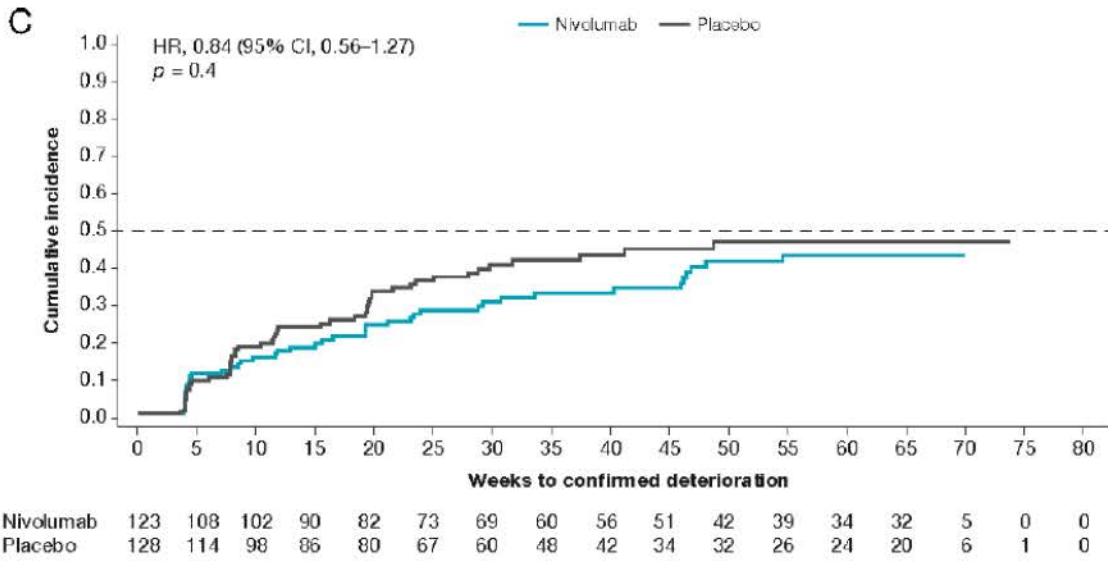
Rys. 31. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% - domena GHS.



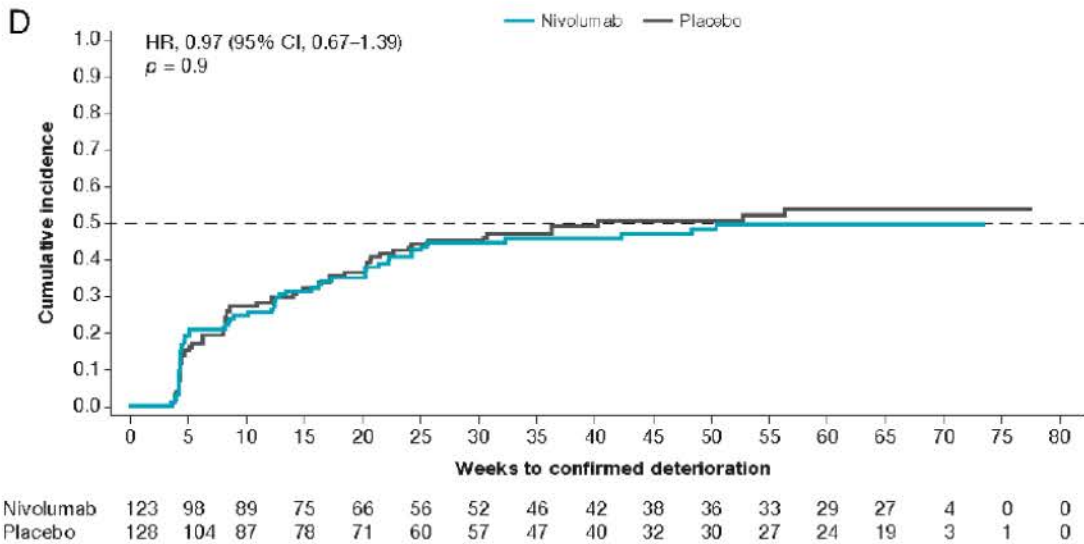
Rys. 32. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% - domena PF.



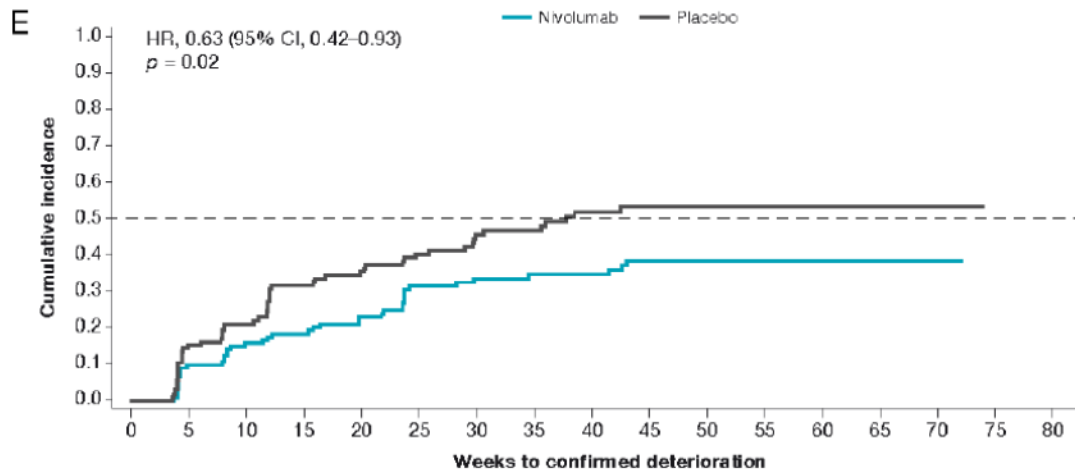
Rys. 33. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - domena RF.



Rys. 34. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - domena dotycząca zmęczenia.



Rys. 35. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - VAS.



Nivolumab	126	112	103	93	87	74	68	61	57	51	49	47	44	39	7	0	0
Placebo	129	107	93	77	72	63	55	45	38	30	30	27	25	20	5	1	0

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (CheckMate 274) bezpośrednio porównujące stosowanie niwolumabu i placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu.

Bezpieczeństwo w badaniu CheckMate 274 oceniano w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii (niwolumabu lub placebo) oraz w subpopulacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$. Raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły pomiędzy przyjęciem pierwszej dawki a 30. dniem od przyjęcia ostatniej dawki niwolumabu lub placebo.

W badaniu CheckMate 274 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dotyczące populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii. **Podkreślono również, że profil bezpieczeństwa niwolumabu we wspomnianej populacji był zgodny z profilem bezpieczeństwa, odnotowanym w subpopulacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku i u których poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosił $\geq 1\%$.** Analizowane wyniki pochodziły z publikacji pełnotekstowej Bajorin 2021 oraz raportu EMA 2022.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3):
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
 - biegunka;
 - zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby;
 - zdarzenia niepożądane dotyczące płuc;
 - zdarzenia niepożądane dotyczące nerek;
 - podwyższony poziom kreatyniny we krwi;
 - skórne zdarzenia niepożądane;
 - świąd;
 - wysypka;
 - wysypka plamisto-grudkowa;
 - endokrynologiczne zdarzenia niepożądane;
 - niedoczynność tarczycy;
 - nadczynność tarczycy;
 - pozostałe zdarzenia niepożądane:
 - zmęczenie;

- podwyższony poziom lipazy;
- podwyższony poziom amylazy;
- astenia;
- nudności
- obniżony apetyt;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3):
 - zakażenia i zarażenia:
 - infekcje dróg moczowych;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe;
 - nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (włączając cysty i polipy):
 - progresja nowotworu złośliwego;
 - zaburzenia nerek i dróg moczowych;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥ 3);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zgony związane z leczeniem.

Wyniki przedstawiono dla mediany czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo. W niniejszej analizie uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występujące z częstością co najmniej 5% w jednej z grup oraz stopnia ≥ 3 występujące z częstością co najmniej 2% w jednego z grup. Mediany czasu ekspozycji na niwolumab wynosiła 8,8 mies. [zakres: 0; 12,5 mies.] oraz na placebo 8,2 mies. [zakres: 0; 12,6 mies.].

Tab. 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo).

Zdarzenia niepożądane	NIV (N=351)		Placebo (N=348)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
ZN łącznie	347 (99)	150 (43)	332 (95)	128 (37)
ZN związane z leczeniem	272 (78)	63 (18)	193 (56)	25 (7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	65 (19)	6 (2)	39 (11)	3 (<1)
Biegunka	59 (17)		38 (11)	
ZN dotyczące wątroby	29 (8)	6 (2)	17 (5)	1 (<1)
ZN dotyczące płuc	19 (5)		5 (1)	
ZN dotyczące nerek	25 (7)		12 (3)	
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	20 (6)		11 (3)	
Skórne ZN	143 (41)	6 (2)	62 (18)	0
Świąd	81 (23)		40 (12)	

Zdarzenia niepożądane	NIV (N=351)		Placebo (N=348)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
Wysypka	53 (15)		19 (6)	
Wysypka plamisto-grudkowa	19 (5)		4 (1)	
Endokrynologiczne ZN	67 (19)		13 (4)	
Niedoczynność tarczycy	34 (10)		5 (1)	
Nadczynność tarczycy	33 (9)		3 (<1)	
Pozostałe				
Zmęczenie	61 (17)		42 (12)	
Podwyższony poziom lipazy	34 (10)	18 (5)	20 (6)	9 (3)
Podwyższony poziom amylazy	33 (9)	13 (4)	20 (6)	5 (1)
Astenia	24 (7)		17 (5)	
Nudności	24 (7)		13 (4)	
Obniżony apetyt	20 (6)		11 (3)	
Ciężkie ZN	104 (30)	83[^] (24)	105 (30)	79[^] (23)
Zakażenia i zarażenia	27 (8)	22 [^] (6)	40 (11)	30 [^] (9)
Infekcje dróg moczowych	9 (3)	7 [^] (2)	21 (6)	17 [^] (5)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 (5)	15 [^] (4)	15 (4)	13 [^] (4)
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (włączając cysty i polipy)	13 (4)	11 [^] (3)	28 (8)	19 [^] (5)
Progresja nowotworu złośliwego	8 (2)	7 [^] (2)	19 (5)	13 [^] (4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		8 [^] (2)		12 [^] (3)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	32 (9)	26^{^^} (7)	7 (2)	6^{^^} (2)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	45## (13)		7## (2)	
Zgony związane z leczeniem	3# (<1)		0	

2 osoby umarły na skutek zapalenia płuc, 1 chory umarł w wyniku perforacji przewodu pokarmowego; ## obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ^ przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5; ^^ uwzględniono jedynie ZN 3.-4. stopnia.

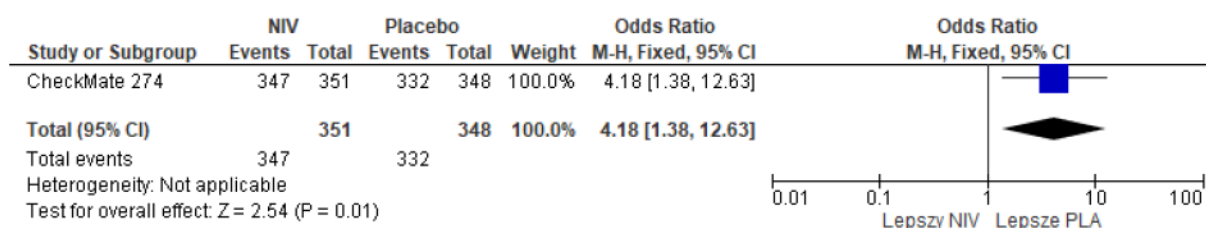
6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Wyniki bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (99% vs 95%; OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,63], p=0,01; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,006; NNH_{22,1 mies.}=28 [95%CI: 16; 100]).

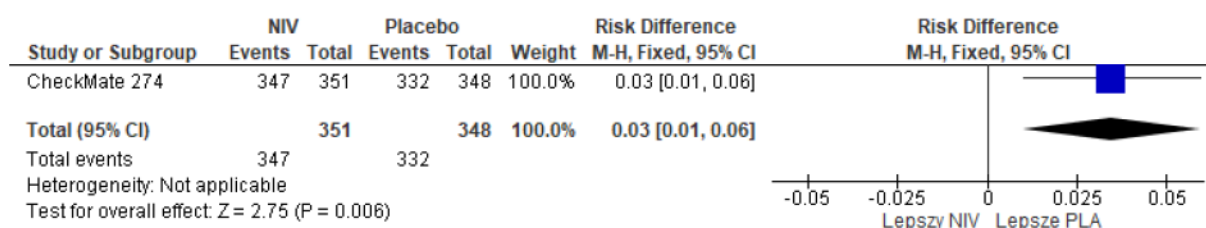
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	347 (99) / 332 (95)	351 / 348	4,18 [1,38; 12,63]	0,01	0,03 [0,01; 0,06]	0,006	28 [16; 100]

Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



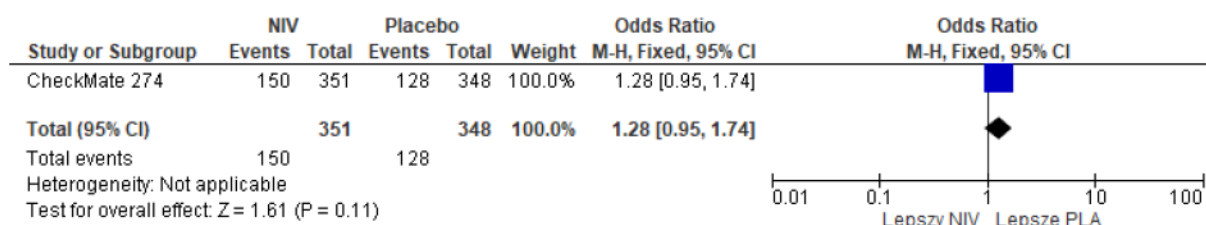
6.2 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (43% vs 37%; OR=1,28 [95%CI: 0,95; 1,74], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

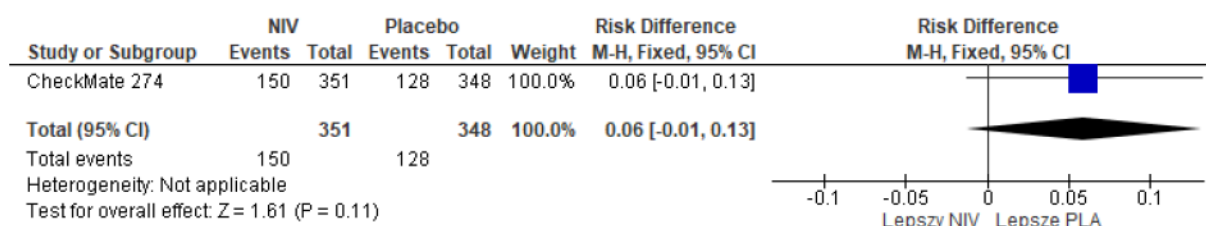
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN stopnia ≥3 łącznie	150 (43) / 128 (37)	351 / 348	1,28 [0,95; 1,74]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na

Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie (OR).



Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



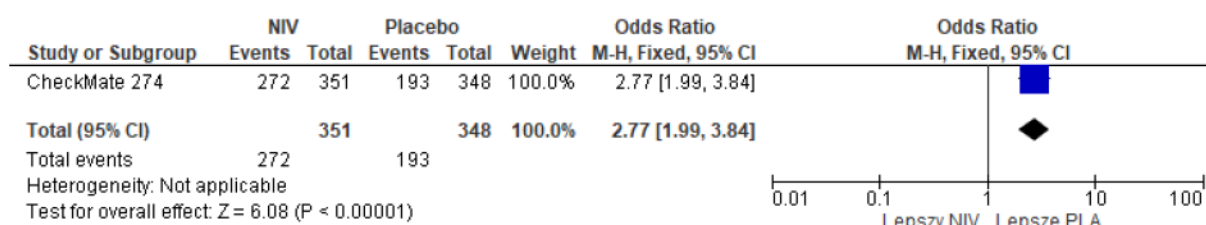
6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (78% vs 56%; OR=2,77 [95%CI: 1,99; 3,84], $p < 0,00001$; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], $p < 0,00001$; NNH_{22,1 mies.} = 4 [95%CI: 3; 6]).

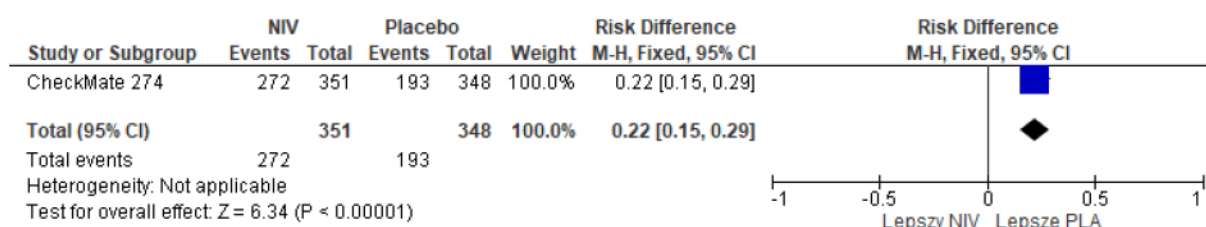
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem	272 (78) / 193 (56)	351 / 348	2,77 [1,99; 3,84]	<0,00001	0,22 [0,15; 0,29]	<0,00001	4 [3; 6]

Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.3.1 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

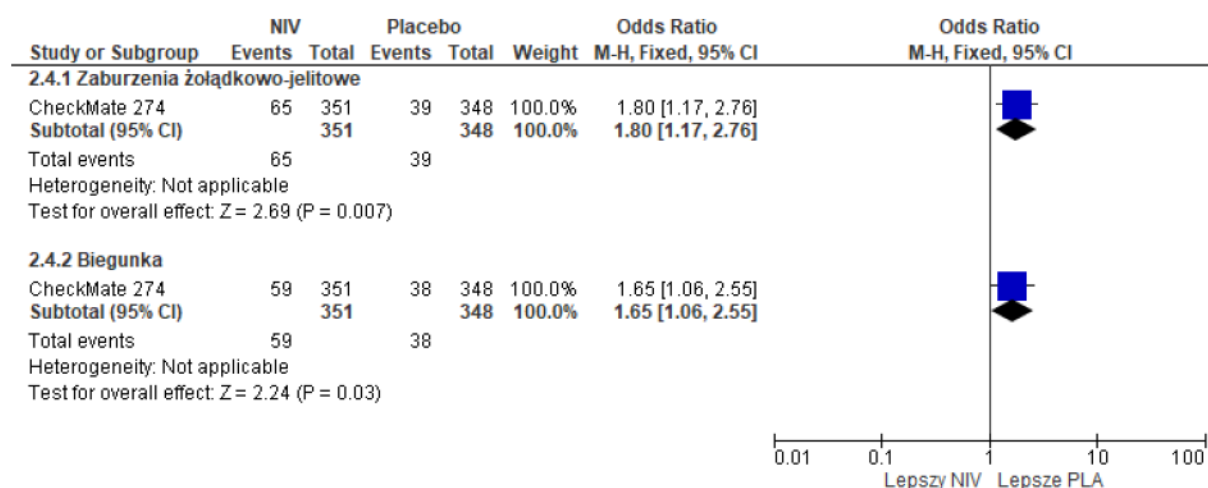
Uwzględniając poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CheckMate 274, zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej

w grupie NIV (19% vs 11%; OR=1,80 [95%CI: 1,17; 2,76], p=0,007; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,006; NNH_{22,1 mies.}=13 [95%CI: 7; 48]). Najczęściej odnotowywano biegunka, która występowała z istotnie statystycznie większą częstością w grupie NIV (17% vs 11%; OR= 1,65 [95%CI: 1,06; 2,55], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNH_{22,1 mies.}= 16 [95%CI: 9; 127]).

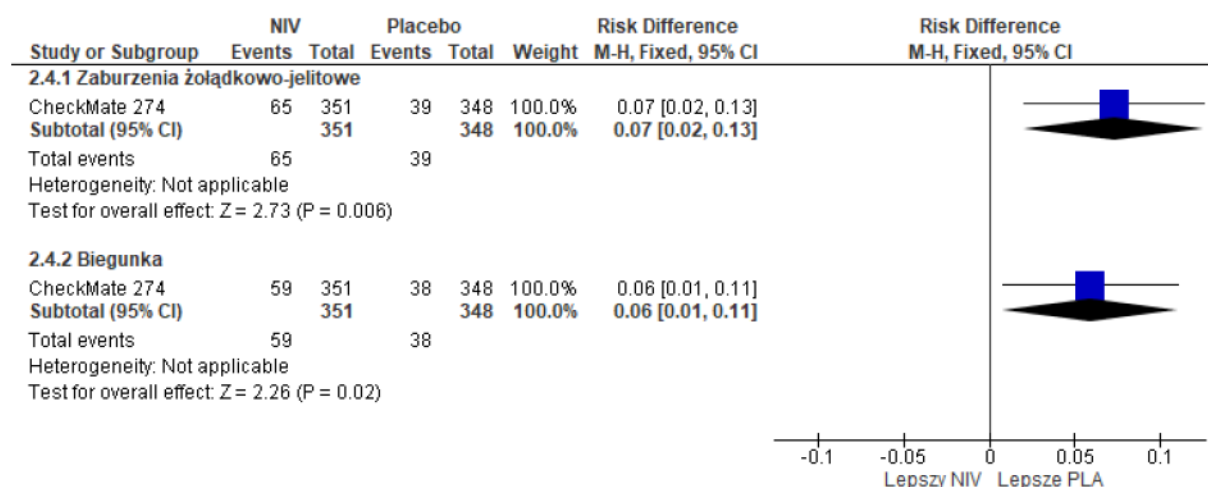
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	65 (19) / 39 (11)	351 / 348	1,80 [1,17; 2,76]	0,007	0,07 [0,02; 0,13]	0,006	13 [7; 48]
Biegunka	59 (17) / 38 (11)	351 / 348	1,65 [1,06; 2,55]	0,03	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	16 [9; 127]

Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).



Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).



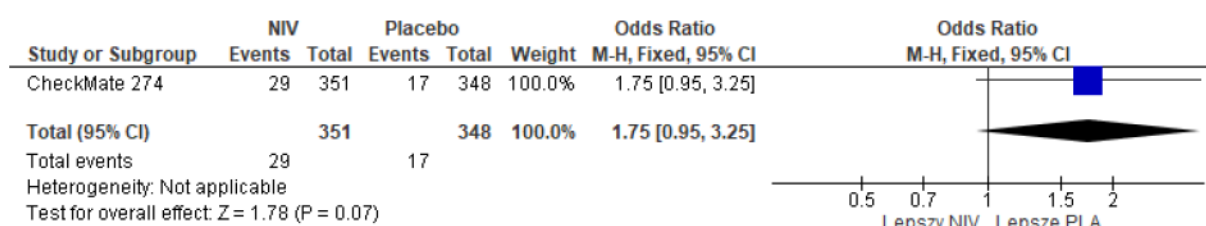
6.3.2 Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby występowały z porównywalną częstością w obu grupach (8% vs 5%; 1,75 [95%CI: 0,95; 3,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,00; 0,07], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

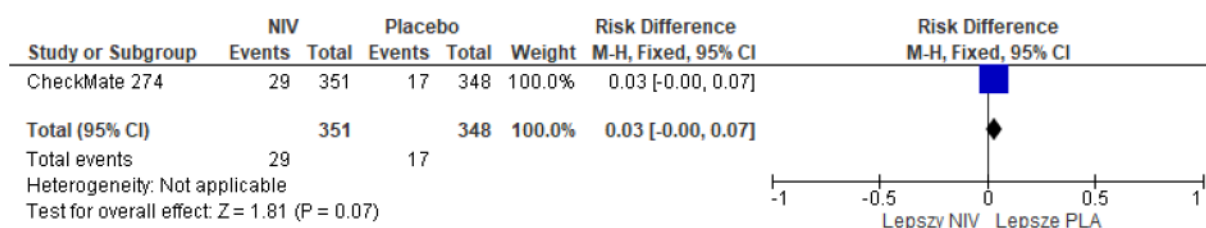
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN dotyczące wątroby	29 (8) / 17 (5)	351 / 348	1,75 [0,95; 3,25]	ns	0,03 [-0,003; 0,07]	ns	na

Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (OR).



Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (RD).



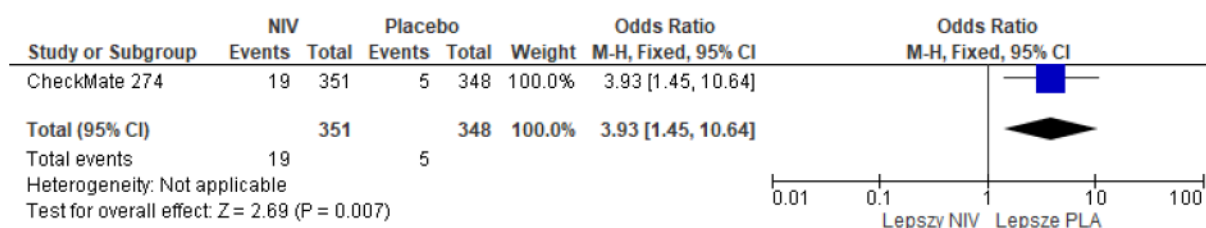
6.3.3 Zdarzenia niepożądane dotyczące płuc

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wskazują, że zdarzenia niepożądane dotyczące płuc występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (5% vs 1%; OR=3,93 [95%CI: 1,45; 10,64], p=0,007; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,004; NNH_{22,1 mies.}= 25 [95%CI: 15; 76]).

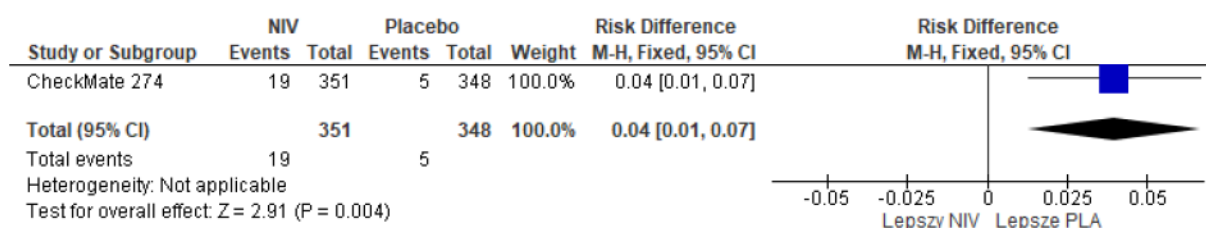
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN dotyczące płuc	19 (5) / 5 (1)	351 / 348	3,93 [1,45; 10,64]	0,007	0,04 [0,01; 0,07]	0,004	25 [15; 76]

Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc (OR).



Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc (RD).



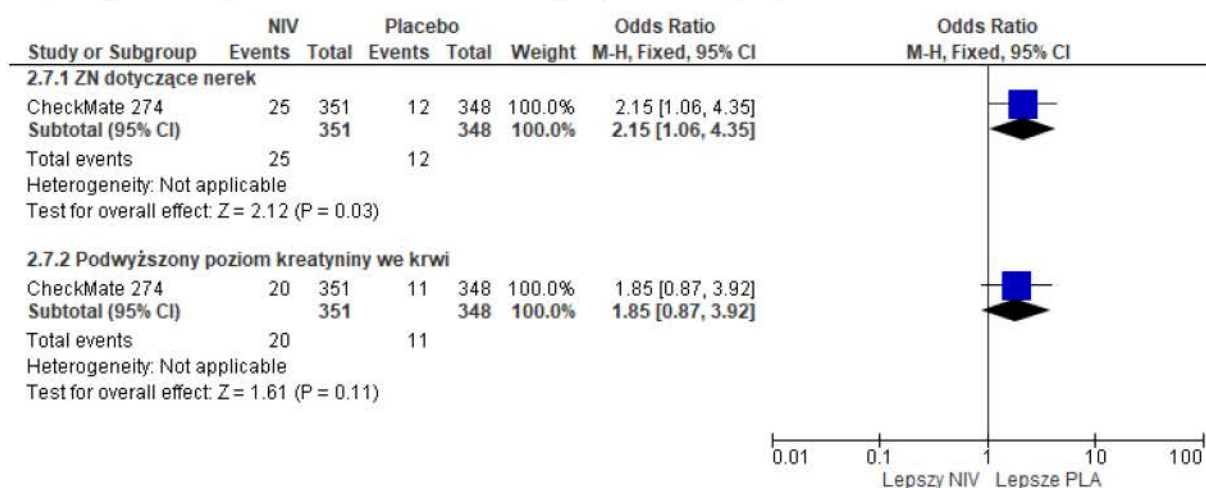
6.3.4 Zdarzenia niepożądane dotyczące nerek

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 zdarzenia niepożądane dotyczące nerek występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (7% vs 3%; OR=2,15 [95%CI: 1,06; 4,35], p=0,03; RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07], p=0,03; NNH_{22,1 mies.}= 27 [95%CI: 14; 270]). Najczęstszym zdarzeniem był podwyższony poziom kreatyniny, który występował z porównywalną częstością w obu grupach (6% vs 3%; OR=1,85 [95%CI: 0,87; 3,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

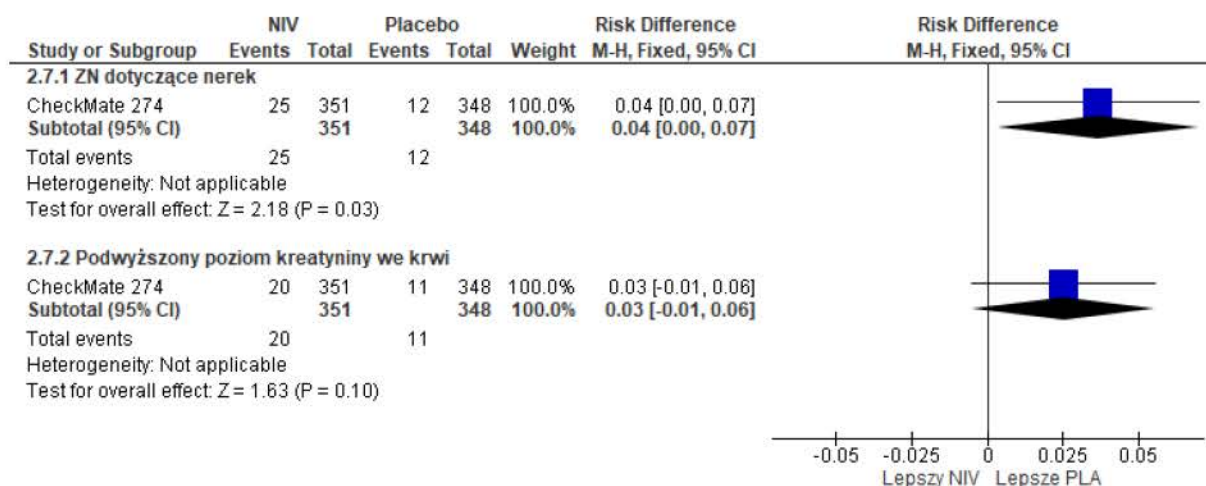
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN dotyczące nerek	25 (7) / 12 (3)	351 / 348	2,15 [1,06; 4,35]	0,03	0,04 [0,004; 0,07]	0,03	27 [14; 270]
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	20 (6) / 11 (3)	351 / 348	1,85 [0,87; 3,92]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na

Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek (OR).



Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek (RD).



6.3.5 Skórne zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że skórne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (41% vs 18%; OR=3,17 [95%CI: 2,24; 4,49], $p < 0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,29], $p < 0,00001$; NNH_{22,1 mies.}=4 [95%CI: 3; 6]).

Analiza bezpieczeństwa wykazała również większą w grupie NIV częstość występowania poszczególnych skórnych zdarzeń niepożądanych:

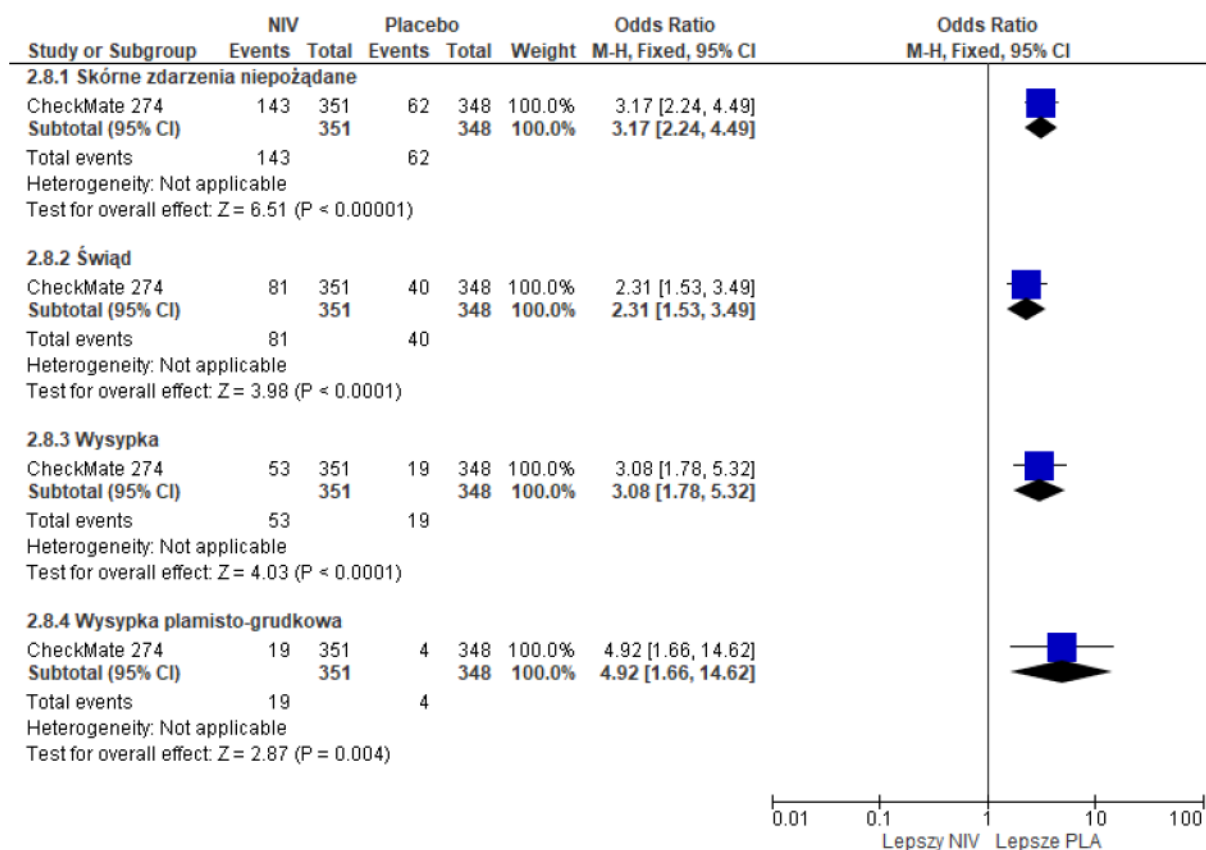
- świąd (23% vs 12%): OR=2,31 [95%CI: 1,53; 3,49], $p < 0,0001$; RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,17], $p < 0,0001$; NNH_{22,1 mies.}= 8 [95%CI: 5; 16];
- wysypka (15% vs 6%): OR=3,08 [95%CI: 1,78; 5,32], $p < 0,0001$; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,14], $p < 0,0001$; NNH_{22,1 mies.}= 10 [95%CI: 7; 19];

- wysypka plamisto-grudkowa (5% vs 1%): OR=4,92 [95%CI: 1,66;14,62], p=0,004; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,001; NNH_{22,1 mies.} = 23 [95%CI: 14; 60].

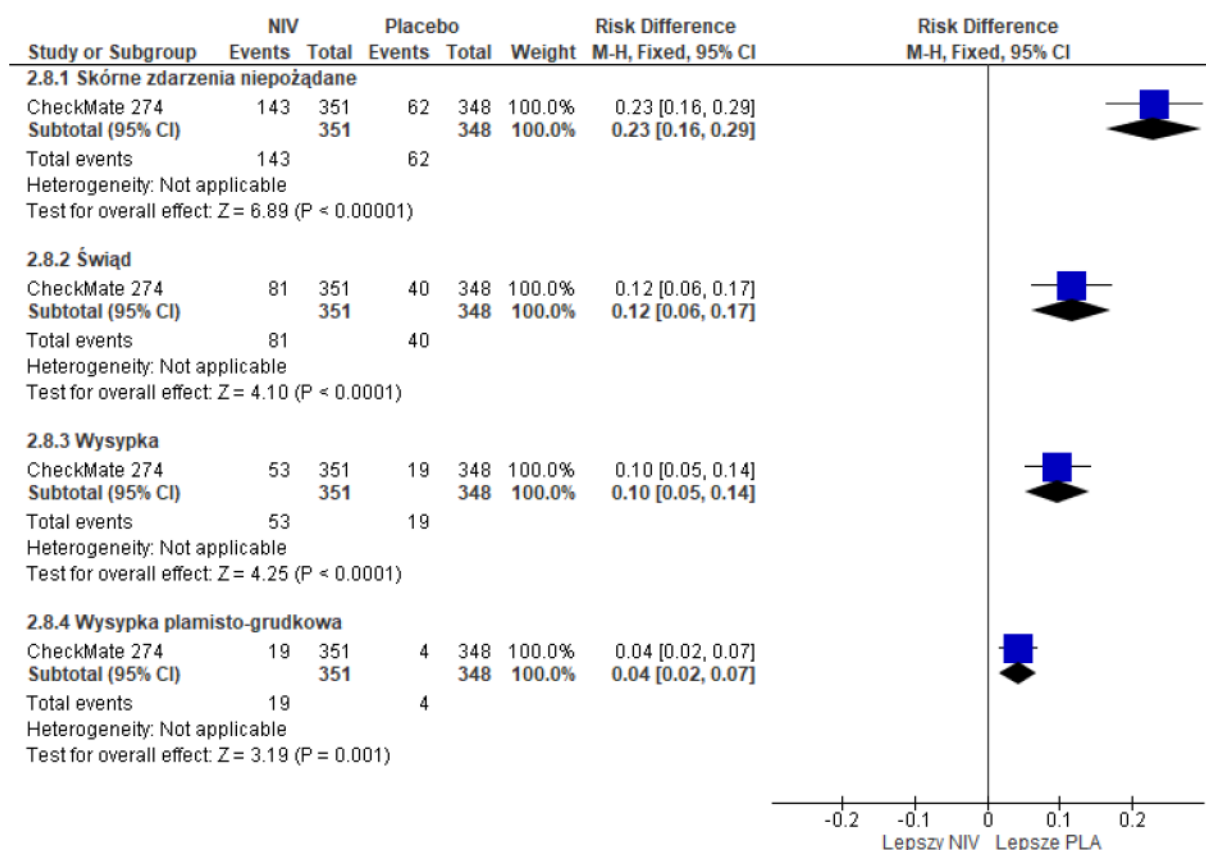
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Skórne ZN	143 (41) / 62 (18)	351 / 348	3,17 [2,24; 4,49]	<0,00001	0,23 [0,16; 0,29]	<0,00001	4 [3; 6]
Świąd	81 (23) / 40 (12)	351 / 348	2,31 [1,53; 3,49]	<0,0001	0,12 [0,06; 0,17]	<0,0001	8 [5; 16]
Wysypka	53 (15) / 19 (6)	351 / 348	3,08 [1,78; 5,32]	<0,0001	0,10 [0,05; 0,14]	<0,0001	10 [7; 19]
Wysypka plamisto-grudkowa	19 (5) / 4 (1)	351 / 348	4,92 [1,66;14,62]	0,004	0,04 [0,02; 0,07]	0,001	23 [14; 60]

Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (RD).



6.3.6 Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wskazują, że endokrynologiczne zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (19% vs 4%; OR=6,08 [95%CI: 3,29; 11,24], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,20], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 6 [95%CI: 5; 9]),

Analiza bezpieczeństwa wykazała również większą w grupie NIV częstość występowania poszczególnych endokrynologicznych zdarzeń niepożądanych:

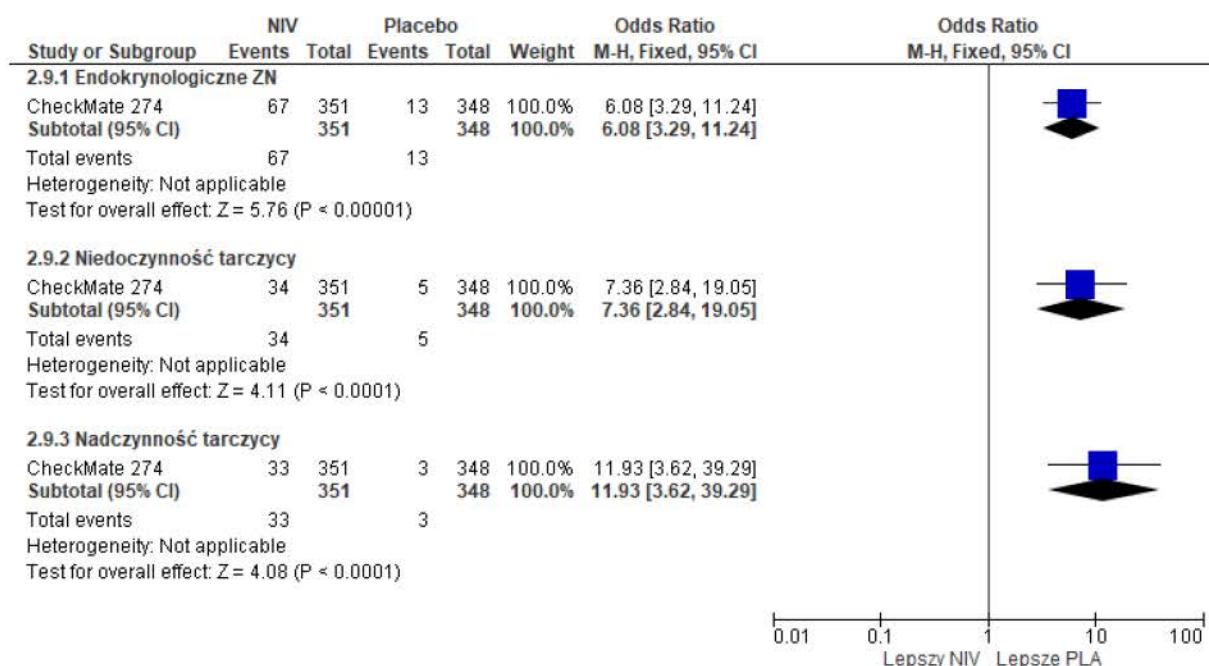
- niedoczynność tarczycy (10% vs 1%): OR=7,36 [95%CI: 2,84; 19,05], p<0,0001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 12 [95%CI: 8; 20];
- nadczynność tarczycy (9% vs 1%): OR=11,93 [95%CI: 3,62; 39,29], p<0,0001; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 11 [95%CI: 8; 18].

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane.

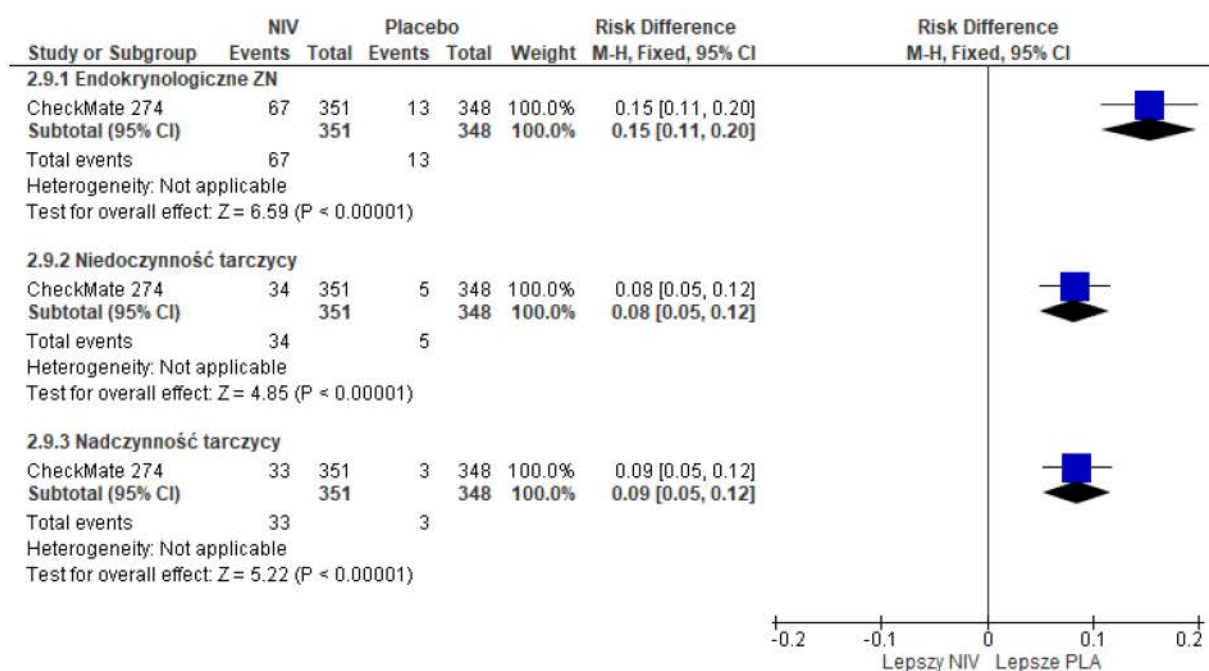
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Endokrynologiczne ZN	67 (19) / 13 (4)	351 / 348	6,08 [3,29; 11,24]	<0,00001	0,15 [0,11; 0,20]	<0,00001	6 [5; 9]

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niedoczynność tarczycy	34 (10) / 5 (1)	351 / 348	7,36 [2,84; 19,05]	<0,0001	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [8; 20]
Nadczynność tarczycy	33 (9) / 3 (1)	351 / 348	11,93 [3,62; 39,29]	<0,0001	0,09 [0,05; 0,12]	<0,00001	11 [8; 18]

Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane (RD).



6.3.7 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z porównywalną częstością w obu grupach występowały następujące pozostałe zdarzenia niepożądane:

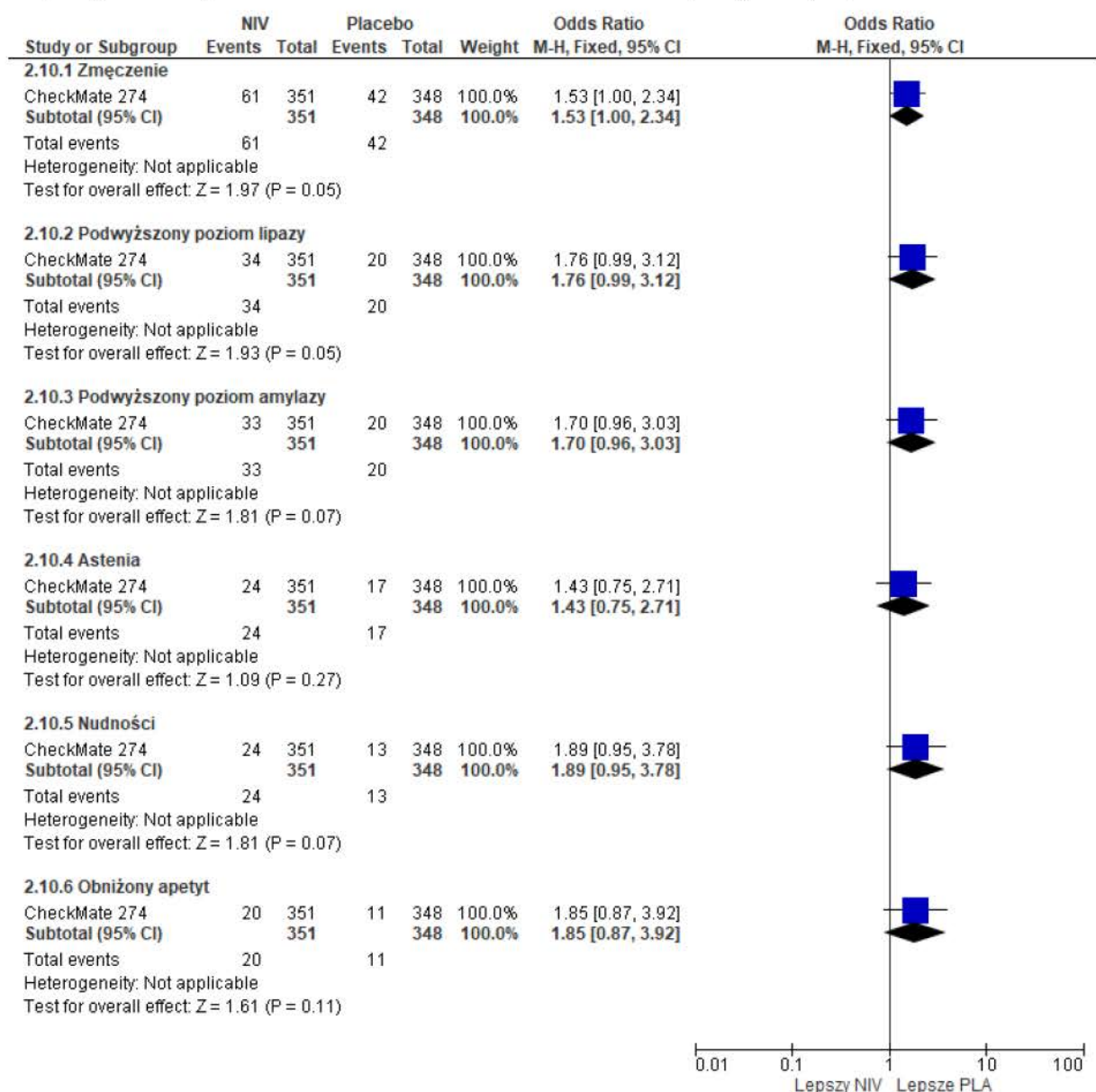
- podwyższony poziom lipazy (10% vs 6%): OR= 1,76 [95%CI: 0,99; 3,12], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,00004; 0,08], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- podwyższony poziom amylazy (9% vs 6%): OR=1,70 [95%CI: 0,96; 3,03]
- astenia (7% vs 5%): OR=1,43 [95%CI: 0,75; 2,71], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], =ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- nudności (7% vs 4%): OR=1,89 [95%CI: 0,95; 3,78], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,002; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- obniżony apetyt (6% vs 3%): OR=1,85 [95%CI: 0,87; 3,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na.

Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo występowało zmęczenie: OR=1,53 [95%CI: 1,00; 2,34], p<0,05; RD=0,05 [95%CI: 0,007; 0,11], p<0,05.

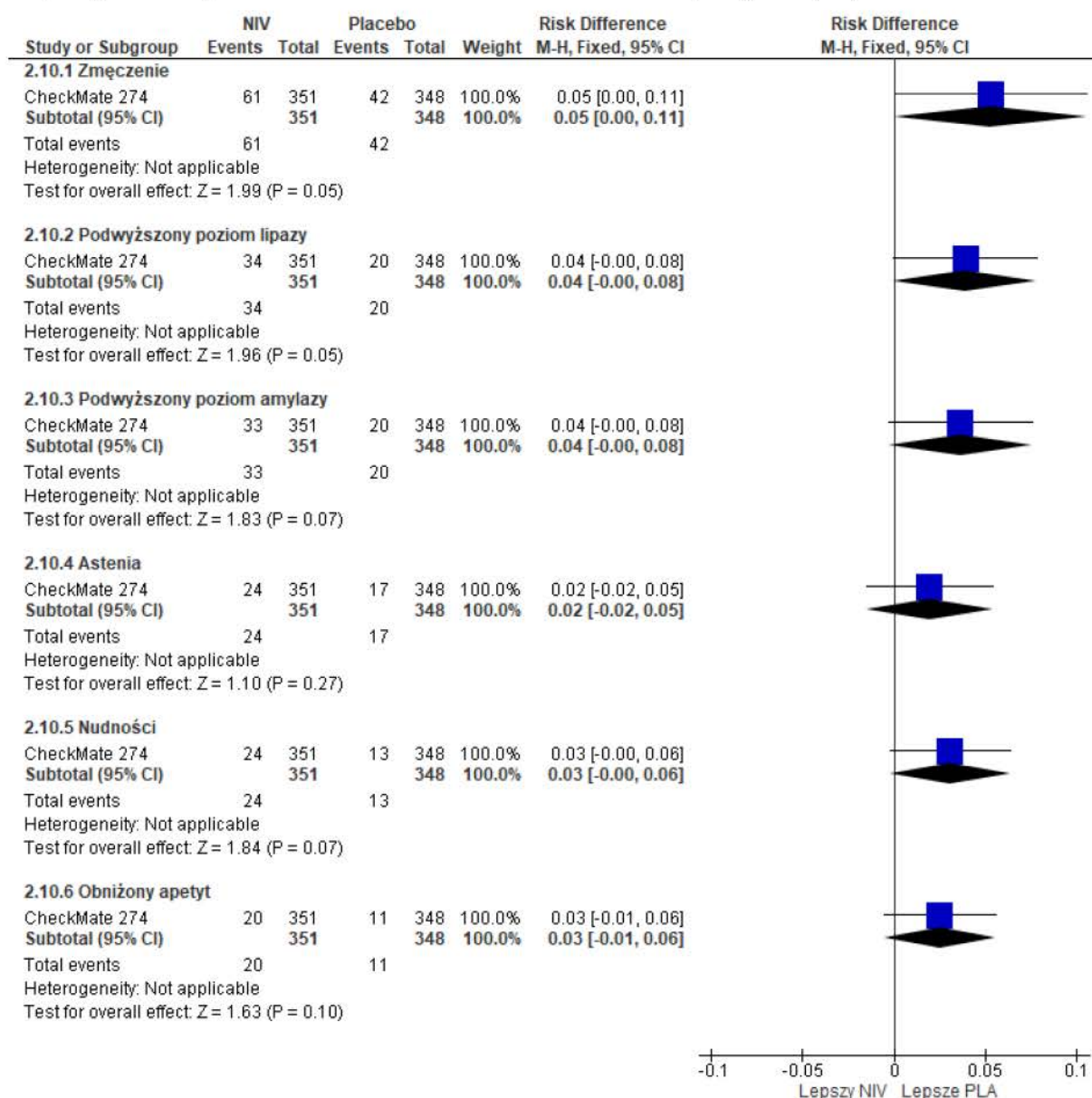
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	61 (17) / 42 (12)	351 / 348	1,53 [1,00; 2,34]	<0,05	0,05 [0,007; 0,11]	<0,05	18 [9; 1378]
Podwyższony poziom lipazy	34 (10) / 20 (6)	351 / 348	1,76 [0,99; 3,12]	ns	0,04 [-0,00; 0,08]	ns	na
Podwyższony poziom amylazy	33 (9) / 20 (6)	351 / 348	1,70 [0,96; 3,03]	ns	0,04 [-0,003; 0,08]	ns	na
Astenia	24 (7) / 17 (5)	351 / 348	1,43 [0,75; 2,71]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Nudności	24 (7) / 13 (4)	351 / 348	1,89 [0,95; 3,78]	ns	0,03 [-0,002; 0,06]	ns	na
Obniżony apetyt	20 (6) / 11 (3)	351 / 348	1,85 [0,87; 3,92]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na

Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).

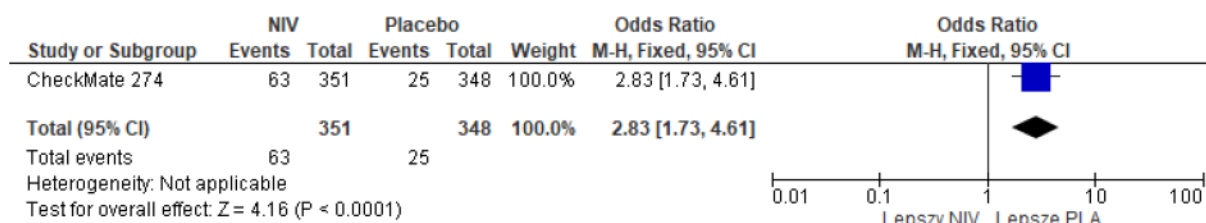
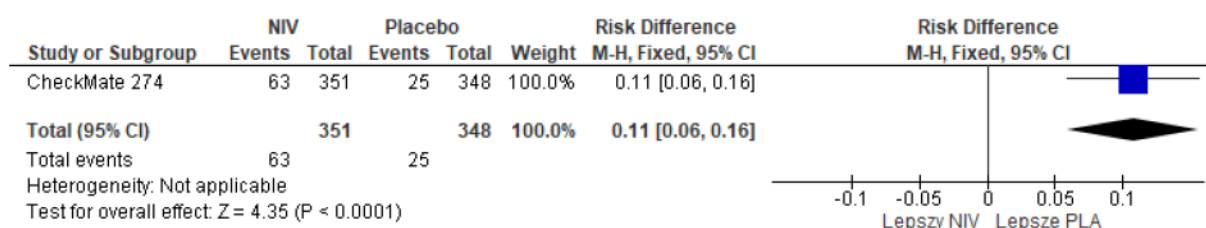


6.4 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (18% vs 7%; OR=2,83 [95%CI: 1,73; 4,61], $p < 0,0001$; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], $p < 0,0001$; NNH_{22,1 mies.} = 9 [95%CI: 6; 16]).

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	63 (18) / 25 (7)	351 / 348	2,83 [1,73; 4,61]	<0,0001	0,11 [0,06; 0,16]	<0,0001	9 [6; 16]

Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR).Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD).

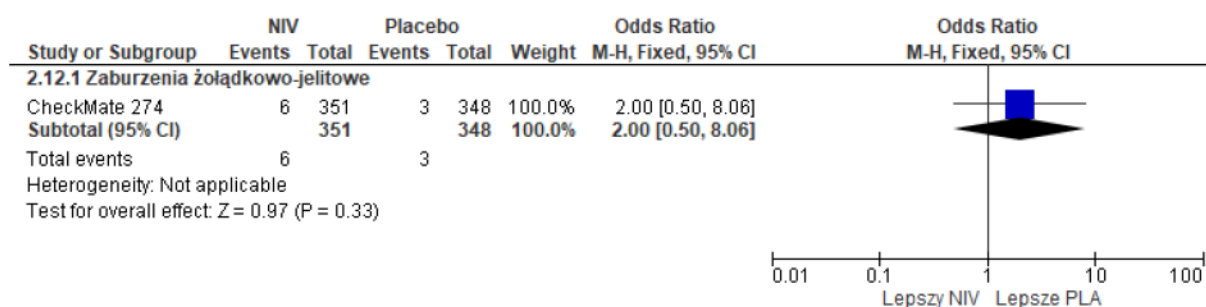
6.4.1 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Uwzględniając poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem w badaniu CheckMate 274, zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały z porównywalną częstością w obu grupach (2% vs 1%; OR=2,00 [95%CI: 0,50; 8,06], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na.).

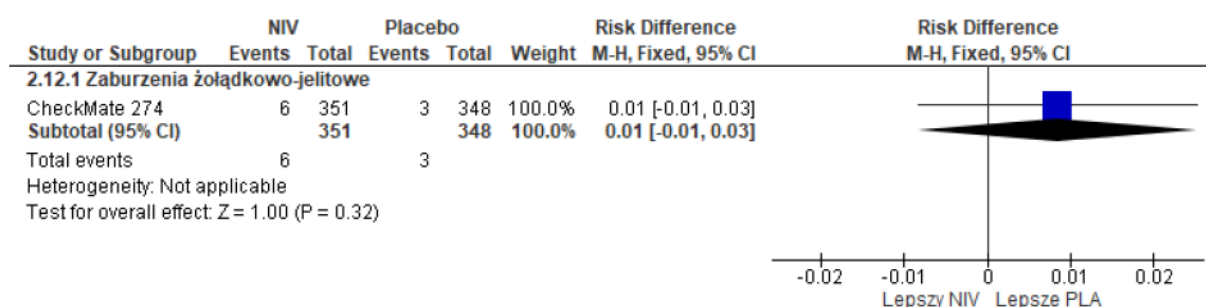
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 (2) / 3 (1)	351 / 348	2,00 [0,50; 8,06]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).



Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).



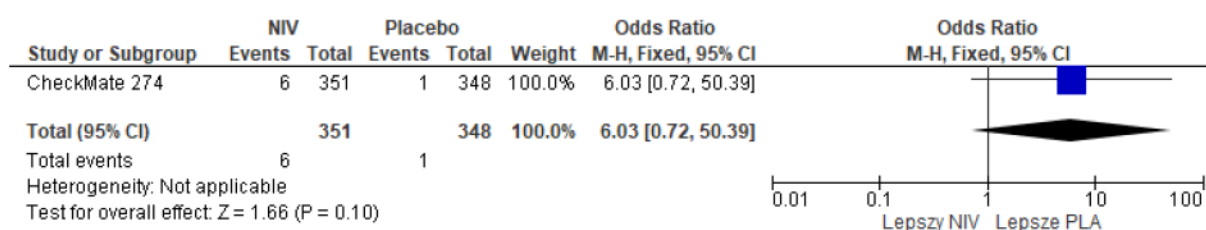
6.4.2 Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby występowały z porównywalną częstością w obu grupach (2% vs 1%; OR=6,03 [95%CI: 0,72; 50,39], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,0005; 0,03], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

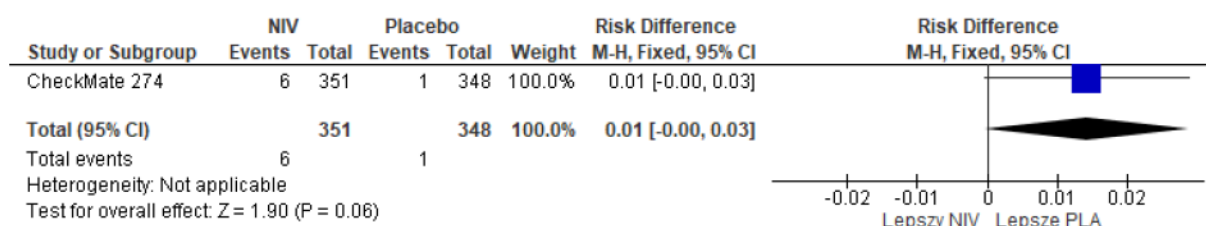
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN dotyczące wątroby	6 (2) / 1 (1)	351 / 348	6,03 [0,72; 50,39]	ns	0,01 [-0,0005; 0,03]	ns	na

Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (OR).



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (RD).



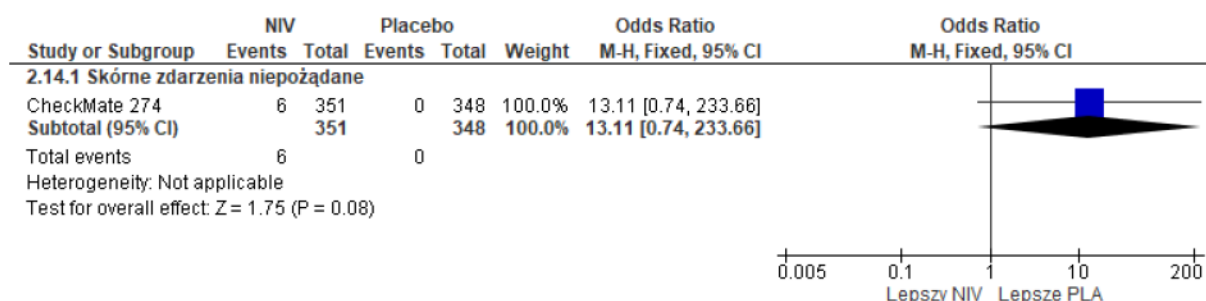
6.4.3 Skórne zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że skórne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo w zakresie parametru bezwzględnego (2% vs 0%; OR=13,11 [95%CI: 0,74; 233,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,03], p=ns; NNH_{22,1 mies.} = 4 [95%CI: 3; 6]).

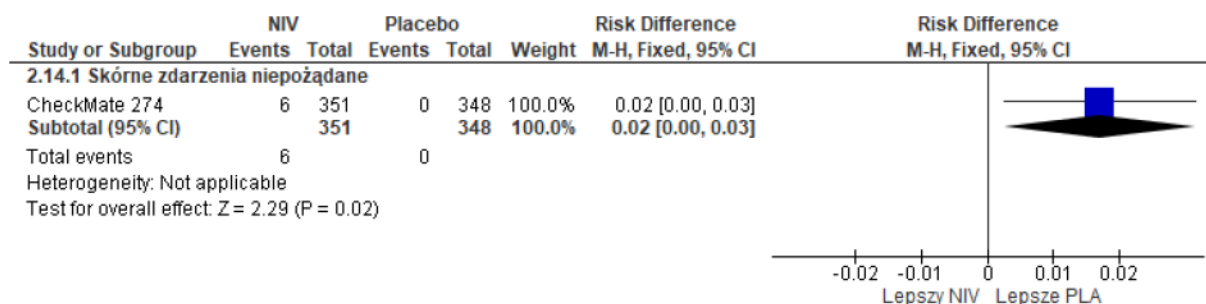
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Skórne ZN	6 (2) / 0 (0)	351 / 348	13,11 [0,74; 233,66]	ns	0,02 [0,003; 0,03]	0,02	58 [31; 403]

Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (RD).



6.4.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

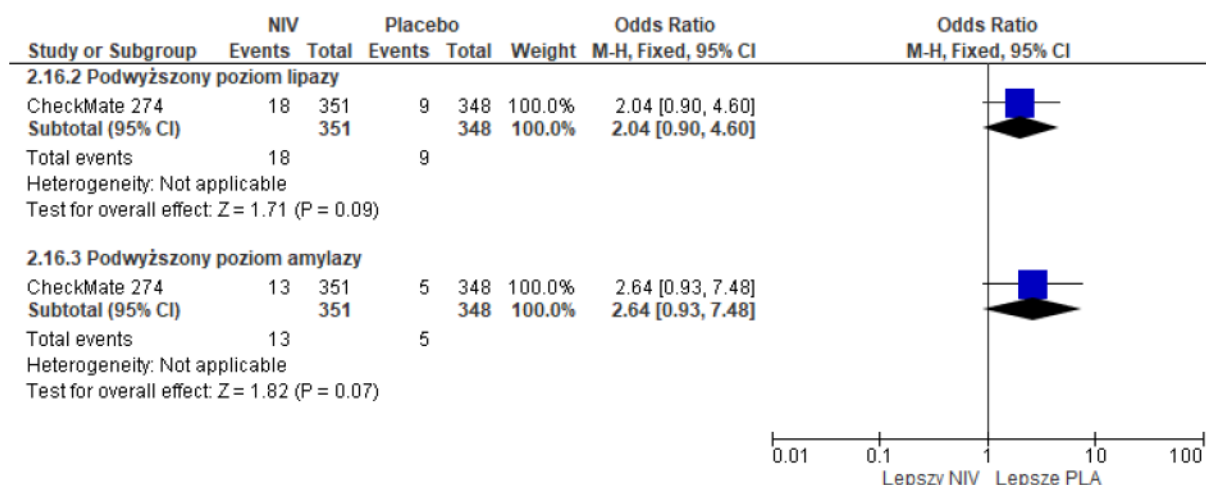
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo, dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z porównywalną częstością w obu grupach występowały następujące pozostałe zdarzenia niepożądane:

- podwyższony poziom lipazy (5% vs 3%): OR=2,04 [95%CI: 0,90; 4,60], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,003; 0,05], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na;
- podwyższony poziom amylazy (4% vs 1%): OR=2,64 [95%CI: 0,93; 7,48], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na.

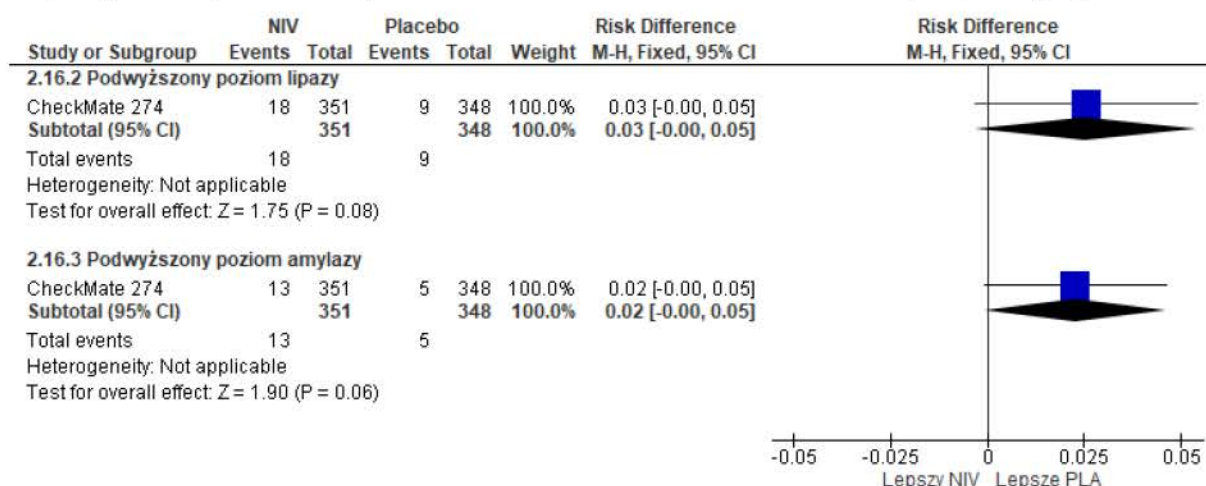
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Podwyższony poziom lipazy	18 (5) / 9 (3)	351 / 348	2,04 [0,90; 4,60]	ns	0,03 [-0,003; 0,05]	ns	na
Podwyższony poziom amylazy	13 (4) / 5 (1)	351 / 348	2,64 [0,93; 7,48]	ns	0,02 [-0,0007; 0,05]	ns	na

Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).



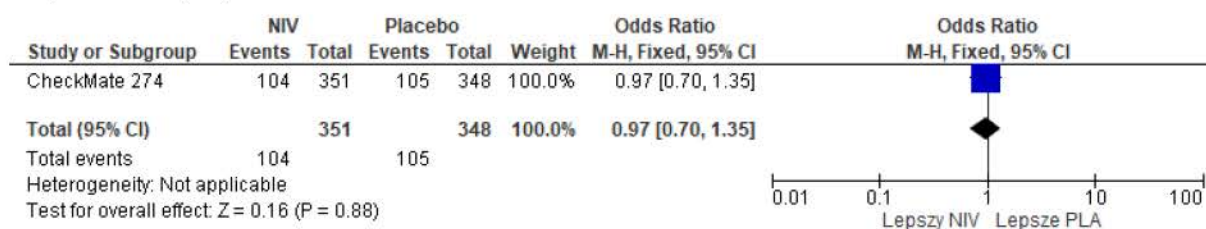
6.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazano, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (30% vs 30%; OR=0,97 [95%CI: 0,70; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN	104 (30) / 105 (30)	351 / 348	0,97 [0,70; 1,35]	ns	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	na

Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



6.5.1 Zakażenia i zarażenia

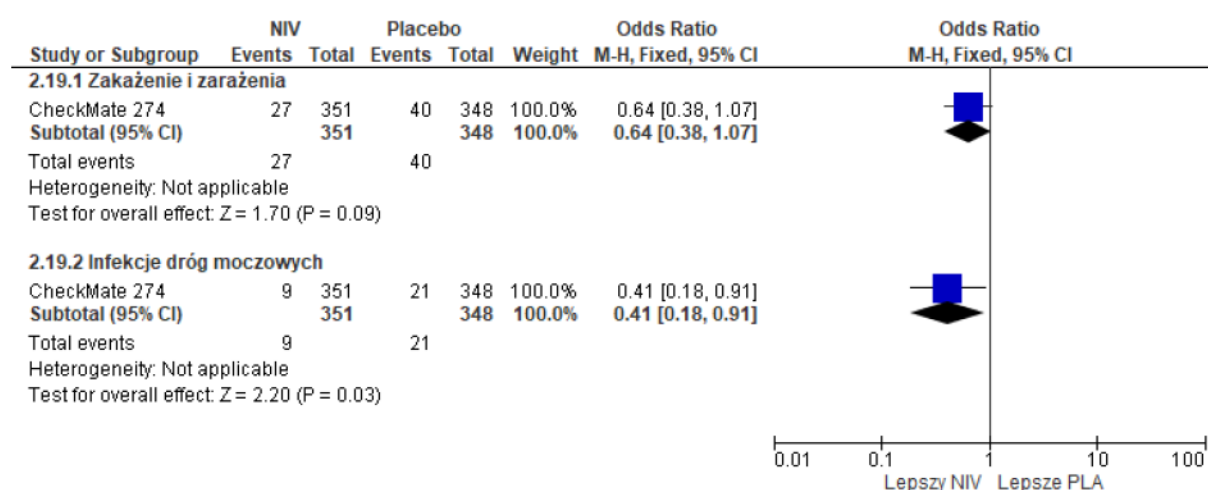
W wyniku analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 stwierdzono, że ciężkie zakażenia i zarażenia występowały z porównywalną częstością w grupie NIV i placebo (8% vs 11%; OR=0,64 [95%CI: 0,38; 1,07], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Infekcje dróg moczowych występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIV w porównaniu od placebo (3% vs 6%; OR=0,41 [95%CI: 0,18; 0,91], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,005], p=0,02; NNH_{22,1 mies.}=na.).

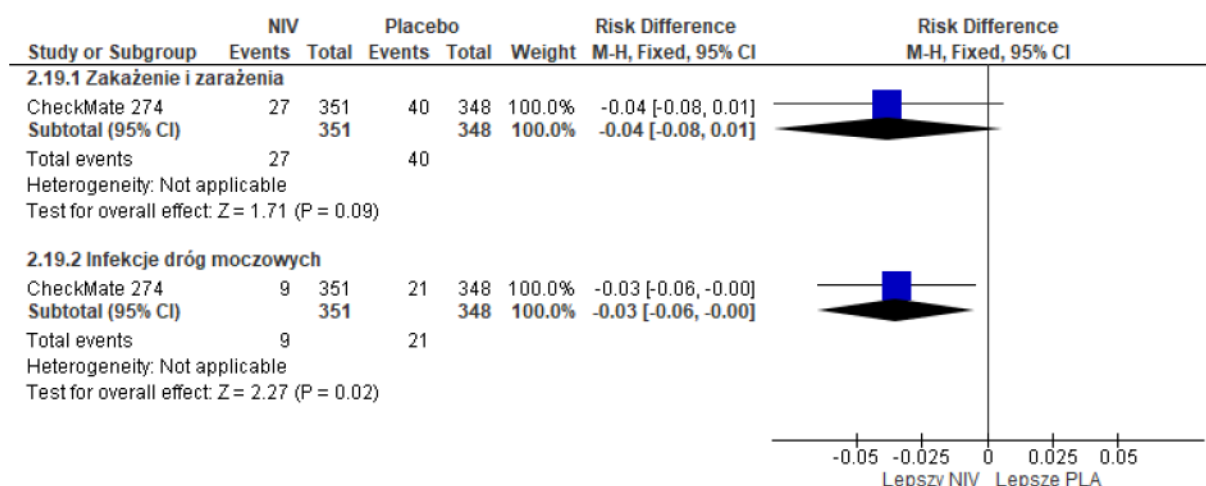
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia	27 (8) / 40 (11)	351 / 348	0,64 [0,38; 1,07]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
Infekcje dróg moczowych	9 (3) / 21 (6)	351 / 348	0,41 [0,18; 0,91]	0,03	-0,03 [-0,06; -0,005]	0,02	na

Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia (OR).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia (RD).



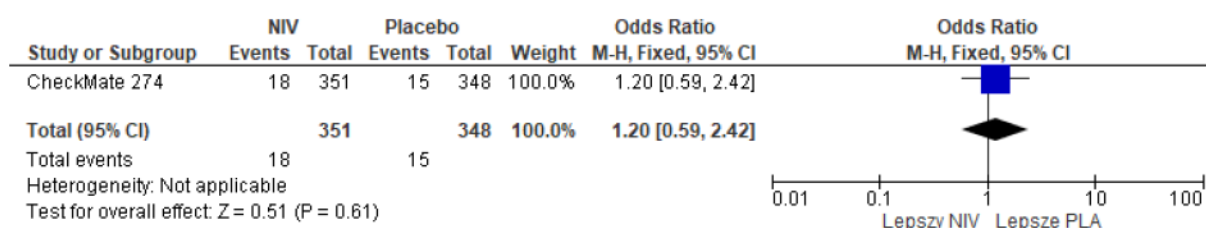
6.5.2 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Uwzględniając poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu CheckMate 274, zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały ze zbliżoną częstością w grupie NIV i placebo (5% vs 4%; OR=1,20 [95%CI: 0,59; 2,42], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

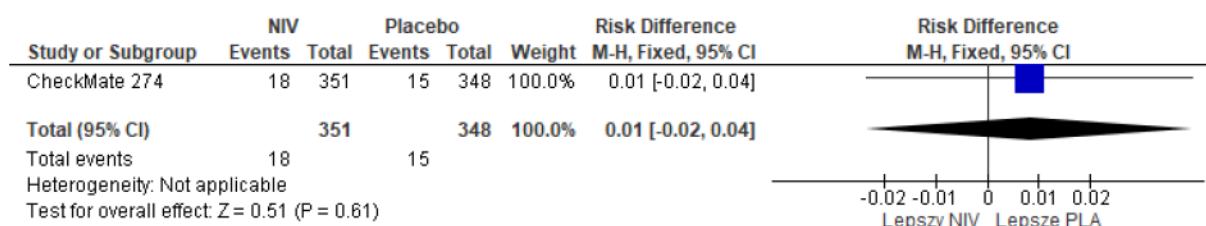
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 (5) / 15 (4)	351 / 348	1,20 [0,59; 2,42]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).



Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).



6.5.3 Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)

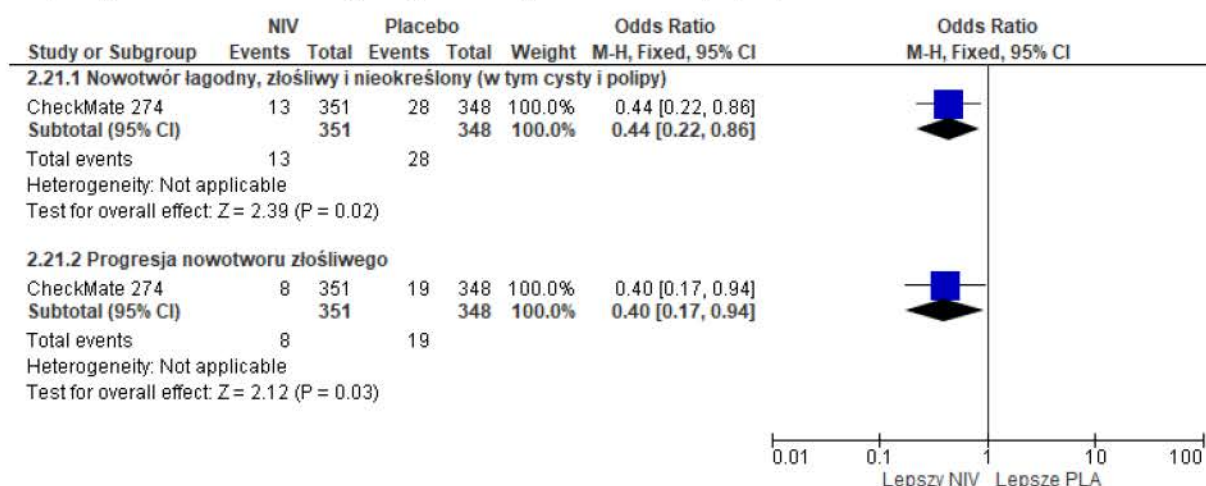
Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: wskazują, że nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie nivolumabu w porównaniu do placebo (4% vs 8%; OR=0,44 [95%CI:0,22; 0,86], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,01; NNH_{22,1 mies.}=na).

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIV występowała również progresja nowotworu złośliwego (2% vs 5%; OR=0,40 [95%CI: 0,17; 0,94], p=0,03; RD= -0,03 [95%CI: -0,06; -0,003], p=0,03; NNH_{22,1 mies.}=na).

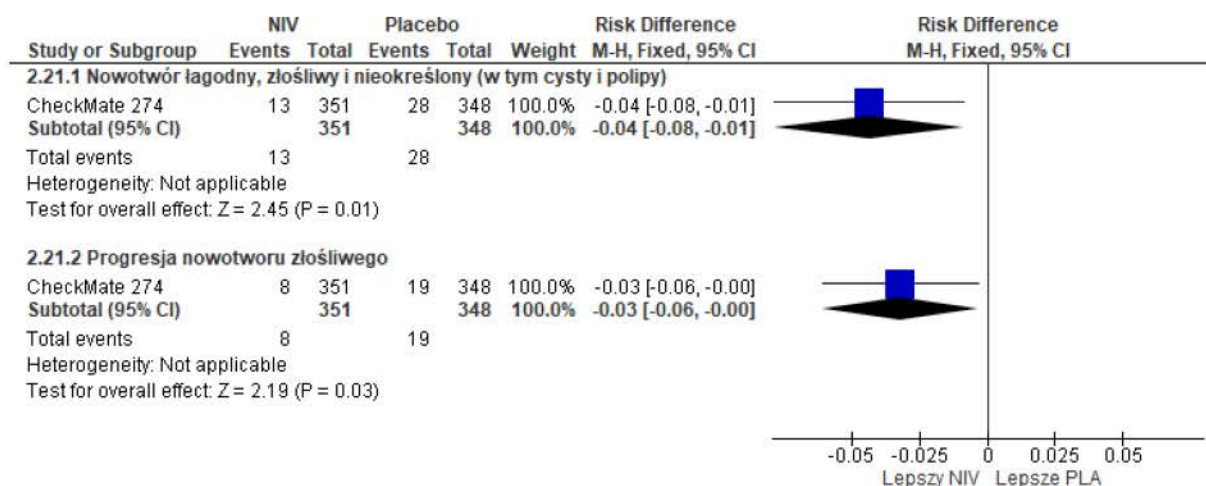
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (włączając cysty i polipy)	13 (4) / 28 (8)	351 / 348	0,44 [0,22; 0,86]	0,02	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,01	na
Progresja nowotworu złośliwego	8(2) / 19 (5)	351 / 348	0,40 [0,17; 0,94]	0,03	-0,03 [-0,06; -0,003]	0,03	na

Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (OR).



Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (RD).



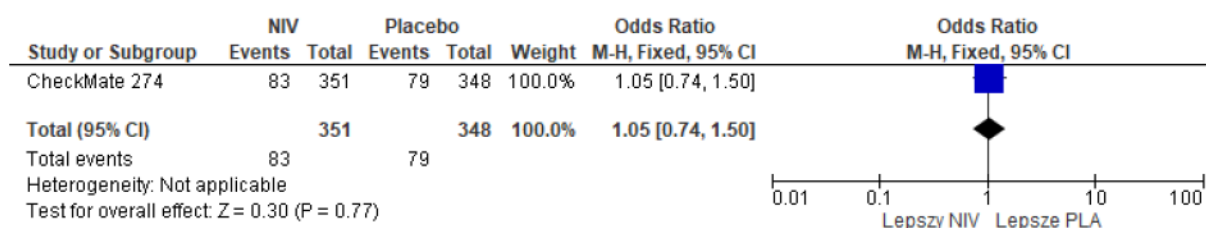
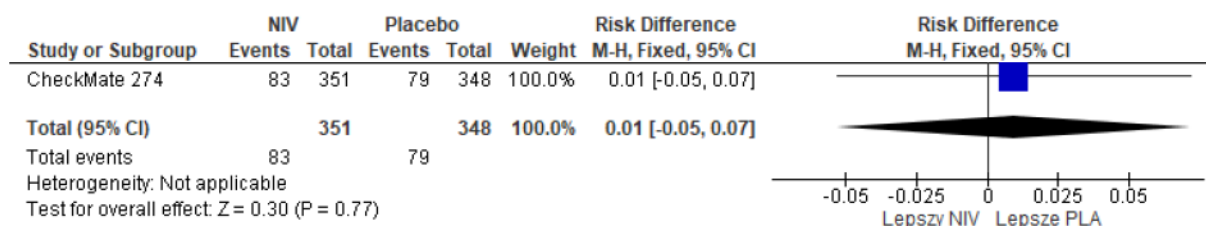
6.6 Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 występowały z porównywalną częstością w grupie NIV i placebo (24% vs 23%; OR=1,05 [95%CI: 0,74; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN stopnia ≥3	83 [^] (24) / 79 [^] (23)	351 / 348	1,05 [0,74; 1,50]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na

[^] Przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5.

Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).

6.6.1 Zakażenia i zarażenia

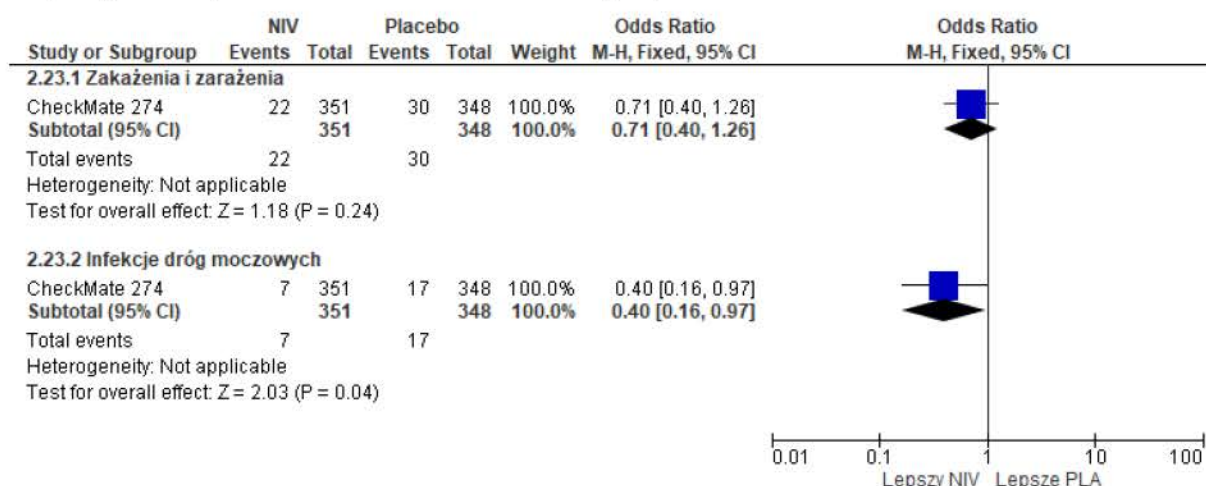
Biorąc pod uwagę poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu CheckMate 274, zakażenia i zarażenia stopnia ≥ 3 występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (6% vs 9%; OR=0,71 [95%CI: 0,40; 1,26], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo występowały infekcje dróg moczowych (2% vs 5%; OR=0,40 [95%CI: 0,16; 0,97], p=0,04; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,002], p=0,04; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia.

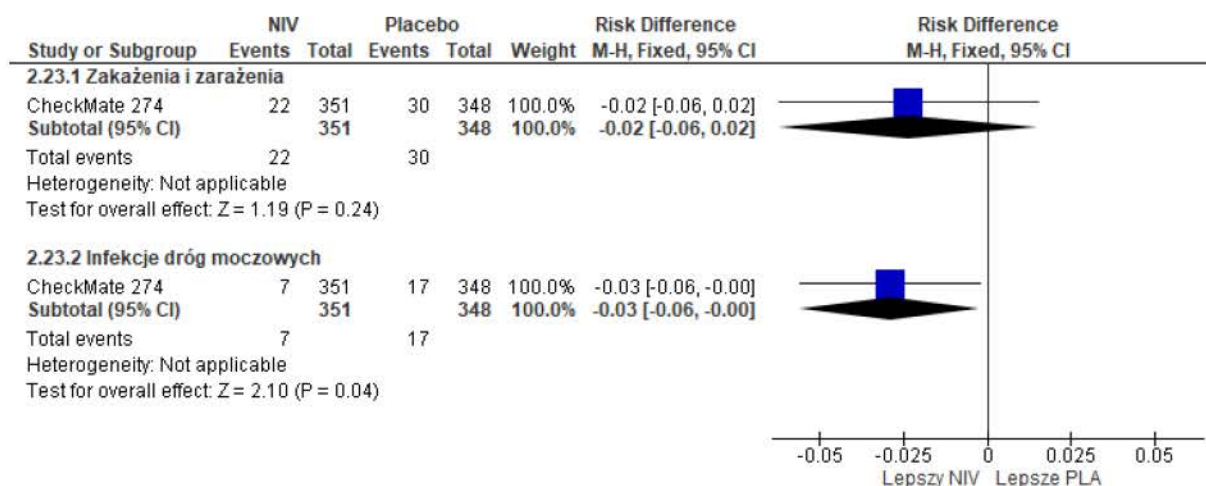
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia i zarażenia.	22 [^] (6) / 30 [^] (9)	351 / 348	0,71 [0,40; 1,26]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Infekcje dróg moczowych	7 [^] (2) / 17 [^] (5)	351 / 348	0,40 [0,16; 0,97]	0,04	-0,03 [-0,06; -0,002]	0,04	na

[^] Przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5.

Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia (OR).



Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia (RD).



6.6.2 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

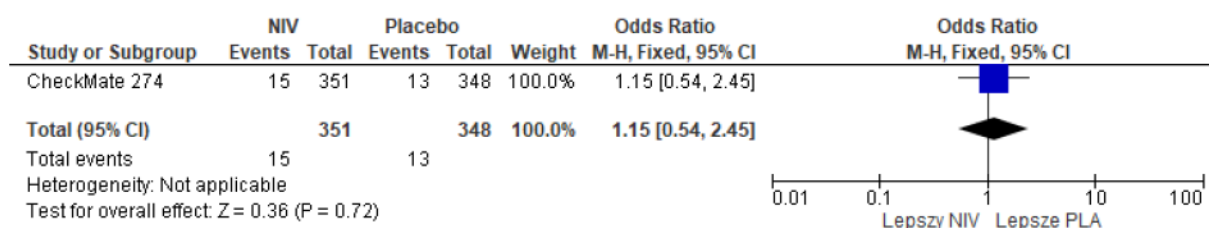
Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (4% vs 4%; OR=1,15 [95%CI: 0,54; 2,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

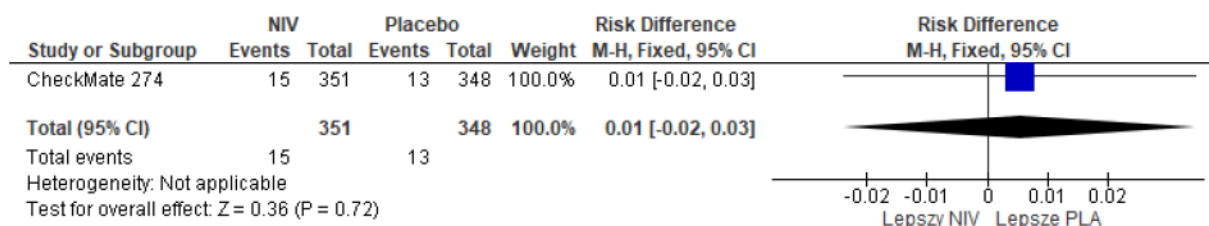
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 [^] (4) / 13 [^] (4)	351 / 348	1,15 [0,54; 2,45]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

[^] Przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5.

Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).



Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).



6.6.3 Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)

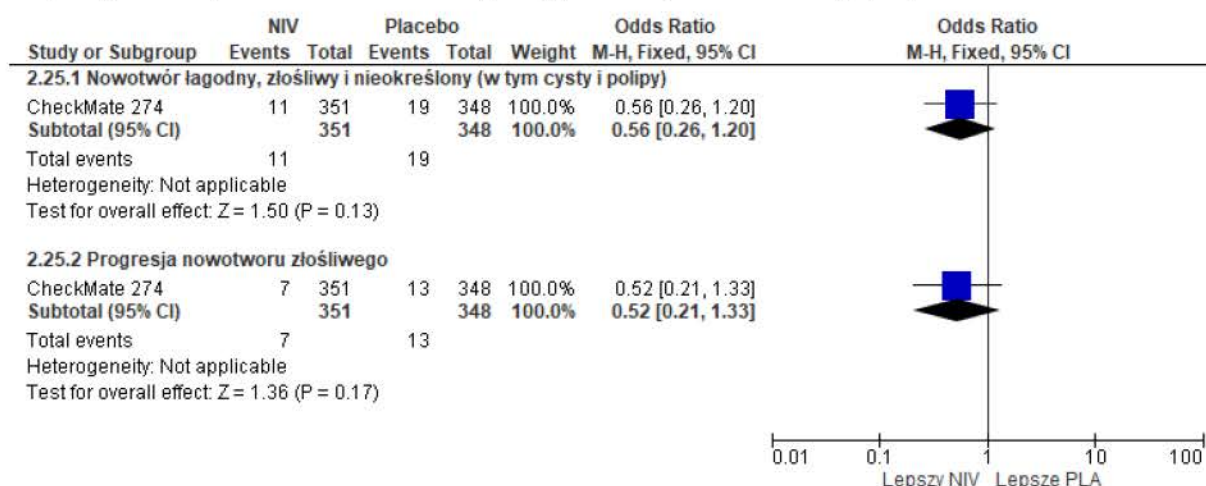
Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 dotycząca ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 wskazują, że nowotwory łagodne, nowotwory złośliwe i nieokreślone występowały ze zbliżoną częstością w grupie niwolumabu i placebo (3% vs 5%; OR=0,56 [95%CI: 0,26; 1,20], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na). W tym ze zbliżoną częstością w obu grupach występowała progresja nowotworu złośliwego (2% vs 4%; OR=0,52 [95%CI: 0,21; 1,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony.

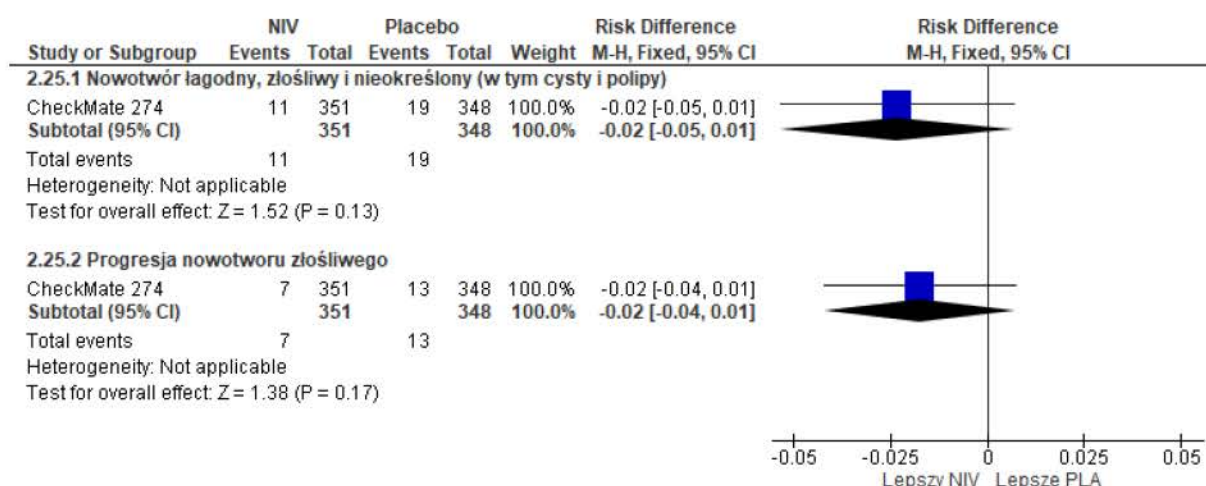
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)	11 [^] (3) / 19 [^] (5)	351 / 348	0,56 [0,26; 1,20]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Progresja nowotworu złośliwego	7 [^] (2) / 13 [^] (4)	351 / 348	0,52 [0,21; 1,33]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

[^] Przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5.

Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (OR).



Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (RD).



6.6.4 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

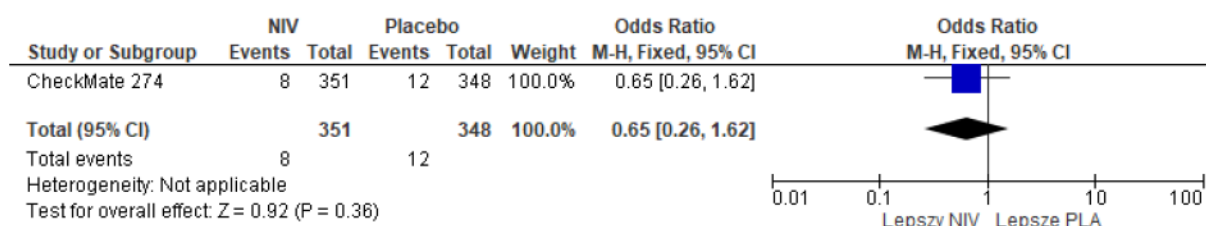
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 dotyczącej ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , zaburzenia nerek i dróg moczowych występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (2% vs 3%; OR=0,65 [95%CI: 0,26; 1,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych.

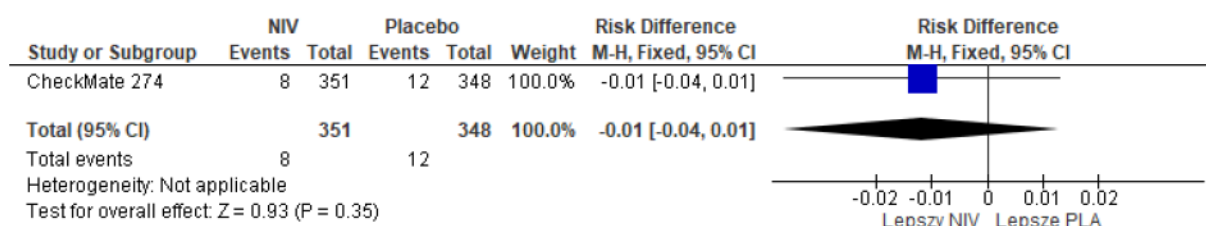
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 [^] (2) / 12 [^] (3)	351 / 348	0,65 [0,26; 1,62]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na

[^] Przedstawiono sumę ZN stopni 3.-4. oraz 5.

Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych (OR).



Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych (RD).



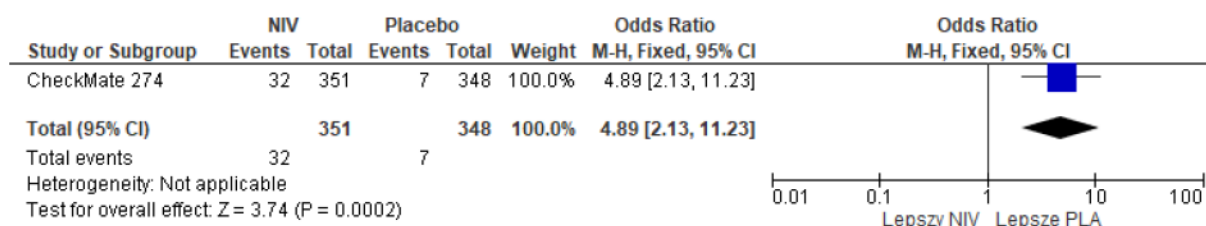
6.7 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (9% vs 2%; OR=4,89 [95%CI: 2,13; 11,23], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10], p<0,0001; NNH_{22,1 mies.}=14 [95%CI: 9;26]).

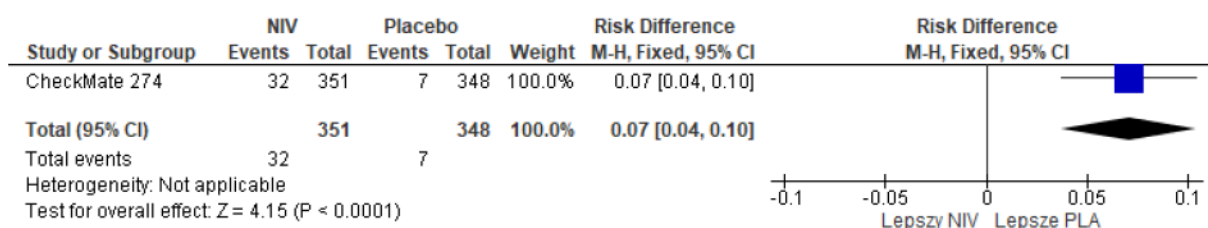
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	32 (9) / 7 (2)	351 / 348	4,89 [2,13; 11,23]	0,0002	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	14 [9; 26]

Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.8 Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

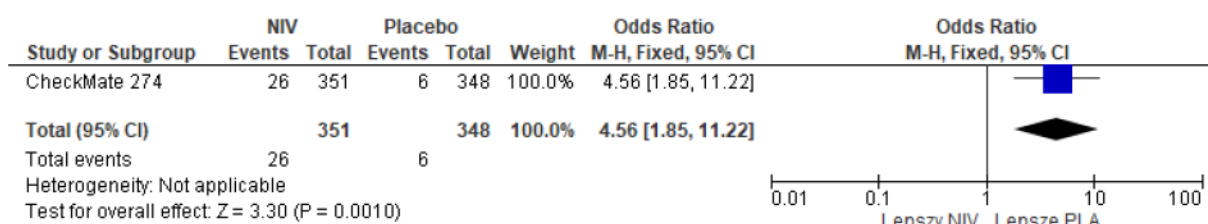
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274, wykazano że ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (7% vs 2%; OR=4,56 [95%CI: 1,85; 11,22], p=0,001; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p=0,0003; NNH_{Zz,1 mies.}=17 [95%CI: 11; 38]).

Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.

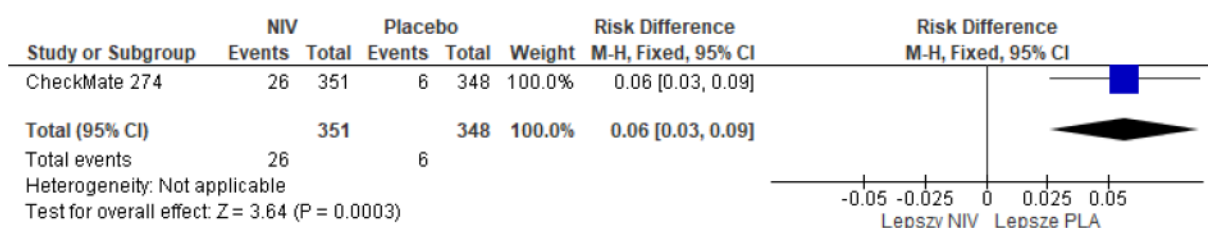
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	26 ^{^^} (7) / 6 ^{^^} (2)	351 / 348	4,56 [1,85; 11,22]	0,001	0,06 [0,03; 0,09]	0,0003	17 [11; 38]

[^] Uwzględniono jedynie ZN 3.-4. stopnia.

Rys. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR).



Rys. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD).



6.9 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

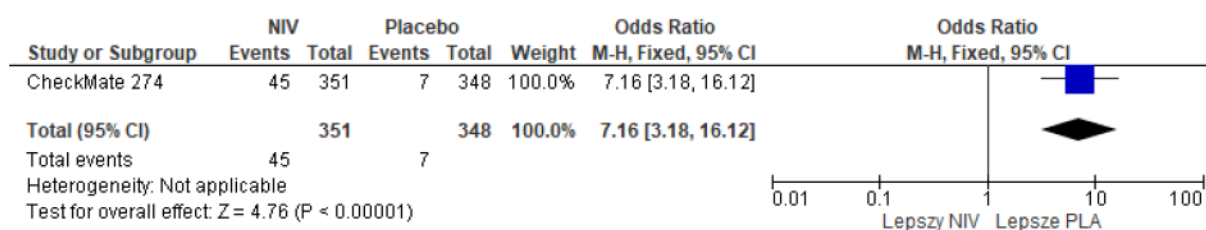
Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 wskazują, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (13% vs 2%; OR=7,16 [95%CI: 3,18;16,12], $p < 0,00001$; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,15], $p < 0,00001$; NNH_{22,1 mies.}=9 [95%CI: 6;14]).

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

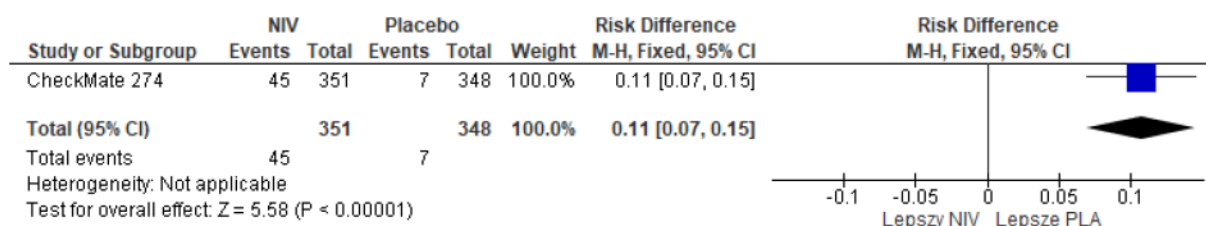
Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do przerwania leczenia	45* (13)/7* (2)	351/348	7,16 [3,18;16,12]	<0,00001	0,11 [0,07; 0,15]	<0,00001	9 [6; 14]

* Obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



6.10 Zgony związane z leczeniem

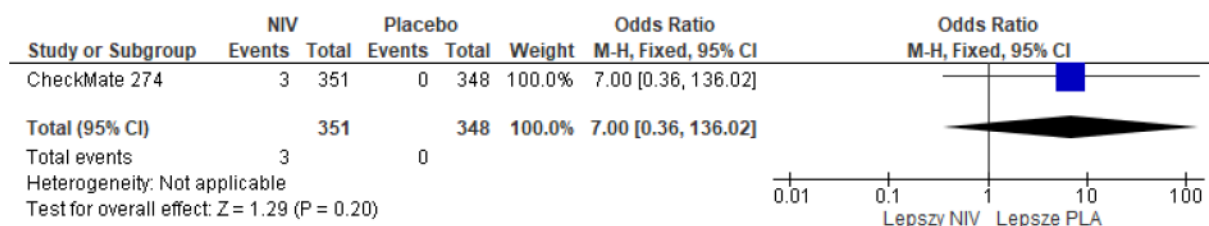
Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów w grupie nivolumabu i placebo (1% vs 0%; OR=7,00 [95%CI: 0,36; 136,02], $p = \text{ns}$; RD=0,01 [95%CI: -0,003; 0,02], $p = \text{ns}$; NNH_{22,1 mies.}=na).

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem.

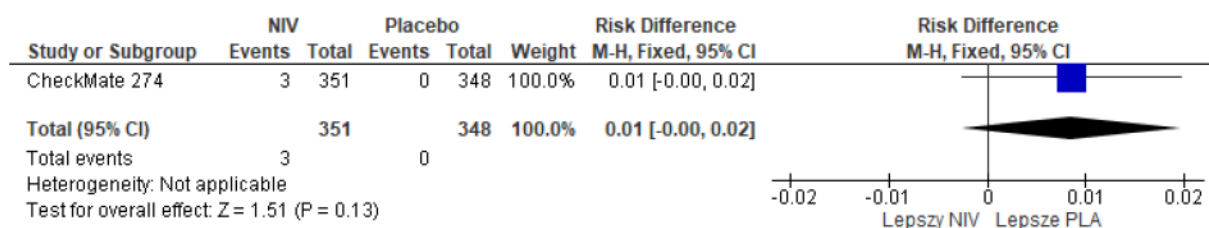
Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony związane z leczeniem	3* (1)/ 0 (0)	351/ 348	7,00 [0,36; 136,02]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na

* 2 osoby umarły na skutek zapalenia płuc, 1 chory umarł w wyniku perforacji przewodu pokarmowego.

Rys. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem (OR).



Rys. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. 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 2022 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

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 Biobójczych⁵ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu - dostęp 11.10.2022 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków⁶ (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu – dostęp 11.10.2022 r.

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 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 11.10.2022 r.

Tab. 68. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

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	25	0	25
Zaburzenia serca	25	1	26
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	3	0	3
Zaburzenia endokrynologiczne	58	1	59
Zaburzenia oka	8	0	8
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	72	2	74
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	96	4	100
Zaburzenia wątroby	34	1	35

⁵ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	3	0	3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	38	2	40
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	29	1	30
Nieprawidłowe wyniki badań	37	1	38
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	28	1	29
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	39	0	39
Choroby nowotworowe	83	3	86
Zaburzenia układu nerwowego	37	2	39
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	10	0	10
Zaburzenia nerek i układu moczowego	13	0	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	0	1
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	86	0	86
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	48	0	48
Okoliczności społeczne	0	0	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	8	0	8
Zaburzenia naczyniowe	7	1	8
Łącznie	435	12	447

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 11.10.2022 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla nivolumabu (FDA) - dostęp 11 października 2022 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 2018a), możliwość wystąpienia powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (2017 a), możliwość odrzucenia przeszczepu narządu łitego (FDA 2019), twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021 b) oraz rogowiaka kolczystokomórkowego (FDA 2022).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2022)⁷ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 11 października 2022 r.

Tab. 69. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 916
Zaburzenia serca	2 732
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	46
Zaburzenia ucha i błędnika	369
Zaburzenia endokrynologiczne	5 354
Zaburzenia oka	1 404
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11 025
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	18 165
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 967
Zaburzenia układu immunologicznego	1 021
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 128
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	8 973
Nieprawidłowe wyniki badań	5 552
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 636
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 766
Choroby nowotworowe	9 301
Zaburzenia układu nerwowego	5 879
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	46
Problemy związane z produktem	92
Zaburzenia psychiczne	1 463
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 847
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	229
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9 424
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 272
Sytuacje społeczne	84
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	700
Zaburzenia naczyniowe	2 003
Łącznie	117 394

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 11 października 2022 r.

⁷ <https://www.vigiaccess.org/>

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).

Do dnia 09 grudnia 2022 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (CheckMate 274) porównujące bezpośrednio niwolumab z placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu. Do przeglądu systematycznego włączono dodatkowo 3 opracowania wtórne (Monteiro 2022, NICE 2022, Mo 2022), w których przedstawiono wyniki badania CheckMate 274.

Włączone do analizy badanie CheckMate 274 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, w którym chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy niwolumabu oraz placebo. Do badania włączono 709 chorych, którzy przyjmowali chemioterapię neoadiuwantową opartą na cisplatynie lub nie przyjmowali terapii neoadjuwantowej i nie kwalifikowali się lub odmówili adjuwantowej terapii opartej na cisplatynie. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu CheckMate 274 jako badaniu przeprowadzonym w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Zgodnie z oceną według skali Jadad badanie CheckMate 274 charakteryzowało się wysoką jakością i otrzymało maksymalną liczbę punktów (5 pkt.). Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka analizowanego badania cechowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów i selektywnego raportowania, w której ryzyko oceniono na nieznanie.

Jakość opracowań wtórnych oceniano w skali AMSTAR 2. Stwierdzono, że włączone badania charakteryzują się niską jakością z uwagi m. in. na brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia ich wykluczenia oraz brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

Ocenę stosowania niwolumabu w porównaniu do kontroli w badaniu CheckMate przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych Bajorin 2021 i Witjes 2022, abstraktu Galsky 2022 oraz raportu EMA 2022. W niniejszym raporcie analizie poddano wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo), a także dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz dla mediany czasu obserwacji 22,4 mies. w grupie placebo (brak danych na temat daty odcięcia).

Średni wiek populacji chorych z PD-L1 \geq 1%, którzy uczestniczyli w badaniu wynosił 64,4 (zakres:34-92) lata w grupie niwolumabu oraz 65,9 (zakres 45-84) lata w grupie placebo. Ograniczeniem badania jest relatywnie mała ilość pacjentów, reprezentujących różnorodność mniejszości.

Badanie CheckMate 274 jest w toku - zaplanowana jest dalsza obserwacja pacjentów. Do tej pory przeprowadzono jedną analizę okresową. Przedstawiona analiza okresowa jest ograniczona krótkimi okresami czasu trwania obserwacji, jednak przy medianie czasu obserwacji wynoszącej ok. 20 miesięcy już u 48,2% pacjentów w grupie niwolumabu oraz u 57,3% zareportowano wystąpienie nawrotu choroby lub zgonu. Dodatkowo, ze względu na krótki okres obserwacji, w badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących przeżycia całkowitego - wyniki były niedojrzałe - nie osiągnięto założonych w protokole 166 zdarzeń dla populacji z PD-L1 \geq 1%. Wyniki OS oraz innych nieocenionych jeszcze drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (zgodnie z przyjętym protokołem), otrzymane po dłuższych okresach obserwacji, zapewnią większy wgląd w skuteczność niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze badania pokazują, że przeżycie wolne od choroby po 2 lub 3 latach jest silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (Fajkovic 2013, Sonpavde 2011, Kim 2015, Rink 2012, Rink 2013). Należy zaznaczyć, że w przypadku raportu oceny technologii medycznych dla niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (opublikowanego na stronie AOTMiT w 2019 r.) wyniki badania CheckMate 238 w zakresie m. in. przeżycia wolnego od nawrotu choroby i przeżycia wolnego od przerzutów odległych (analogicznie jak w niniejszym raporcie brak wyników w zakresie przeżycia całkowitego) były wystarczające do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w styczniu 2021 r. W przypadku terapii adjuwantowej głównym celem jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną, ale mają wysokie ryzyko nawrotu choroby. W badaniach terapii adjuwantowych wykazanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby.

Biorąc pod uwagę ograniczenie wnioskowanego wskazania (zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA), dotyczącego stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych z PD-L1 \geq 1% z badania CheckMate 274. W przypadku analizy bezpieczeństwa w opublikowanych dowodach naukowych do badania CheckMate 274 nie przedstawiono wyników dla populacji z PD-L1 \geq 1%, w związku z tym przedstawiono wyniki otrzymane w populacji całkowitej, tj. chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w leczeniu uzupełniającym analizowanej populacji chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową. Nivolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 24.02.2022 r., 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. W przypadku raka naciekającego błonę mięśniową stosowana jest chemioterapia neoadiuwantową oraz leczenie radykalne z chemioterapią adjuwantową lub bez (Drewa 2018). Jak wskazuje prof. dr Fred Witjes „*od lat problemem dla pacjentów z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową jest fakt, że nawet jeśli ich nowotwór zdiagnozowano na tyle wcześnie, że mógł zostać usunięty operacyjnie, u około połowy z nich dochodzi do nawrotu, przy czym istnieje niewiele możliwości leczenia, które byłyby w stanie zapobiegać takiemu przebiegowi choroby w sposób bezpieczny i skuteczny.*” (IO 2022). **Naciekający błonę mięśniową rak urotelialny wysokiego ryzyka po radykalnej resekcji to agresywna choroba z ograniczonymi możliwościami leczenia, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i złego rokowania.**

Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej ustalono, że aktualnie standardem postępowania przedoperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekaniem mięśniówki w Polsce jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej. W związku z tym chorzy kwalifikujący się do terapii cisplatyną stosują przede wszystkim terapię neoadjuwantową, a więc nie kwalifikują się do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego). **Na tej podstawie uznano, że właściwym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).**

Brak alternatywnych opcji terapeutycznych w leczeniu uzupełniającym analizowanej populacji, tj. u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową u dorosłych chorych, w Polsce (zgodnie aktualna praktyką kliniczną) **jest powodem istnienia niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, na które odpowiedzią może być niwolumab. Należy zaznaczyć, że niwolumab jest pierwszą i jedyną terapią o skuteczności udowodnionej w wysokiej jakości badaniu klinicznym.**

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 przyłączenia 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 uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC, 24 lutego 2022 r. (Opdivo EMA).

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 2022 r. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań zidentyfikowano i włączono do niniejszego przeglądu 1 randomizowane badanie kliniczne (CheckMate 274) porównujące bezpośrednio niwolumab z placebo w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z inwazyjnym rakiem urotelialnym (wywodzącym się z pęcherza moczowego,

moczowodu lub miedniczki nerkowej) naciekającym błonę mięśniową oraz z wysokim ryzykiem nawrotu.

Włączone do analizy badanie CheckMate 274 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, w którym chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy niwolumabu lub placebo. Do badania włączono 709 chorych spełniających kryteria włączenia do badania.

W badaniu CheckMate 274 ocenę stosowania niwolumabu w porównaniu z placebo przedstawiono w publikacjach pełnotekstowych Bajorin 2021 i Witjes 2022, abstrakcie Galsky 2022 i raporcie EMA. Wyniki zaprezentowano dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo), a także dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz dla mediany czasu obserwacji 22,4 mies. w grupie placebo (brak danych na temat daty odcięcia).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), tj. w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji oraz subpopulacji chorych poddanych randomizacji, u których poziom ekspresji PD-L1 \geq 1% na komórkach guza (subpopulacja D-L1 \geq 1%). Ze względu na ograniczenie wnioskowanego wskazania, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych z PD-L1 \geq 1% z badania CheckMate 274. Ze względu na dostęp do większości wyników w zakresie skuteczności dla analizowanej subpopulacji, z wysoką wiarygodnością można wnioskować o przewagach klinicznych jednej terapii nad drugą. Jakość życia oceniano w populacji pacjentów, u których przeprowadzono co najmniej 1 ocenę początkową i późniejszą (w ramach danego kwestionariusza). Ocenę bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii.

W badaniu CheckMate 743 (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo) wykazano, że **stosowanie niwolumabu** w porównaniu z placebo **związane jest z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby** (mediana DFS: nie osiągnięto vs 8,4 mies.; HR=0,55 [95%CI: 0,35; 0,85], $p<0,05$) oraz **czasem przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym** (mediana NUTRFS: nie osiągnięto vs 10,8 mies.; HR=0,55 [95%CI: 0,39; 0,79], $p<0,05$). **Przedłużona obserwacja** (mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo) **potwierdziła otrzymane wyniki zarówno w z zakresie DFS, jak i NUTRFS** - analiza wykazała istotnie statystycznie niższe o 47% ryzyko nawrotu (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], $p<0,05$) oraz istotnie statystycznie niższe o 46% ryzykiem miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu (HR=0,54 [95%CI: 0,39; 0,77], $p<0,05$). Odsetki chorych przeżywających bez nawrotu choroby lub zgonu (DFS) oraz bez nawrotu miejscowego poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu do 6. i 12. miesiąca były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (DFS do 6 mies.: 75% vs 56%; OR= 2,30 [95%CI: 1,39; 3,81], $p=0,001$; RD=0,19 [95%CI: 0,08; 0,30], $p=0,0008$; NNT_{22,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]; DFS do 12. mies. 68% vs 46%; OR=2,43 [95%CI: 1,50; 3,95], $p=0,0003$; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33], $p=0,0002$; NNT_{25,5 mies.}=5 [95%CI: 4; 10]; NUTRFS do 6 mies.: 75% vs 57%; OR=2,26 [95%CI: 1,36; 3,75], $p=0,002$; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], $p=0,001$; NNT_{22,1 mies.}= 6 [95%CI: 4; 15]; NUTRFS do 12 mies.: 69% vs 47%; OR=2,51 [95%CI: 1,55; 4,08], $p=0,0002$; RD=0,22 [95%CI: 0,11; 0,33], $p=0,0001$; NNT_{22,1 mies.}= 5 [95%CI: 3; 10]).

Nivolumab charakteryzuje się również uwodnioną wyższą skutecznością w porównaniu do placebo w zakresie pozostałych analizowanych w badaniu punktów końcowych, tj.: przeżycia wolnego od przerzutów odległych, czasu do nawrotu choroby, przeżycia wolnego od choroby lokoregionalnej, kontroli choroby lokoregionalnej oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby. W grupie nivolumabu w porównaniu z placebo wykazano zmniejszenie:

- 40% ryzyka wystąpienia przerzutów odległych: HR=0,60 [95%CI: 0,41; 0,88], p<0,05;
- o 49% ryzyka wystąpienia nawrotu: HR=0,51 [95%: 0,35; 0,73], p<0,05;
- o 59% ryzyka wystąpienia choroby lokoregionalnej (nawrót lokoregionalny lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny): HR=0,41 [95%: 0,24; 0,70], p<0,05;
- o 67% ryzyka nawrotów lokoregionalnych (miejscowych - w obrębie lub poza układem moczowym): HR=0,33 [95%: 0,18; 0,62], p<0,05;
- o 40% ryzyka wystąpienia drugiej progresji choroby: HR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,91], p<0,05.

Powyższe wyniki wskazują na trwałe korzyści w zakresie skuteczności w wyniku stosowania terapii nivolumabem.

Wyniki dotyczące jakości życia wskazują, że, pomimo większej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie nivolumabu, stosowanie nivolumabu nie pogarsza jakości życia chorych - we wszystkich analizowanych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z wyjątkiem domeny dotyczącej funkcjonowania w sferze emocjonalnej, wykazano, że stosowanie nivolumabu jest nie gorsze od stosowania placebo (zgodnie z hipotezą *noninferiority*). Należy również zaznaczyć, że ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL było istotnie statystycznie mniejsze o 37% w grupie nivolumabu w porównaniu z placebo: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02.

Wyniki badania CheckMate 274 wskazują, że nivolumab stosowany w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego chorych z PD-L1 \geq 1% z wysokim ryzykiem nawrotów, **umożliwia poprawę wskaźnika dotyczącego przeżycia wolnego od choroby**, w przeciwieństwie do wyników badania IMvigor010, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu (inny inhibitor PD-L1) w zbliżonej populacji chorych (Bellmunt 2021).

Pacjenci po radykalnej resekcji raka urotelialnego z wysokim ryzykiem nawrotów (zdefiniowanym jako choroba resztkowa \geq pT2 lub pN+ po chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie bądź \geq pT3 lub pN+ bez wcześniejszej chemioterapii) najczęściej doświadczają nawrotów i osiągają wskaźnik 5-letniego przeżycia na poziomie >60% (Stein 2001, Pradère 2017, Shariat 2006). Pomimo faktu, że chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie może poprawiać wyniki otrzymywane po radykalnej resekcji u pacjentów, kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, którzy nie otrzymywali chemioterapii neoadjuwantowej, dotychczas nie wykazano żeby systemowe terapie adjuwantowe poprawiały rezultaty leczenia u chorych nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną lub u tych, z patologicznymi dowodami obecności choroby resztkowej mimo stosowania neoadjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie (NCCN 2022). **Wyniki badania CheckMate 274 dowodzą natomiast, że nivolumab stosowany w terapii adjuwantowej wydłuża czas przeżycia wolnego od choroby we wspomnianej grupie chorych.**

Przedstawiony fakt może znacząco wpłynąć na decyzje kliniczne podejmowane w tym kontekście (Bajorin 2021).

Odnosząc się do wyników bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274, autorzy publikacji Bajorin 2021 podkreślają, że otrzymany profil bezpieczeństwa niwolumabu w monoterapii był zgodny z tymi otrzymywanymi w innych, wcześniejszych badaniach klinicznych u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym czy innymi nowotworami (Sharma 2016, Sharma 2017, Motzer 2015). Ponadto zaznaczają, że wyniki osiągnięte w populacji ITT były zgodne z wynikami otrzymanymi w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$. **Przeprowadzone badanie kliniczne doprowadziło więc do uzyskania spodziewanego profilu bezpieczeństwa niwolumabu.**

Biorąc pod uwagę profil korzyści klinicznych w stosunku do ryzyka wskazujący na istotną poprawę przeżycia w porównaniu do aktualnej praktyki, **analizowana interwencja może być uznana za nowy standard opieki pooperacyjnej u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową.**

Podsumowując, powyższe wyniki dotyczące porównania stosowania niwolumabu w monoterapii oraz placebo w leczeniu uzupełniającym analizowanej populacji chorych wskazują na wyższą skuteczność kliniczną analizowanej interwencji, 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 2022 r. (EAU MIBC 2022, EAU UTUC 2022) oraz *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 r. (NCCN 2022). Rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni 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

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 09 grudnia 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 \geq 1% na komórkach guza, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji. Z uwagi na specyficzne zawężenie docelowej populacji chorych, w ramach strategii poszukiwania badań, kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych z rakiem urotelialnym po radykalnej resekcji.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio niwolumab z placebo w analizowanej populacji chorych - badanie CheckMate 274, które włączono do niniejszego przeglądu.

Zidentyfikowano 3 opracowania wtórne (Monteiro 2022, NICE 2022, Mo 2022) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w analizowanej populacji chorych z rakiem urotelialnym.

Nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną niwolumabu w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza \geq 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w oparciu o badanie CheckMate 274 przedstawiono odpowiednio w Tab. 70 i Tab 71.

Tab. 70. Wyniki analizy skuteczności w populacji PD-L1 \geq 1% w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 22,1; ns], w grupie placebo wynosiła 8,4 mies. [95%CI: 5,6; 20,0]; • stosowanie NIV w porównaniu do placebo związane było z istotnym statystycznie niższym o 47% ryzykiem nawrotu (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05); • u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIV nie wystąpił nawrót choroby (DFS) do 12. miesiąca (68% vs 46%): OR=2,43 [95%CI: 1,50; 3,95], p=0,0003; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33], p=0,0002; NNT_{25,5 mies.}=5 [95%CI: 4; 10]. <p><u>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana przeżycia wolnego choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 21,2; na] oraz wyniosła 8,4 [95%CI: 5,6; 21,2] w grupie placebo; • ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIV (HR=0,55 [98,72%: 0,35; 0,85], p<0,001);

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIV pozostawał wolny od choroby (DFS) do 6. miesiąca (75% vs 56%): OR=2,30 [95%CI: 1,39; 3,81], p=0,001; RD=0,19 [95%CI: 0,08; 0,30], p=0,0008; NNT_{22,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]; • istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIV pozostawał wolny od choroby (DFS) do 12. miesiąca (67% vs 46%): OR=2,42 [95%CI: 1,49; 3,92], p=0,0003; RD=0,21 [95%CI: 0,10; 0,33], p=0,0002; NNT_{22,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 10]. <p>Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące DFS w populacji ITT rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu.</p>
Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 25,8; na], a w grupie placebo wynosiła 10,8 mies. [95%CI: 5,7; 20,7]; • stosowanie NIV w porównaniu do PLA związane było z istotnym statystycznie niższym o 46% ryzykiem miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu (HR=0,54 [95%CI: 0,39; 0,77], p<0,05); <p><u>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: 24,6; na] oraz wyniosła 10,8 [95%CI: 5,7; 22,1] w grupie placebo; • ryzyko miejscowego nawrotu poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu było istotnie statystycznie niższe o 45% w grupie NIV (HR=0,55 [95%CI: 0,39; 0,79], p<0,05); • istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy nie mieli nawrotu miejscowego poza układem moczowym, nawrotu odległego lub zgonu do 6. miesiąca terapii odnotowano w grupie NIV w porównaniu do placebo (75% vs 57%): OR=2,26 [95%CI: 1,36; 3,75], p=0,002; RD=0,18 [95%CI: 0,07; 0,29], p=0,001; NNT_{22,1 mies.}=6 [95%CI: 4; 15]; • istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie NIV vs PLA w zakresie NUTRFS do 12. miesiąca (69% vs 47%): OR=2,51 [95%CI: 1,55; 4,08], p=0,0002; RD=0,22 [95%CI: 0,11; 0,33], p=0,0001; NNT_{22,1 mies.}=5 [95%CI: 3; 10]. <p>Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące NUTRFS rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu.</p>
Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie niwolumabu oraz 22,4 mies. w grupie placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie NIV vs PLA związane było z istotnym statystycznie niższym o 40% ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych (HR=0,60 [95%CI: 0,41; 0,88], p<0,05); • w grupie niwolumabu mediana przeżycia wolnego od przerzutów odległych nie została osiągnięta [95%CI: 26,0; na], a w grupie placebo wyniosła 20,7 mies. [95%CI: 10,8; na]; <p><u>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie NIV (HR=0,61 [95%CI: 0,42; 0,90], p<0,05); • istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe do 6. miesiąca terapii odnotowano w grupie NIV w porównaniu do placebo (79% vs 66%): OR=1,93 [95%CI: 1,14; 3,29],

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>p=0,02; RD=0,13 [95%CI: 0,03; 0,23], p=0,01; NNT_{22,1 mies.}= 8 [95%CI: 5; 37];</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie większy odsetek chorych w zakresie DMFS do 12. miesiąca terapii odnotowano w grupie NIV w porównaniu do PLA (73% vs 56%): OR=2,14 [95%CI: 1,30; 3,52], p=0,003; RD=0,17 [95%CI: 0,06; 0,28], p=0,002; NNT_{22,1 mies.}= 6 [95%CI: 4; 17]. <p>Krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące DMFS rozdzieliły się ok. 3 miesiąca na korzyść stosowania niwolumabu.</p>
Czas do nawrotu choroby (TTR)	<p>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediany czasu do nawrotu choroby nie została osiągnięta w grupie NIV [95%CI: na; 29,7], a w grupie placebo wyniosła 11,37 mies. [95%CI: 29,6; 6,5]; • ryzyko nawrotu było istotnie statystycznie niższe o 49% w grupie niwolumabu vs placebo (HR=0,51 [95%: 0,35; 0,73], p<0,05); • istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie NIV w porównaniu do placebo doświadcza nawrotu do 6. miesiąca terapii (23% vs 41%): OR=0,50 [95%CI: 0,30; 0,84], p=0,009; RD=-0,14 [95%CI: -0,25; -0,04], p=0,007; NNT_{22,1 mies.}=na.
Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS)	<p>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko wystąpienia choroby lokoregionalnej było istotnie statystycznie niższe o 59% w grupie niwolumabu vs placebo: HR=0,41 [95%: 0,24; 0,70], p<0,05; • u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie NIV w porównaniu do placebo wystąpiła choroba lokoregionalna do 6. miesiąca terapii (8% vs 21%): OR=0,32 [95%CI: 0,15; 0,66], p=0,002; RD=-0,13 [95%CI: -0,21; -0,05], p=0,001; NNT_{22,1 mies.}=na.
Kontrola choroby lokoregionalnej (LRC)	<p>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko nawrotów lokoregionalnych (miejscowych - w obrębie lub poza układem moczowym) lub zgonu z powodu raka urotelialnego było istotnie statystycznie niższe o 67% w grupie niwolumabu vs placebo (HR=0,33 [95%: 0,18; 0,62], p<0,05); • istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie NIV w porównaniu do placebo doświadcza nawrotów lokoregionalnych do 6. miesiąca terapii (5% vs 19%): OR=0,22 [95%CI: 0,09; 0,53], p=0,0007; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,07], p=0,0002; NNT_{22,1 mies.}=na.
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	<p>Data odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazano istotnie statystycznie o 40% niższe ryzyko wystąpienia drugiej progresji choroby w grupie NIV w porównaniu do PLA (HR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,91], p<0,05); • odsetek chorych, u których nie wystąpiła druga progresja choroby był istotnie statystycznie większy w grupie NIV (94% vs 87%): OR=2,55 [95%CI: 1,08; 6,03], p=0,03; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNT_{22,1 mies.}=14 [95%CI: 7; 115].
Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia	<p>Różnica LSM: NIV vs PLA w odniesieniu do wartości początkowych EORTC QLQ-C30 w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GHS/QoL: 2,01 [95%CI: -1,34; 5,36]; <ul style="list-style-type: none"> ○ HR=0,88 [95%CI: 0,55; 1,40], p=ns; • PF: 1,69 [95%CI: -1,07; 4,46]; <ul style="list-style-type: none"> ○ HR=0,98 [95%CI: 0,61; 1,57], p=ns;

Punkt końcowy	Wyniki
i objawów choroby	<ul style="list-style-type: none"> • RF: 3,16 [95%CI: -1,00; 7,32]; <ul style="list-style-type: none"> ◦ HR=0,84 [95%CI: 0,56; 1,27], p=ns; • zmęczenie: -1,03 [95%CI: -4,38; 2,32]; <ul style="list-style-type: none"> ◦ HR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,39], p=ns; • EF: -0,54 [95%CI: -3,43; 2,36]; • CF: 1,09 [95%CI: -1,77; 3,95]; • SF: 1,37 [95%CI: -2,03; 4,77]; • nudności/wymioty: 0,55 [95%CI: -0,99; 2,10]; • ból: -3,31 [95%CI: -7,44; 0,82]; • duszność: -2,60 [95%CI: -6,24; 1,04]; • bezsenność: -2,68 [95%CI: -7,36; 1,99]; • utrata apetytu: 1,29 [95%CI: -1,43; 4,00]; • zaparcia: -3,44 [95%CI: -7,39; 0,52]; • biegunka: 0,10 [95%CI: -2,76; 2,97]; • trudności finansowe: -1,08 [95%CI: -5,07; 2,92]. <p>Różnica LSM: NIV vs PLA w odniesieniu do wartości początkowych EQ-5D-3L w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS: 4,24 [95%CI: 0,01; 8,46]; <ul style="list-style-type: none"> ◦ HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02. <p>We wszystkich analizowanych domenach, z wyjątkiem domeny dotyczącej funkcjonowania w sferze emocjonalnej, wykazano, że stosowanie niwolumabu jest nie gorsze od stosowania placebo (odpowiednie wartości [95%CI] nie przekraczały określonych wartości marginesów).</p> <p>Ryzyko potwierdzonego pogorszenia się HRQoL było istotnie statystycznie mniejsze o 37% w grupie NIV w ocenie VAS: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,93], p=0,02.</p> <p>W pozostałych domenach poddanych analizie ryzyko dotyczące pogorszenia się stanu zdrowia było niższe w grupie NIV w porównaniu do placebo, wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • domena GHS: HR=0,88 [95%CI: 0,55; 1,40], p=ns; • domena PF: HR=0,98 [95%CI: 0,61; 1,57], p=ns; • domena RF: HR=0,84 [95%CI: 0,56; 1,27], p=ns; • domena dotycząca zmęczenia: HR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,39], p=ns.

Tab 71. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji PD-L1 \geq 1% w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie niwolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo).

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie	Istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo występowały zdarzenia niepożądane łącznie (99% vs 95%): OR=4,18 [95%CI: 1,38; 12,63], p=0,01; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,006; NNH _{22,1 mies.} =28 [95%CI: 16; 100].
ZN stopnia \geq 3 łącznie	Zdarzenia niepożądane stopnia \geq 3 występowały z porównywalną częstością w obu grupach (43% vs 37%): OR=1,28 [95%CI: 0,95; 1,74], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (9% vs 2%): OR=4,89 [95%CI: 2,13; 11,23], p=0,0002; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,10], p<0,0001; NNH _{22,1 mies.} =14 [95%CI: 9;26].

Punkt końcowy	Wyniki
Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (7% vs 2%): OR=4,56 [95%CI: 1,85; 11,22], p=0,001; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p=0,0003; NNH _{22,1 mies.} =17 [95%CI: 11; 38].
ZN prowadzące do przerwania leczenia	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (13% vs 2%): OR=7,16 [95%CI: 3,18;16,12], p<0,00001; RD=0,11 [95%CI: 0,07; 0,15], p<0,00001; NNH _{22,1 mies.} =9 [95%CI: 6;14].
Zgony związane z leczeniem	Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów w grupie niwolumabu i placebo (1% vs 0): OR=7,00 [95%CI: 0,36; 136,02], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,003; 0,02], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
ZN związane z leczeniem	
ZN związane z leczeniem	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (78% vs 56%): OR=2,77 [95%CI: 1,99; 3,84], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,15; 0,29], p<0,00001; NNH _{22,1 mies.} = 4 [95%CI: 3; 6].
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV (19% vs 11%): OR=1,80 [95%CI: 1,17; 2,76], p=0,007; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,13], p=0,006; NNH _{22,1 mies.} =13 [95%CI: 7; 48], z czego: <ul style="list-style-type: none"> • biegunka występowała z istotnie statystycznie większą częstością w grupie NIV (17% vs 11%): OR= 1,65 [95%CI: 1,06; 2,55], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNH_{22,1 mies.} = 16 [95%CI: 9; 127].
ZN dotyczące wątroby	Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby występowały z porównywalną częstością w obu grupach (8% vs 5%): 1,75 [95%CI: 0,95; 3,25], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,00; 0,07], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
ZN dotyczące płuc	Zdarzenia niepożądane dotyczące płuc występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (5% vs 1%): 3,93 [95%CI: 1,45; 10,64], p=0,007; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,07], p=0,004; NNH _{22,1 mies.} = 25 [95%CI: 15; 76].
ZN dotyczące nerek	Zdarzenia niepożądane dotyczące nerek występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (7% vs 3%): 2,15 [95%CI: 1,06; 4,35], p=0,03; RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07], p=0,03; NNH _{22,1 mies.} = 27 [95%CI: 14; 270], z czego: <ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom kreatyniny występował z porównywalną częstością w obu grupach (6% vs 3%): OR=1,85 [95%CI: 0,87; 3,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na.
Skórne ZN	Skórne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (41% vs 18%): OR=3,17 [95%CI: 2,24; 4,49], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,29], p<0,00001; NNH _{22,1 mies.} = 4 [95%CI: 3; 6], w tym również poszczególne skórne zdarzenia niepożądane takie jak: <ul style="list-style-type: none"> • świąd (23% vs 12%): OR=2,31 [95%CI: 1,53; 3,49], p<0,0001; RD=0,12 [95%CI: 0,06; 0,17], p<0,0001; NNH_{22,1 mies.} = 8 [95%CI: 5; 16]; • wysypka (15% vs 6%): OR=3,08 [95%CI: 1,78; 5,32], p<0,0001; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,14], p<0,0001; NNH_{22,1 mies.} = 10 [95%CI: 7; 19]; • wysypka plamisto-grudkowa (5% vs 1%): OR=4,92 [95%CI: 1,66;14,62], p=0,004; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,001; NNH_{22,1 mies.} = 23 [95%CI: 14; 60].

Punkt końcowy	Wyniki
Endokrynologiczne ZN	<p>Endokrynologiczne zdarzenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo (19% vs 4%): OR=6,08 [95%CI: 3,29; 11,24], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,20], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 6 [95%CI: 5; 9], z czego również istotnie statystycznie częściej w grupie NIV występowały następujące poszczególne endokrynologiczne ZN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedoczynność tarczycy (10% vs 1%): 7,36 [95%CI: 2,84; 19,05], p<0,0001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 12 [95%CI: 8; 20]; • nadczynność tarczycy (9% vs 1%): OR=11,93 [95%CI: 3,62; 39,29], p<0,0001; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{22,1 mies.} = 11 [95%CI: 8; 18].
Pozostałe ZN	<p>Pozostałe, analizowane zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach :</p> <ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom lipazy (10% vs 6%): OR= 1,76 [95%CI: 0,99; 3,12], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,00004; 0,08], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na; • podwyższony poziom amylazy (9% vs 6%): OR=1,70 [95%CI: 0,96; 3,03] • astenia (7% vs 5%): OR=1,43 [95%CI: 0,75; 2,71], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], =ns; NNH_{22,1 mies.} =na; • nudności (7% vs 4%): OR=1,89 [95%CI: 0,95; 3,78], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,002; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na; • obniżony apetyt (6% vs 3%): OR=1,85 [95%CI: 0,87; 3,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na. • Z istotnie statystycznie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo występowało zmęczenie: OR=1,53 [95%CI: 1,00; 2,34], p<0,05; RD=0,05 [95%CI: 0,007; 0,11], p<0,05.
ZN stopnia ≥3 związane z leczeniem	
ZN stopnia ≥3 związane z leczeniem	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem występowały z istotnie większą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (18% vs 7%): OR=2,83 [95%CI: 1,73; 4,61], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,0001; NNH _{22,1 mies.} = 9 [95%CI: 6; 16].
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały z porównywalną częstością w obu grupach (2% vs 1%): OR=2,00 [95%CI: 0,50; 8,06], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
ZN dotyczące wątroby	Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby występowały z porównywalną częstością w obu grupach (2% vs 1%): 6,03 [95%CI: 0,72; 50,39], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,0005; 0,03], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
Skórna ZN	Skórne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIV w porównaniu do placebo w zakresie parametru bezwzględnego (2% vs 0): OR=13,11 [95%CI: 0,74; 233,66], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,03], p=ns; NNH _{22,1 mies.} = 4 [95%CI: 3; 6].
Pozostałe ZN	Z porównywalną częstością w obu grupach występowały następujące pozostałe zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom lipazy: OR=2,04 [95%CI: 0,90; 4,60], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,003; 0,05], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na; • podwyższony poziom amylazy: OR=2,64 [95%CI: 0,93; 7,48], p=ns; NNH_{22,1 mies.} =na.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Ciężkie ZN	Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (30% vs 30%): OR=0,97 [95%CI: 0,70; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.

Punkt końcowy	Wyniki
Zakażenia i zarażenia	<p>Zakażenia i zarażenia występowały z porównywalną częstością w grupie NIV i placebo (8% vs 11%): OR=0,64 [95%CI: 0,38; 1,07], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIV w porównaniu do placebo występowały infekcje dróg moczowych (3% vs 6%): OR=0,41 [95%CI: 0,18; 0,91], p=0,03; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,005], p=0,02; NNH_{22,1 mies.}=na.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały ze zbliżoną częstością w grupie NIV i placebo (5% vs 4%): OR=1,20 [95%CI: 0,59; 2,42], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (włączając cysty i polipy)	<p>Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (włączając cysty i polipy) występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo (4% vs 8%): OR=0,44 [95%CI: 0,22; 0,86], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,01; NNH_{22,1 mies.}=na, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie rzadziej w grupie NIV występowała również progresja nowotworu złośliwego (2% vs 5%): OR=0,40 [95%CI: 0,17; 0,94], p=0,03; RD= -0,03 [95%CI: -0,06; -0,003], p=0,03; NNH_{22,1 mies.}=na.
Ciężkie ZN stopnia ≥3	
Ciężkie ZN stopnia ≥3	Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 występowały z porównywalną częstością w grupie NIV i placebo (24% vs 23%): OR=1,05 [95%CI: 0,74; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
Zakażenia i zarażenia	<p>Zakażenia i zarażenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (6% vs 9%): OR=0,71 [95%CI: 0,40; 1,26], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu w porównaniu do placebo występowały infekcje dróg moczowych (2% vs 5%): OR=0,40 [95%CI: 0,16; 0,97], p=0,04; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; -0,002], p=0,04; NNH_{22,1 mies.}=na.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występowały z porównywalną częstością w obu grupach (4% vs 4%): OR=1,15 [95%CI: 0,54; 2,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym cysty i polipy)	<p>Nowotwór łagodny, nowotwór złośliwy i nieokreślony występował ze zbliżoną częstością w grupie niwolumabu i placebo (3% vs 5%): OR=0,56 [95%CI: 0,26; 1,20], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ze zbliżoną częstością w obu grupach występowała progresja nowotworu złośliwego (2% vs 4%): OR=0,52 [95%CI: 0,21; 1,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns; NNH_{22,1 mies.}=na.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia nerek i dróg moczowych występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (2% vs 3%): OR=0,65 [95%CI: 0,26; 1,62], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns; NNH _{22,1 mies.} =na.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa niwolumabu w analizowanej populacji chorych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa niwolumabu wykazanym w innych badaniach z przerzutowym rakiem urotelialnym bądź innymi nowotworami (Bajorin 2021).

12 Wnioski

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu przedstawiono na podstawie badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie analizowanej interwencji z placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu radykalnej resekcji. Na podstawie analizy dostępnych danych, m. in. wytycznych praktyki klinicznej, uznano, że odpowiednim komparatorem dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu jest placebo. Biorąc pod uwagę ograniczenie wnioskowanego wskazania względem wskazania rejestracyjnego (chorzy z PD-L1 $\geq 1\%$) w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych z badania CheckMate 274.

Na podstawie badania CheckMate 274, włączonego do niniejszej analizy, niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. Biorąc pod uwagę liczebność populacji całkowitej chorych włączonych do badania (709 chorych), jak również liczebność analizowanej subpopulacji chorych (282 chorych), oraz analizowane punkty końcowe (m. in. przeżycie wolne od choroby, przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym, przeżycie wolne od przerzutów odległych), randomizowane badanie kliniczne CheckMate 274 może być uznane za wiarygodne, dające możliwość wnioskowania o przewagach klinicznych jednej terapii nad drugą.

Najnowsze wyniki włączonego do niniejszej analizy badania (dla ponad 2-letniej obserwacji) wskazują na **istotnie statystycznie większą skuteczność niwolumabu** w monoterapii w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ **w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego**, tj. przeżycie wolne od choroby (DFS), **jak i wszystkich pozostałych punktów końcowych analizowanych w badaniu klinicznym**: przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS), czas do nawrotu choroby (TTR), przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS), kontrola choroby lokoregionalnej (LRC) i przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2).

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 wolne od choroby należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych punktów końcowych w badaniach klinicznych. Dane literaturowe, w tym wcześniejsze badania, pokazują, że przeżycie wolne od choroby po 2 lub 3 latach jest silnie skorelowane z przeżyciem całkowitym u chorych z rakiem urotelialnym naciekającym błonę mięśniową (Fajkovic 2013, Sonpavde 2011, Kim 2015, Rink 2012, Rink 2013). Najnowsze wyniki przedstawione na spotkaniu *European Society for Medical Oncology* w 2022 r. (Sternberg 2022) na podstawie 9 randomizowanych badań kontrolowanych wskazują na silną korelację przeżycia wolnego od choroby i przeżycia wolnego od przerzutów odległych z przeżyciem całkowitym na poziomie danych pacjenta (patrz: rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu, 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 jest zgodny z profilem bezpieczeństwa otrzymywanym w ramach innych badań** w populacji chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym oraz innymi nowotworami. Warto zaznaczyć, że raportowane zdarzenia niepożądane nie prowadzą do pogorszenia jakości życia pacjentów. W przypadku oceny jakości za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L zaobserwowano dodatkowo, że stosowanie niwolumabu związane jest z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem potwierdzonego pogorszenia się jakości życia**.

Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim. Jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach, w tym od stycznia 2021 w innej terapii adjuwantowej, tj. w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych (Obwieszczenie MZ), a co za tym idzie jego profil bezpieczeństwa jest dobrze znany. Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania CheckMate 274 oraz fakt, że niwolumab został zaakceptowany przez EMA stosunkowo niedawno (tj. 24 lutego 2022 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w aktualizacji wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2022 r. (PTOK/PTU 2022), która bazuje w głównej mierze na wytycznych europejskich z 2021 r. **Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych European Association of Urology z 2022 r. (EAU MIBC 2022, EAU UTUC 2022), oraz National Comprehensive Cancer Network z 2022 r. (NCCN 2022)**. Należy podkreślić, że ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w leczeniu uzupełniającym rak urotelialnego naciekającego błonę mięśniową w Polsce, **niwolumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, a wyniki badania klinicznego CheckMate 274 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej**.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową, w analizowanej populacji chorych, tj. u dorosłych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa**. Niwolumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (placebo). Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza immunoterapia adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej**. Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów** (IO 2022).

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 72. 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)		

13.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne 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 - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne 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 - nieznanne 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.

13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 73. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • 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).
<p>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?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>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.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>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?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>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.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

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

13.4 Spis badań włączonych

Tab. 74. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	CheckMate 274	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Bajorin D. F., et al., Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22): 2102-2114. Erratum in: N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):864.</p> <p>Tomita, Y., et al., Adjuvant nivolumab versus placebo following radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: a subgroup analysis of Japanese patients enrolled in the phase 3 CheckMate 274 trial. Jpn J Clin Oncol. 2022; hyac155.</p> <p>Witjes J. A., et al., Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. Eur Urol Oncol, 2022 Oct;5(5):553-563.</p> <p>European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab. EMA/155845/2022.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Bajorin, D. F., et al., First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). Journal of clinical oncology 39(6_suppl), 2021: 391-391.</p> <p>Bajorin D., et al., A Phase III, randomized, double-blind, multicenter study of adjuvant nivolumab vs placebo in patients (pts) with high-risk invasive urothelial carcinoma (UC; CheckMate 274). Annals of Oncology. Abstracts genitourinary tumours, non-prostate. 2017, Vol 28, Supplement 5, V327.</p> <p>Chitikela, S., et al., Adjuvant nivolumab in muscle-invasive urothelial carcinoma." New England journal of medicine, 2021, 385(10): 956-957.</p> <p>Galsky, M. D., et al. Analysis of disease-free survival in CheckMate 274 by PD-L1 combined positive score and tumor proportion score. Journal of clinical oncology, 2022, 40(6_suppl): 491-491.</p> <p>Galsky, M., et al., PD10-01 Disease-free survival with longer follow-up from the CheckMate 274 trial od adjuvant nivolumab for patients after surgery for high-risk muscle invasive urothelial carcinoma. Journal of urology, 2022, 207 (Supplement 5): e183.</p> <p>Gschwend, J. E., et al., Health-related quality of life with adjuvant nivolumab vs. placebo after radical resection for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: Results from the phase 3 checkmate 274 trial. European urology, 2021, 79: S1139-S1140.</p> <p>Necchi, A., et al., 1737MO Tumor and immune features associated with disease-free survival with adjuvant nivolumab in the phase III CheckMate 274 trial. Annals of Oncology, 2022, 33: S1331.</p> <p>Witjes, A. A., et al., Results for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) in the CheckMate 274 trial. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(16).</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer [ID2694]. Single Technology Appraisal. Committee Papers. 2022.
2	Mo 2022	Mo, D. C., et al., Efficacy and safety of adjuvant therapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 2022, 24(6).
3	Monteiro 2022	Monteiro F. S. M., et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) as Adjuvant Treatment for Localized High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (MIUC). <i>Clin Genitourin Cancer</i> . 2022 Apr 25;S1558-7673(22)00085-4.

13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 75. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne		
1	Funt S. A., et al., Systemic, perioperative management of muscle-invasive bladder cancer and future horizons. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> . 2017 Apr;14(4):221-234. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.188. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27874062; PMCID: PMC6054138.	Brak analizowanej interwencji.
2	Krebs, M., et al., Adjuvant Treatment of Residual Disease Following Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. <i>Bladder Cancer</i> , 2020, 6: 525-535.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
3	Laukhtina E., et al., Chemotherapy is superior to checkpoint inhibitors after radical surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis of oncologic and toxicity outcomes. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> , 2022; 169:103570.	Brak analizowanej interwencji.
4	Leow J.J., et al., Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. <i>Eur Urol</i> . 2021 May;79(5):635-654.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
5	Pignot G., et al., Effect of Immunotherapy on Local Treatment of Genitourinary Malignancies. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2019 Jul;2(4):355-364.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
6	Rizzo, A., et al., Adjuvant PD-1 and PD-L1 Inhibitors and Relapse-Free Survival in Cancer Patients: The MOUSEION-04 Study. <i>Cancers</i> , 2022, 14(17).	Brak wyników z subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$.

13.6 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 76. Krytyczna ocena badania CheckMate 274.

CheckMate 274					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje*	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III	ośrodki w 156 miastach z 29 krajów Północnej i Południowej Ameryki, Azji i Australii	data odcięcia 27 sierpnia 2020 r.: 22,1 mies. w grupie NIV, 18,7 mies. w grupie placebo; 25,5 mies. w grupie NIV, 22,4 mies. w grupie PLA.	<ul style="list-style-type: none"> NIV, N=353 Placebo, N=356* 	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> DFS u chorych z ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$ wybarwionych komórek nowotworowych) drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> OS; NUTRFS; DSS; dodatkowe punkty końcowe oceniane u chorych z ekspresją PD-L1 ($\geq 1\%$ wybarwionych komórek nowotworowych): <ul style="list-style-type: none"> ogólny profil bezpieczeństwa i tolerancja nivolumabu i placebo; DMFS; TTR; LRDFS; LRC; PFS2; dodatkowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena potencjalnych biomarkerów związanych z efektywnością kliniczną (DFS i OS) i/lub częstością występowania zdarzeń niepożądanych powodowanych przez nivolumab; ocena wpływu naturalnej zmienności genetycznej (wpływu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w wybranych genach, w tym między innymi: PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA4 na efektywność kliniczną i częstość występowania zdarzeń niepożądanych); charakterystyka farmakokinetyki nivolumabu oraz ocena związku pomiędzy ekspozycją a odpowiedzią; charakterystyka immunogenności nivolumabu; ocena HRQoL za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30; ocena ogólnego stanu zdrowia chorego za pomocą kwestionariusza EuroQoL EQ-5D-3L. 	AOTMIT: IIA Jadad: wysoka jakość (5 pkt.); Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego (wyjątek: brak informacji dotyczącej zaślepienia oceny efektów).
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Podpisanie świadomej zgody: 				<ul style="list-style-type: none"> Wyjątki dotyczące choroby: 	

CheckMate 274	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Chory musi podpisać zgodę zatwierdzoną przez instytucjonalną Komisję Rewizyjną/niezależną Komisję Etyczną oraz zgodną z odpowiednimi wytycznymi. Wspomnianą zgodę należy uzyskać przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią opieki standardowej. ○ Uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych, biopsji guza oraz innych wymagań dotyczących udziału w badaniu. ● Populacja docelowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wszyscy pacjenci muszą być w stanie po radykalnej resekcji chirurgicznej (inwazyjny rak urotelialny), wykonanej w ciągu 120 dni przed randomizacją. Chorzy z CIS w marginesach chirurgicznych nie kwalifikują się do uczestnictwa w badaniu. ○ Wszyscy pacjenci muszą mieć raka urotelialnego (wywodzącego się z pęcherza moczowego, moczowodu lub miedniczki nerkowej), potwierdzonego badaniem histopatologicznym, charakteryzującego się wysokim ryzykiem nawrotu w ocenie patologa, zgodnie z jednym z dwóch poniższych scenariuszy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby, które nie otrzymywały chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pN+ i nie kwalifikują się lub odrzucają uzupełniającą chemioterapię cisplatiną; <ul style="list-style-type: none"> ● Chorzy nie kwalifikujący się do terapii uzupełniającej cisplatiną z powodu któregośkolwiek z wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ klirens kreatyniny (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a): <60 ml/min; ○ audiometryczny ubytek słuchu stopnia 2. lub wyższego zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych (CTCAE wersja 4); ○ neuropatia obwodowa stopnia 2. według CTCAE wersja 4; ○ stopień sprawności 2 według ECOG PS; ○ niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA; ● Chorzy, którzy kwalifikują się do terapii cisplatiną mogą być uczestnikami niniejszego badania o ile odmówią przyjęcia dostępnej dla nich chemioterapii uzupełniającej; odmowa musi być dokładnie udokumentowana przez badacza; ▪ Chorzy którzy otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie: ypT2-pT4a lub ypN+. ○ W badaniu histopatologicznym dominuje utkanie raka urotelialnego. Akceptowalne są ogniska o różnej histologii. ○ Wszyscy pacjenci muszą mieć status „wolny od choroby”, zdefiniowany jako brak klinicznych lub radiograficznych dowodów świadczących o nawrocie choroby, udokumentowanych pełnym badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Pacjenci z podejrzanymi węzłami chłonnyymi (o rozmiarach mniejszych niż 15 mm wzdłuż osi krótkiej), których badacz nie uznał za chorobę nowotworową, mogą zostać zakwalifikowani do udziału w badaniu, o ile zostaną zatwierdzeni przez badacza BMS. Wszystkie podejrzone zmiany zidentyfikowane podczas wykonywania przesiewowych procedur radiologicznych powinny być omówione z lekarzem BMS przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ częściowa cystektomia w przypadku guza pierwotnego pęcherza moczowego lub częściowa nefrektomia w przypadku guza pierwotnego miedniczki nerkowej. ○ Systemowa terapia uzupełniająca lub radioterapia raka urotelialnego lub raka prostaty po radykalnej resekcji chirurgicznej raka urotelialnego. ● Wcześniejsze bądź aktualne występowanie wybranych schorzeń/warunków: <ul style="list-style-type: none"> ○ wszelkie poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu, przyjmowaniem badanego leku, bądź osłabiają zdolność pacjenta do przyjmowania terapii zgodnie z protokołem lub zaburzają interpretację wyników badania. ○ Wcześniejsze występowanie nowotworu w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem nowotworów uleczalnych miejscowo, które najprawdopodobniej zostały wyleczone tj. podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, rak prostaty przy nieoznaczalnym poziomie PSA lub rak <i>in situ</i> prostaty, szyjki macicy lub piersi. Pacjentów z historią niedawnych przerzutów raka urotelialnego należy wykluczyć z uczestnictwa w badaniu. ○ Osoby ze stanem wymagającym leczenia ogólnoustrojowego za pomocą kortykosteroidów (> 10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę) lub innych leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania badanego leku. Stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych i leczenie zastępcze hormonami kory nadnerczy w dawkach >10 mg ekwiwalentów prednizonu na dobę jest dozwolone w przypadku nieobecności aktywnej choroby autoimmunologicznej. ○ Osoby, u których w wywiadzie stwierdzono toksyczność zagrażającą życiu i związaną z

CheckMate 274	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania obrazowe muszą obejmować CT klatki piersiowej oraz CT lub MRI jamy brzusznej, miednicy oraz wszystkich innych znanych miejsc, w których dokonano resekcji choroby w tym cystoskopii górnym dróg moczowych (u chorych którzy mają pęcherz moczowy). Obrazowanie mózgu (MRI z wyjątkiem przypadków w którzy jest przeciwwskazany, wtedy dopuszczalne jest wykonanie CT) musi być przeprowadzone w ciągu 28 dni przed randomizacją u pacjentów z podejrzeniem lub historią przerzutów do mózgu/opon mózgowo-rdzeniowych. ▪ Osoby, u których stwierdzono występowanie raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka, nienaciekającego błony mięśniowej⁸ w czasie badania przesiewowego, nie kwalifikują się do uczestnictwa w badaniu. Pacjenci ze zmianami brodawkowymi niskiego ryzyka⁹ mogą uczestniczyć w badaniu jeśli stwierdzono u nich przeżycie wolne od choroby w cystoskopii. Osoby z NMIBC średniego ryzyka¹⁰ mogą zostać włączeni do badania, pod warunkiem, że nie jest u nich wymagane zastosowanie chemioterapii dopęcherzowej lub BCG. Przesiewowa cystoskopia może zostać przeprowadzona w ciągu 60 dni od randomizacji i zaleca się jej wykonanie przed innym obrazowaniem. Wszelkie podejrzenie zmiany widoczne w cystoskopii powinny zostać poddane biopsji w celu wykluczenia możliwości wystąpienia zmian wysokiego ryzyka. <ul style="list-style-type: none"> ○ W celu przeprowadzenia analizy biomarkerów należy wykonać wstępną diagnostykę dotyczącą inwazyjności raka na podstawie tkanki ostatnio wyciętego fragmentu tkanki nowotworowej (preferowane) lub wykonania przezcewkowej resekcji, z której tkanka da podstawę do diagnozy raka naciekającego warstwę mięśniową. Następnie chory, aby zostać poddany randomizacji, musi zostać zaklasyfikowany na podstawie poziomu PD-L1 (≥1%, <1%, pośredni) przez laboratorium centralne. Jeśli analizie zostanie poddana niewystarczająca ilość tkanki guza, wymagane jest pozyskanie dodatkowej ilości tkanki pochodzącej z ostatniej resekcji (preferowane) lub przeprowadzenie resekcji przezcewkowej, dającej podstawę do diagnozy raka naciekającego warstwę mięśniową. ○ Szacowana długość życia ≥6 miesięcy. ○ Status sprawności 0 lub 1 zgodnie z ECOG. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wcześniejszy zabieg, który wymagał znieczulenia ogólnego został przeprowadzony co najmniej 4 tygodnie przed podaniem badanego leku. Operacja wymagająca znieczulenia miejscowego/ zewnątrzoponowego została przeprowadzona co najmniej 72 godziny przed podaniem badanego leku. TURBT należy przeprowadzić nie później niż 14 dni przed randomizacją. ○ Odpowiednia ocena hematologiczna, funkcjonowanie nerek i wątroby (przy użyciu CTCAE v4; pomiar wszystkich wymaganych parametrów laboratoryjnych zostanie przeprowadzony /powinien być uzyskany 14 dni przed randomizacją): 	<p>wcześniejszą immunoterapią (np. leczeniem anti-CTLA-4 lub anti-PD-1/PD-L1 lub jakimikolwiek specyficznymi przeciwciałami ukierunkowanymi na kostymulację komórek T lub szlaki immunologicznego punktu kontrolnego) z wyjątkiem tych, które prawdopodobnie nie wystąpią ponownie przy zastosowaniu standardowych środków zaradczych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nasilenie wszystkich działań toksycznych, przypisywanych wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem neuropatii, utraty słuchu, łysienia i zmęczenia) nie mogło być większe niż stopień 1. w skali NCI CTCAE v4 przed podaniem badanego leku. Chorzy, u których w dalszej perspektywie nie oczekuje się ustąpienia działań toksycznych przypisywanych wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej tj. neuropatia po terapii opartej na platynie, mogą zostać włączeni do niniejszego badania. ○ Leczenie dowolną chemioterapią, radioterapią, lekami biologicznymi dedykowanymi rakowi, terapią dopęcherzową lub terapią eksperymentalną w ciągu 28 dni od pierwszego podania badanego leku. ○ Osoby, które otrzymały żywą/atenuowaną szczepionkę w ciągu 30 dni od randomizacji (np. ospa wietrzna, żółta febra, rotavirus, polio, odra, świnka, różyczka). ○ Leczenie preparatami pochodzenia roślinnego (np. suplementami ziołowymi lub tradycyjnymi chińskimi specyfikami) przeznaczone do ogólnego wsparcia zdrowia lub leczenia badanej

⁸ NMIBC wysokiego ryzyka zdefiniowano jako dowolną zmianę T1, zawierającą raka *in situ* występującego samodzielnie lub jednocześnie z chorobą brodawkowatą (np. CIS ze zmianami Ta/T1), oraz dowolny poziom Ta wysokiego stopnia (ang. *Ta high-grade*, TaHG - zgodnie z oceną WHO /ISUP 2004) lub TaG3 (zgodnie z klasyfikacją WHO 1973).

⁹ NMIBC niskiego ryzyka definiuje się jako zmiany o niskim stopniu złośliwości lub nowotwory brodawkowate nabłonka dróg moczowych o niskim potencjale złośliwości (wg WHO /ISUP 2004) lub zmiany TaG1 (wg klasyfikacji WHO 1973) o średnicy mniejszej niż 3 cm.

¹⁰ NMIBC średniego ryzyka definiuje się jako zmiany niespełniające kryteriów NMIBC wysokiego lub niskiego ryzyka.

CheckMate 274	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ WBC ≥ 2000 /μl; ▪ neutrofile ≥ 1500 /μl; ▪ płytki krwi $\geq 100 \times 10^3$ /μl; ▪ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl; ▪ kreatynina w surowicy $\leq 1,5$ ULN lub CrCl ≥ 30 ml/min (na podstawie wzoru Cockroft'a-Gault'a): Kobiety: $CrCl = \frac{(140 - \text{wiek/lata}) \times \frac{\text{masa}}{\text{kg}} \times 0,85}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu /mg/dl}}$ Mężczyźni: $CrCl = \frac{(140 - \text{wiek/lata}) \times \frac{\text{masa}}{\text{kg}} \times 1,00}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu /mg/dl}}$ ▪ AST $\leq 3 \times$ ULN; ▪ ALT $\leq 3 \times$ ULN; ▪ bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ ULN (z wyjątkiem pacjentów z syndromem Gilberta, u których dopuszczalne jest całkowite stężenie bilirubiny $< 3,0$ mg/dl). ○ Ponowna rejestracja: niniejsze badanie dopuszcza możliwość ponownej rejestracji pacjentów, którzy przerwali badanie na etapie poprzedzającym randomizację. W przypadku ponownego zgłoszenia się chorego do udziału w badaniu konieczne jest ponowne podpisanie zgody. Choremu zostanie przydzielony nowy numer identyfikacyjny przez IVRS w momencie ponownej rejestracji. • Wiek i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18. lat. ○ WOCBP z negatywnym testem ciążowym (na podstawie wyniku z osocza lub moczu) wykonanym w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku- minimalna czułość testu 25 IU/l lub równoważna ilość β-HCG. ○ Kobiety niekarmiące piersią. ○ WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia, aż do upływu 5 miesięcy od ukończenia leczenia. ○ Mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia badanym lekiem plus 7 miesięcy od zakończenia leczenia. ○ Mężczyźni azoospermiczni i WOCBP, którzy stale nie są aktywni seksualnie są zwolnieni z przestrzegania wymogów dotyczących antykoncepcji. Niezależnie od tego WOCBP muszą przejść testy ciążowe jak opisano w odpowiednich podpunktach. 	<p>choroby w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją/leczeniem (szczegółową listę zabronionych terapii przedstawiono w protokole dotyczącym badania CheckMate 274).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki testów i badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dodatni wynik testu na HBsAg albo na obecność przeciwciał anty-HCV lub RNA HCV, wskazujące na ostrą lub przewlekłą infekcję przed randomizacją. ○ Dodatni test na HIV lub AIDS w wywiadzie. • Alergie i niepożądane reakcje na leki: <ul style="list-style-type: none"> ○ Uczulenie na składniki badanego leku w wywiadzie. ○ Ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakiekolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie. • Płeć i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> ○ WOCBP w ciąży lub karmiące piersią. ○ Kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego w momencie przypisywania leczenia bądź przed podaniem badanej terapii. • Inne kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Więźniowie lub osoby przetrzymywane wbrew woli. ○ Pacjenci przymusowo przetrzymywani w celu leczenia psychiatrycznego lub choroby fizycznej (np. choroby zakaźnej). • Warunki psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, które potencjalnie utrudniają postępowanie zgodnie z protokołem badania i harmonogramem obserwacji. Wspomniane warunki powinny zostać omówione z pacjentem przed zakwalifikowaniem do udziału w badaniu.
Komentarz:	
<p>β-HCG - podjednostka B ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>); AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i>); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>); BCG - szczepionka zawierająca prątki <i>Bacillus</i></p>	

CheckMate 274

Calmette-Guerin, stosowana w immunoterapii (dopęcherzowa); BMS - Bristol-Myers Squibb; CIS - rak *in situ* (ang. *carcinoma in situ*); CrCl - klirens kreatyniny (ang. *creatinine clearance*); CT - tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); CTCAE powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); HBsAg - test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *Interactive Voice Response System*); MIBC - rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. *muscle-invasive bladder cancer*); MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); NMIBC - rak pęcherza moczowego naciekający błonę błoniastą (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC); NYHA - ang. *New York Heart Association*; ECOG PS - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); RNA - kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*); TURBT - przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. *Transurethral Resection of Bladder Tumor*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); WBC - leukocyty (ang. *white blood cells*); WOCBP - kobiety w wieku rozrodczym (ang. *women of childbearing potential*); * Chorzy, którzy przyjmowali neoadjuwantową terapię opartą na cisplatynie: pT2-pTa lub pT0/x-pT4a/N+; chorzy którzy nie przyjmowali neoadjuwantowej terapii opartej na cisplatynie: pT3-pT4a lub pT0/x-pT4a/N+ i chorzy, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie z powodu przeciwwskazań bądź odmowy;

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 77. 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,	13.3	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

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- 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,	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?	5, 6	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego 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 na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).	15
Rys. 2. Zgony na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów (GCO 2020).	16
Rys. 3. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).	16
Rys. 4. Standaryzowana względem wieku umieralność na raka pęcherza w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).	17
Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka pęcherza moczowego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).	17
Rys. 6. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	21
Rys. 7. Struktura zachorowań (po lewo) i zgonów (po prawo) na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2019 roku (Didkowska 2019).	22
Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla nivolumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).	37
Rys. 9. Schemat badania CheckMate 274.	38
Rys. 10. Chorzy którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274 (OR).	57
Rys. 11. Chorzy którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274 (RD).	58
Rys. 12. DFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).	62
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie NIV oraz 22,4 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (OR).	63
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla mediany czasu obserwacji 25,5 mies. w grupie NIV oraz 22,4 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (RD).	64
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (OR).	64
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo. Przeżycie wolne od choroby (RD).	64
Rys. 17. NUTRFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).	66
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (OR).	67
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie	

NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (RD).	67
Rys. 20. DMFS w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja ITT - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo).	68
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od przerzutów odległych (OR)....	69
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Przeżycie wolne od przerzutów odległych (RD). ...	69
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (OR).	70
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Populacja PD-L1 \geq 1% - wyniki dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie NIV oraz 18,7 mies. w grupie placebo). Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (RD).	71
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon) (OR).	72
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek chorych z chorobą lokoregionalną (nawrót lub zgon) (RD).	72
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek nawrotów lokoregionalnych (OR).	73
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek nawrotów lokoregionalnych (RD).	73
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (OR).	74
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (RD).	75
Rys. 31. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% - domena GHS.	77
Rys. 32. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% - domena PF. .	77
Rys. 33. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% - domena RF. .	78
Rys. 34. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% - domena dotycząca zmęczenia.	78
Rys. 35. Czas do pogorszenia się HRQoL u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% - VAS.	79
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).	83
Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	83
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia \geq 3 łącznie (OR).	83
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia \geq 3 łącznie (RD).	84

Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).....	84
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).	84
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).	85
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).	85
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (OR).	86
Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (RD).	86
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc (OR).....	87
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc (RD).	87
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek (OR).	88
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek (RD).	88
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (OR).	89
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (RD).	90
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane (OR).	91
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane (RD).	91
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (OR).	93
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD).	94
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR).	95
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD).	95
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).	96
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).	96
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (OR).....	96
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby (RD).	97

Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (OR).	97
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane (RD).	97
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (OR)....	98
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane (RD)....	99
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	99
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	99
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia (OR).....	100
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia (RD).....	101
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).....	101
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).....	102
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (OR).....	103
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (RD).....	103
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (OR).....	104
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (RD).....	104
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia (OR).....	105
Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia (RD).....	105
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR).....	106
Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (RD).....	106
Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (OR).....	107
Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (RD).....	107
Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych (OR).....	108
Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych (RD).....	108

Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).....	108
Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).	109
Rys. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (OR).	109
Rys. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (RD).....	109
Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	110
Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	110
Rys. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem (OR).....	111
Rys. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem (RD).....	111

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Wskaźniki zachorowalności na raka pęcherza moczowego w podziale na płeć i pochodzenie etniczne (NIH).....	17
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN Raporty).	19
Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w populacji kobiet (KRN Raporty).	20
Tab. 5. Zachorowania i zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce w latach 1999-2019 (KRN Raporty).....	21
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 04.11.2022 r.	27
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 04.11.2022 r.	27
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 04.11.2022 r.	28
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 04.11.2022 r.	29
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.....	34
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	43
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	43
Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	44
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).....	44
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	45
Tab. 16. Charakterystyka pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 274.	50
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych w badaniu CheckMate 274 włączonym do analizy.	53
Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 274 cz.1.	56
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu CheckMate 274 cz.2.	56
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 274.	57
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 11.10.2022 r.	58
Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 11.10.2022 r.	59
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 274 w populacji PD-L1 $\geq 1\%$. 60	

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od choroby.....	62
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od choroby (DFS).	63
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym.....	65
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od nawrotu poza układem moczowym (NUTRFS).	66
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od przerzutów odległych.	68
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS).....	69
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Czas do nawrotu choroby.....	70
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Odsetek nawrotów do 6. miesiąca (RD).	70
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej.	71
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od choroby lokoregionalnej (LRDFS).....	72
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Kontrola choroby lokoregionalnej.	73
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Kontrola choroby lokoregionalnej (LRC).	73
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby.	74
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo - wyniki dla populacji PD-L1 \geq 1%. Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2).	74
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo. Jakość życia w populacji PD-L1 \geq 1%.....	76
Tab. 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274 dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie nivolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo).	81
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	82
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia \geq 3 łącznie.	83
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	84
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	85
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby.	86

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące płuc.	86
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ZN dotyczące nerek.	87
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane.	89
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Endokrynologiczne zdarzenia niepożądane.	90
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	92
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.	95
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	95
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. ZN dotyczące wątroby.	96
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Skórne zdarzenia niepożądane.	97
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem. Pozostałe zdarzenia niepożądane.	98
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	99
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zakażenia i zarażenia.	100
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	101
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane. Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony.	102
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	103
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zakażenia i zarażenia.	104
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	105
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony.	106
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . Zaburzenia nerek i dróg moczowych.	107
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	108
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.	109
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	110

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 274: NIV vs Placebo. Zgony związane z leczeniem.....	111
Tab. 68. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	113
Tab. 69. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.	115
Tab. 70. Wyniki analizy skuteczności w populacji PD-L1 \geq 1% w badaniu CheckMate 274: NIV vs PLA.....	122
Tab 71. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji PD-L1 \geq 1% w badaniu CheckMate 274: NIV vs placebo dla daty odcięcia 27 sierpnia 2020 r. (mediana czasu obserwacji 22,1 mies. w grupie nivolumabu oraz 18,7 mies. w grupie placebo).....	125
Tab. 72. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).....	131
Tab. 73. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	133
Tab. 74. Spis badań włączonych do przeglądu.....	138
Tab. 75. Spis badań wykluczonych.	139
Tab. 76. Krytyczna ocena badania CheckMate 274.....	140
Tab. 77. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	145

Bibliografia

- Almás 2021** Almás, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420812/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 05.06.2022 r.].
- Babjuk 2022** Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Bellmunt 2021** Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:525-37.
- CEAR** The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- 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 2019** Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 15.07.2022 r.]
- Drewa 2018** T. Drewa, K. Juszczak. *Urologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.
- EAU MIBC 2022** Witjes J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EAU UTUC 2022** Rouprêt M., et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2022. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 28.10.2022 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 07.12.2022 r.]
- Fajkovic 2013** Fajkovic H, Cha EK, Xylinas E, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2013;31:5-11.
- 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 2017 a** 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. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 20.07.2022 r.]
- FDA 2018a** 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 2021 a** 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 2021 b** 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>
- GCO 2020** Global Cancer Observatory (GCO). Bladder 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> [dostęp: 15.07.2022 r.]
- GLOBOCAN 2020** Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/> [dostęp: 14.07.2022 r.]
- Green 2013** Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*, 2013. 189: 1214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023150/> [dostęp: 13.07.2022 r.]

Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Compare. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp: 26.07.2022 r.]
IO 2022	Immuno-onkologia.pl Komisja Europejska: immunoterapia w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego. https://immuno-onkologia.pl/rak-urotelialny-immunoterapia-adiuwanotwa/ [dostęp: 03.11.2022 r.]
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.
Kim 2015	Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Disease-free survival at 2 and 3 years is a significant early surrogate marker predicting the 5-year overall survival in patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: external evaluation and validation in a cohort of Korean patients. <i>Front Oncol</i> 2015;5:246.
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.]
Motzer 2015	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;373:1803-13.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 - May 20,2022.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2022 - May 20,2022.
NIH	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp 15.07.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r [dostęp: 03.11.2022 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.06.2022 r.]
Opdivo EMA	European Medicines Agency. Opdivo® (nivolumab). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo [dostęp: 03.11.2022 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.]
- Pradère 2017** Pradère B, Thibault C, Vetterlein MW, et al. Peri-operative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: status quo in 2017. *Transl Androl Urol* 2017;6: 1049-59.
- Rink 2012** Rink M, Sjoberg D, Comploj E, et al. Risk of cancer-specific mortality following recurrence after radical nephroureterectomy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4337-44.
- Rink 2013** Rink M, Lee DJ, Kent M, et al. Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy. *BJU Int* 2013;111:E30-E36.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Shariat 2006** Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414-22.
- Shariat 2011** Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886219/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Sharma 2016** Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1590-8.
- 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. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
- 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. *J Urol*, 2017. 197: 1208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887951/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Sonpavde 2011** Sonpavde G, Khan MM, Lerner SP, et al. Disease-free survival at 2 or 3 years correlates with 5-year overall survival of patients undergoing radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185:456-61.
- Soria 2017** Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 2017. 35: 379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604375/> [dostęp: 13.07.2022 r.]
- Stein 2001** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19: 666-75.
- Sternberg 2022** Sternberg C, et al., 1746P Disease-free survival and distant metastasis-free survival as surrogates for overall survival (OS) in adjuvant treatment of muscle-invasive bladder cancer. Presented at the ESMO Congress, 9-13 September 2022, Paris.