

**Niwolumab (Opdivo®)
w leczeniu miejscowo zaawansowanego
lub przerzutowego
niedrobnokomórkowego raka płuca
o typie płaskonabłonkowym**

Analiza kliniczna



Warszawa
listopad 2015

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Konflikt interesów:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Tel.: +48 22 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Cytowanie:

[Redacted]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (NIVO, Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia) w porównaniu do docetakselu (DOC).

Wybór komparatora podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów i aktualnym statusem finansowania dla zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków z datą odcięcia 28 września 2015 r. (data aktualizacji: 17 listopada 2015 r.). Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. W celu uzupełnienia wyników z badań randomizowanych o najbardziej aktualne dodatkowe dane kliniczne poszukiwano abstraktów zgłoszonych w ramach wybranych konferencji naukowych. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie niwolumabu oraz docetakselu w analizowanej populacji chorych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (CheckMate 017) przeprowadzono porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Do podstawowej analizy skuteczności włączono 272 chorych, z czego 135 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 137 – DOC. Do podstawowej analizy bezpieczeństwa włączono 260 chorych, z czego 131 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 129 – DOC.

Uzupełniająco do analizy włączono dodatkowo 2 badania bez grupy kontrolnej (CheckMate 063 i CheckMate 003), w których chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) przyjmowali niwolumab. Skuteczność w badaniu CheckMate 063 oceniano w populacji 117 chorych, natomiast w badaniu CheckMate 003 - w grupie 18 chorych (brano pod uwagę jedynie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym przyjmujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Bezpieczeństwo w badaniu CheckMate 063 oceniano w populacji 117 chorych przyjmujących niwolumab. W badaniu CheckMate 003 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa w analizowanej populacji chorych.

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki badania CheckMate 017 - analiza okresowa, minimalny okres obserwacji - 11 mies.:

- **stosowanie NIVO powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z DOC o 41%** (HR=0,59 [p<0,001]);
 - wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (9,2 mies. vs 6,0 mies.);
 - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**42% vs 24%**; RR=4,82 [p=0,002], RD=0,33 [p=0,01], NNT_{1rok}= 6);
- **stosowanie NIVO powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z DOC o 38%** (HR=0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], p<0,001);
 - wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (3,5 mies. vs 2,8 mies.);
 - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (**21% vs 6%**; RR=3,68 [p=0,0006], RD=0,16 [p=0,0001], NNT_{1rok}= 7);
- odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC i wynosił odpowiednio **20% i 9%** (RR=2,28 [p=0,01], RD=0,11 [p=0,008], NNT_{11 mies.}= 9);
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (RR=2,20 [p=0,02], RD=0,11 [p=0,01], NNT_{11 mies.}= 10);
- wyniki ocen dotyczących jakości życia ocenianej w skali VAS zebranych w czasie trwania leczenia przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Gall 2015 wskazują na poprawę HRQoL w grupie NIVO oraz pogorszenie HRQoL w grupie DOC - różnica istotna statystycznie na korzyść NIVO (6,7 [p<0,05] vs -5,5 [p=ns]; p<0,05); analiza jakościowa dotycząca HRQoL wykazała, że indeksy EQ-VAS oraz EQ-5D w grupie NIVO nie zmieniały się lub były istotnie statystycznie wyższe względem wartości początkowych (różnice istotne statystycznie odpowiednio w tygodniach: 12, 20-36 i 48 oraz 16-30 i 42-54; różnice wyższe od minimalnej istotnej różnicy odpowiednio w tygodniach: 24-36 i 48 oraz 42-54) wskazując na co najmniej stabilizację jakości życia chorych leczonych NIVO.
- na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia (przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby) w subpopulacjach podzielonych ze względu na ekspresję liganda PD-L1 ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$; $\geq 5\%$ lub $< 5\%$; $\geq 10\%$ lub $< 10\%$) stwierdzono, że skuteczność leczenia była wysoka niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i w każdej z subpopulacji utrzymywała się na poziomie bliskim populacji ogólnej.

Dodatkowe dowody:

- wyniki badań prowadzonych bez grupy kontrolnej – CheckMate 063 (N=140; minimalny okres obserwacji: 11 miesięcy) oraz CheckMate 003 (N=18; mediana czasu obserwacji: 39 miesięcy) dotyczące przeżycia całkowitego, odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz przeżycia bez progresji choroby utrzymywały się na podobnym poziomie co w grupie leczonych NIVO, w badaniu CheckMate 017 – patrz tabela poniżej;

Tab. 1 Skuteczność niwolumabu w badaniach włączonych do analizy (wybrane wyniki).

	CheckMate 017	CheckMate 063	CheckMate 003
odsetek przeżycia całkowitego w 1 roku, % [95% CI]	42% [34; 50]	41% [31,6; 49,7]	49% [23, 71]
odsetek obiektywnych odpowiedzi, % [95% CI]	20%	15% [8,7; 22,2]	22% [6,4; 47,6]
przeżycie bez progresji choroby w 1 roku badania, % [95% CI]	21% [14; 28]	20% [18,0; 34,6]	30% [10; 53]

BEZPIECZEŃSTWO:

Wyniki badania CheckMate 017 - analiza okresowa, minimalny okres obserwacji - 11 mies.:

- w grupie niwolumabu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z leczeniem, natomiast w grupie docetakselu wystąpiły 3 zgony związane z leczeniem, z następujących przyczyn: śródmiąższowa choroba płuc, krwotok płucny i posocznica;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem dowolnego stopnia stopnia i 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (odpowiednio: 86% vs 58% pacjentów, RR=0,67 [p<0,00001], RD=-0,28 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=4; 55% vs 7% pacjentów, RR=0,12 [p=0,0004], RD=-0,48 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=3);**

-
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia i 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (odpowiednio: 24% vs 7% pacjentów, RR=0,29 [p=0,0005], RD=-0,17 [p<0,0001], NNT_{11 mies.}=6; 19% vs 2% pacjentów, RR=0,12 [p=0,0004], RD=-0,17 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=6);
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (10% vs 3% pacjentów, RR=0,30 [p=0,003], RD=-0,07 [p=0,02], NNT_{11 mies.}=15);
 - hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów:
 - niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby neutrofilów występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
 - spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów, tylko u 1 pacjenta w grupie NIVO wystąpiło zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia – leukopenia;
 - neutropenia i gorączka neutropeniczna 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
 - niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów:
 - zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni, neuropatia obwodowa oraz łysienie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
 - niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów 3-4 stopnia:
 - zmęczenie 3-4 stopnia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO ;
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO oraz DOC w odniesieniu do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u co najmniej 5% pacjentów oraz tych samych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia.

[REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

Dodatkowe dowody:

- odsetki pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów w badaniu CheckMate 063 były wyższe niż w badaniu CheckMate 017 (łącznie każdego stopnia: 74% vs 58% i 3-4 stopnia: 17% vs 7%); największą różnicę obserwowano w zakresie zmęczenia (33% pacjentów w badaniu CheckMate 063 vs 16% pacjentów w badaniu CheckMate 017);

Wnioski

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (3 punkty w skali Jadad) przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu oraz docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii.

Stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 41% oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu o 38% po 1 roku obserwacji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym częściowej odpowiedzi na leczenie występował ponad dwukrotnie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Na korzyść niwolumabu wskazują również wyniki dotyczące oceny jakości życia (HRQoL oceniane w kwestionariuszu EQ-5D oraz EQ-VAS) i objawów choroby (LCSS). Oceny te u pacjentów z grupy niwolumabu ulegały z czasem poprawie lub pozostawały na podobnym poziomie, natomiast w grupie docetakselu nie zmieniały się lub ulegały pogorszeniu.

Nie potwierdzono doniesień na temat prognostycznej lub predykcyjnej natury liganda receptora programowanej śmierci PD-L1 na skuteczność terapii niwolumabem. Analiza wyników dotyczących przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby w subpopulacjach chorych różniących się poziomem ekspresji PD-L1 wskazuje na podobne korzyści we wszystkich zdefiniowanych grupach chorych, w związku z czym nie można na jego podstawie wybrać grupy osób, która najbardziej skorzysta z leczenia.

Zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji (minimalny okres obserwacji: 18 miesięcy) oraz wyniki 2 dodatkowo włączonych do analizy badań prowadzonych bez grup kontrolnych są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu CheckMate 017 i stanowią wzmocnienie siły dowodów pochodzących z tego badania. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 017 oraz 2 pozostałych badaniach również są spójne.

Analiza często występujących w badaniach zdarzeń niepożądanych wskazuje na **znacznie lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z docetakselem**. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie każdego stopnia (86% pacjentów vs 58% pacjentów) oraz 3-4 stopnia (55% pacjentów vs 7% pacjentów) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż niwolumabu.

Niwolumab różni się od cytotoksycznych schematów terapeutycznych przede wszystkim redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie docetakselu wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń hematologicznych (tj. niedokrwistość, leukopenia,

neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby neutrofilii), jak i niehematologicznych (tj. zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni, neuropatia obwodowa oraz łysienie) w porównaniu z niwolumabem. Analiza bezpieczeństwa została dodatkowo potwierdzona w aktualizacji wyników z badania CheckMate 017. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w 1 z 2 dodatkowych badań – CheckMate 063 wskazują na nieco gorszy profil bezpieczeństwa niwolumabu, co jednak mogło być spowodowane gorszym stanem zdrowia chorych i poprzednio stosowanym leczeniem (w badaniu CheckMate 017 prawie wszyscy pacjenci przyjmowali niwolumab w 2 linii leczenia, a w badaniu CheckMate 063 ok. 65% pacjentów stanowili chorzy w 4 lub późniejszej linii leczenia).

Zgodnie z algorytmem oceny wartości leku, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne, niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym może być zakwalifikowany do najwyższej kategorii A, która oznacza „Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany”.

Podsumowując, stosowanie niwolumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie całkowitego przeżycia, odpowiedzi na leczenie i przeżycia bez progresji choroby, niezależnie od poziomu ekspresji genu liganda PD-L1. Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest znacznie lepszy w porównaniu z docetakselem, szczególnie w zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.

Niwolumab w leczeniu raka płuca będzie również stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie płaskonabłonkowym w porównaniu do chorych na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy, którzy aktualnie mają dostęp do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych.

Słowa kluczowe

niwolumab, docetaksel, płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy efektywności klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	18
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	18
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	19
2.3.1 Liczebność populacji docelowej	22
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania	22
3 Metody	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	26
3.1.1 Kryteria włączenia	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia	27
3.2 Źródła danych	28
3.3 Strategia wyszukiwania badań	28
3.4 Selekcja informacji	32
3.5 Ocena wiarygodności badań	32
3.6 Strategia ekstrakcji danych	33
3.7 Analiza statystyczna	33
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań	35
4.2 Badania wtórne	37
4.3 Badania pierwotne	38
4.3.1 Metodyka badania	38
4.3.2 Ocena jakości badania	41
4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	41
4.3.4 Charakterystyka populacji	43

4.3.5	Zestawienie punktów końcowych	46
4.3.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	48
5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	53
5.1	Przeżycie całkowite (OS)	55
5.1.1	Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015) – data odcięcia obserwacji: grudzień 2014 r.	55
5.1.2	Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne) – data odcięcia obserwacji: sierpień 2015 r.	56
5.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	58
5.2.1	Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015) – data odcięcia obserwacji: grudzień 2014 r.	58
5.2.2	Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne) – data odcięcia obserwacji: sierpień 2015 r.)	59
5.3	Odpowiedź na leczenie	61
5.3.1	Odsetek obiektywnych odpowiedzi	61
5.3.2	Całkowita odpowiedź na leczenie	61
5.3.3	Częściowa odpowiedź na leczenie	62
5.3.1	Choroba stabilna	63
5.3.2	Progresja choroby	64
5.3.3	Czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi	65
5.4	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta	67
5.4.1	HRQoL – wyniki przedstawione w doniesieniach konferencyjnych	67
5.4.2	LCSS – wyniki przedstawione w doniesieniach konferencyjnych	68
5.5	Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza	73
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	77
6.1	Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015)	78
6.1.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie	78
6.1.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów	82
6.1.3	Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów	89

6.2	Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne – czerwiec 2015 r.)	104
7	Dodatkowe dowody naukowe	117
7.1	Charakterystyka badań	117
7.2	Ocena skuteczności	127
7.3	Ocena bezpieczeństwa	131
8	Ograniczenia	132
9	Dyskusja	134
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	139
11	Wnioski	145
12	Aneks	147
12.1	Narzędzia do oceny skuteczności terapii	147
12.1.1	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	147
12.1.2	Kryteria RECIST	147
12.1.3	Skala objawów raka płuca LCSS	148
12.1.4	Kwestionariusz EQ-5D i skala EQ-VAS	149
12.2	Arkusz oceny badania wg Jadad	151
12.3	Spis badań włączonych do przeglądu	151
12.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu	153
12.5	Krytyczna ocena badań	153
12.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	159
Spis tabel		161
Spis rycin		164
Piśmiennictwo		167

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DOC	docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ne	niemożliwe do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NIVO	niwolumab (ang. <i>niwolumab</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy w czasie leczenia (ang. <i>number needed to harm</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w czasie leczenia (ang. <i>number needed to treat</i>) ; w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
nr	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (NIVO, Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia) w porównaniu do docetakselu (DOC).

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) lub *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Wybór komparatora podyktowany był przede wszystkim obecną praktyką kliniczną w Polsce, a także wytycznymi klinicznymi. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz kryteria włączenia do programu lekowego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), przedstawiono w osobnym dokumencie.¹

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*.¹

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu wg schematu PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja i interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i zawierają się w zakresie wskazanym w charakterystyce wnioskowanej technologii.⁴

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	docetaksel
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS)• potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)• całkowita odpowiedź na leczenie• częściowa odpowiedź na leczenie• choroba stabilna• progresja choroby• czas do odpowiedzi na leczenie• długość odpowiedzi na leczenie• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)• punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>), w tym jakość życia i odsetek pacjentów ze związanymi z

Kryterium	Charakterystyka
	<p>chorobą objawami progresji mierzonymi w skali LCSS (skala objawów raka płuc, ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów inne zdarzenia niepożądane
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne (RCT)*

*Do analizy dodatkowo włączono prospektywne badania kliniczne z udziałem niwolumabu bez grupy kontrolnej.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Zgodnie z WHO w 2012 r. (podobnie jak w 2000 r.) **rak płuca stanowił 5. przyczynę zgonów na świecie (1,6 mln)** po chorobie niedokrwiennej serca (7,4 mln), udarze mózgu (6,7 mln), zakażeniach dolnych dróg oddechowych (3,1 mln) oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (3,1 mln).⁵

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuca. W 2012 r. na świecie raportowano 1,8 mln nowych zachorowań na raka płuca (ok. 13% wszystkich zachorowań na raka) i 1,6 mln zgonów z powodu raka płuca (ok. 19% wszystkich zgonów z powodu raka: 1,1 mln u mężczyzn i 491 200 u kobiet).^{6,7,8}

Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u mężczyzn odnotowano w Ameryce Północnej, Europie, Azji Wschodniej i Urugwaju, natomiast najniższe – w Afryce Subsaharyjskiej. Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u kobiet obserwowano w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii, Korei Północnej i Chinach, przy czym w Chinach współczynniki te były wyższe niż w niektórych krajach europejskich pomimo mniejszej ekspozycji na dym tytoniowy, co może wynikać z zanieczyszczeń powietrza pochodzących z pieców węglowych i oparów z gotowania w pomieszczeniach bez wentylacji.²³

Najwyższe współczynniki zachorowalności w Unii Europejskiej obserwowane są u mężczyzn z Węgier (109,5/100 000 mężczyzn), Polski (104,5/100 000 mężczyzn) i Estonii (91,5/100 000 mężczyzn) oraz u kobiet z Danii (49,5/100 000 kobiet), Węgier (39,8/100 000 kobiet) i Wielkiej Brytanii (38,7/100 000 kobiet). Najwyższe współczynniki zachorowalności u mieszkańców Europy spoza Unii Europejskiej raportowane są w Armenii u mężczyzn (111,1/100 000 mężczyzn) i w Islandii u kobiet (48,0/100 000 kobiet).⁹

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce^{10,11} Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat.¹²

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2010 r. w Polsce nowotwory płuca były najczęściej występującymi nowotworami u mężczyzn i stanowiły 1/5 zachorowań na nowotwory, natomiast u kobiet rak płuca zajmował trzecie miejsce za rakiem piersi i rakiem jelita grubego. Zgony z powodu raka płuca są najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.¹³

Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet – w obu grupach stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych.¹²

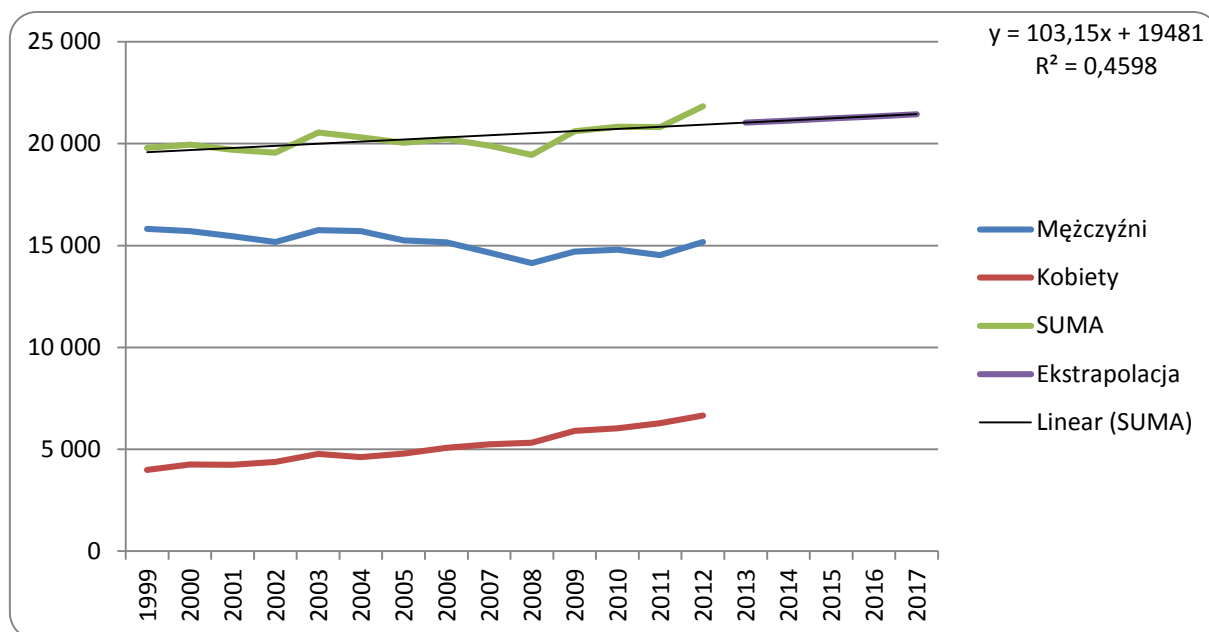
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)¹⁴ w Polsce w 2012 r. raportowano 15 177 nowych przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 660 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane na wiek wynosiły odpowiednio 51,18 oraz 17,75 na 100 000 osób. **W ostatnich latach obserwowana jest względna stabilizacja zachorowalności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost zachorowalności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.**

Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.¹⁴

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
M	15 811	15 702	15 454	15 173	15 762	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177
K	3 987	4 253	4 242	4 380	4 781	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660
S	19 798	19 955	19 696	19 553	20 543	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837

M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.¹⁴



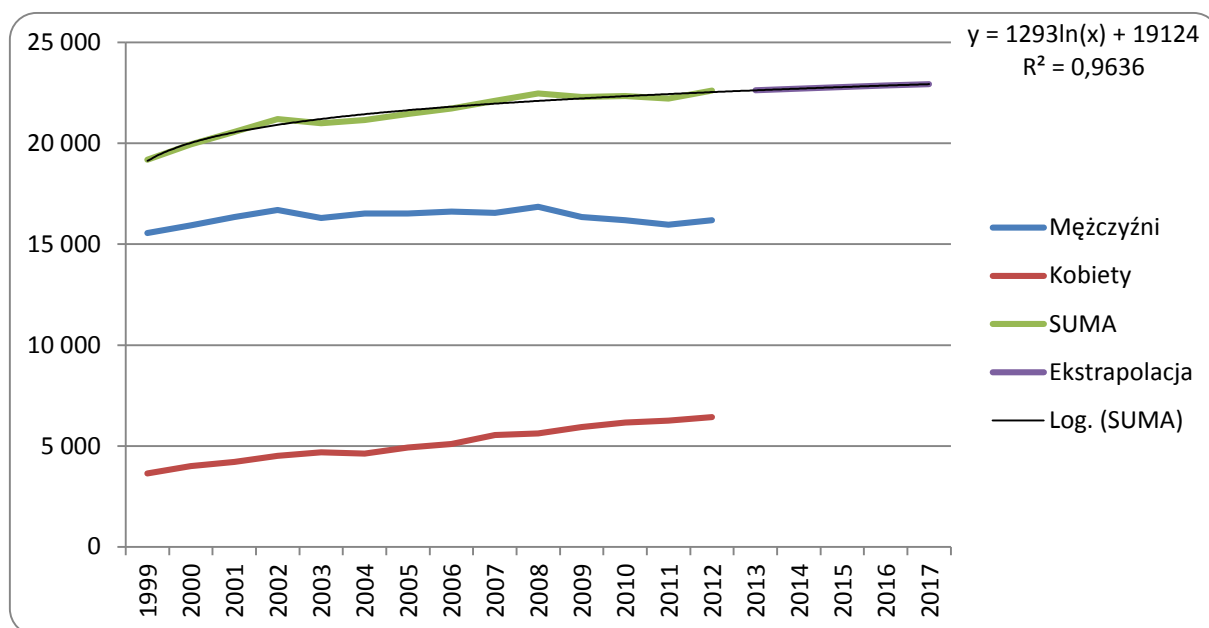
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2012 r. raportowano 16 182 zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 434 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane na wiek wynosiły odpowiednio 51,18 oraz 16,41 na 100 000 osób. Podobnie jak w przypadku zachorowalności, **obserwowana jest względna stabilizacja umieralności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost umieralności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.**¹⁴

Tab. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.¹⁴

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
M	15 551	15 940	16 351	16 689	16 301	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182
K	3 643	4 011	4 218	4 519	4 688	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434
S	19 194	19 951	20 569	21 208	20 989	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616

M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2017.¹⁴



2.3.1 Liczebność populacji docelowej

Liczbę chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii oszacowano na 762, 765 i 769 chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęto założenie konserwatywne, zgodnie, z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają terapię, przy czym założono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania

Niwolumab (Opdivo®) nie jest refundowany w Polsce, jednak znajduje się obecnie w procesie refundacyjnym we wskazaniu czerniak.^{15,16}

Docetaksel aktualnie finansowany jest w ramach katalogu C. Lek, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 1013.0, Docetaxelum i jest wydawany pacjentom bezpłatnie.¹⁵

Tab. 5. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.¹⁵

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	71,28	74,84	74,84	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	1474,29	1548	1548	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	237,6	249,48	249,48	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	1047,6	1099,98	1099,98	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	54	56,7	56,7	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	295,92	310,72	310,72	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	237,6	249,48	249,48	bezpłatne	0
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	1296	1360,8	1360,8	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	1728	1814,4	1814,4	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	1944	2041,2	2041,2	bezpłatne	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml. ¹⁷

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. ¹⁸

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 100 mg i 40 mg leku przyjęto na poziomie odpowiednio [REDACTED]

Tab. 6. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1 fiol.a 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol.a 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

[REDACTED]

Tab. 7. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	████████████████████
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	██████
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	████████████████████
limit finansowania, PLN	██████	██████	████████████████████

Tab. 8. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant z RSS.

Parametr	100 mg	40 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████	██████	██████	
limit finansowania (rzeczywista kwota refundacji po uwzględnieniu RSS), PLN	██████	██████	████████████████████

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnej znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego.1*

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (pacjenci spełniający wszystkie kryteria kwalifikacji do programu lekowego), wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem - poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie niwolumabu oraz docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.⁴

Populacja (P): zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

Interwencja (I): niwolumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – 3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie.

Komparatory (C): docetaksel niezależnie od dawki.

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z następujących:

skuteczność:

- przeżycie całkowite (OS);
- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- całkowita odpowiedź na leczenie;
- częściowa odpowiedź na leczenie;
- choroba stabilna;
- progresja choroby;
- czas do odpowiedzi na leczenie;
- długość odpowiedzi na leczenie;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*), w tym jakość życia i odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi w skali LCSS (skala objawów raka płuc, ang. *Lung Cancer Symptom Scale*);
- skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza;

bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Rodzaj badań (S):

- badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT);
- opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

W celu uzupełnienia wyników z badań randomizowanych o najbardziej aktualne dodatkowe dane kliniczne poszukiwano abstraktów zgłoszonych w ramach wybranych konferencji naukowych. Przeszukano książki abstraktów: *World Conference of Lung Cancer 2015* (organizowana przez *International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC*)¹⁹ i *European Cancer Congress 2015* (główni organizatorzy: *European Cancer Organisation, ECCO* i *European Society For Medical Oncology, ESMO*).

W ramach analizy dodatkowej włączono także prospektywne badania kliniczne przeprowadzone bez grup kontrolnych.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.;
- badania przeprowadzone w populacji chorych z innym typem histologicznym NDRP lub w populacji chorych z NDRP bez wyszczególnienia wyników dla typu płaskonabłonkowego;
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania retrospektywne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz z datą odcięcia 28 września 2015 r. (data aktualizacji wyszukiwania: 17 listopada 2015 r.):

- MEDLINE (PubMed);
- EMBASE (EMBASE.com);
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Data aktualizacja Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 28 września 2015 r. (data aktualizacji: 17 listopada 2015 r.).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (M.S., E.L.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 8-Tab. 11, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).²⁰ W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*²¹, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)²². Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.09.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	carcinoma, non-small-cell lung [mh]	34 974
#2	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	46 494
#3	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 163 624
#4	#2 AND #3	46 494
#5	#1 OR #4	46 494
#6	nivolumab[nm]	88
#7	nivolumab[tw]	248
#8	opdivo[tw]	8
#9	MDX-1106[tw] OR MDX 1106[tw]	3
#10	ONO-4538[tw] OR ONO 4538[tw]	5
#11	BMS-936558[tw] OR BMS 936558[tw]	21
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	256
#13*	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	988 694
#14**	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])	256 115

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw])) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])	
#15	#13 OR #14	1 190 057
#16	#5 AND #12 AND #15	15

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²⁰

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.²¹

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 28.09.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non small cell lung cancer'/exp	85 751
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	75 321
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 323 199

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	#2 AND #3	75 317
#5	<u>#1 OR #4</u>	<u>91 319</u>
#6	nivolumab/exp	1 009
#7	Nivolumab	1 033
#8	Opdivo	53
#9	mdx-1106 OR 'mdx 1106'	225
#10	ono-4538 OR 'ono 4538'	120
#11	bms-936558 OR 'bms 936558'	303
#12	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>1 050</u>
#13*	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 229 425
#14**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 310 067
#15**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	142 140
#16**	#14 AND #15	104 609
#17**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	158 260
#18	<u>#14 OR #16 OR #17</u>	<u>1 364 998</u>
#19	#5 AND #12 AND #18	173

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²⁰

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).²²

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy *Cochrane Library*; dane na dzień 28.09.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Nivolumab	25
#2	Opdivo	0
#3	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	3
#4	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	1
#5	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	4

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	28
	#7 in Trials	21
	#7 in Cochrane Reviews	1
	#7 in Technology Assessments	6

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 28.09.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(nivolumab) OR (opdivo)	7

3.4 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.S., D.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (M.S., E.L.).

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad: opis skali – aneks 12.2.²³

Dodatkowo badanie oceniono 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 badania RCT zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 14 w rozdziale 4.3.2. (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 12.5 przedstawiono krytyczną ocenę badania RCT włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- 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 w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) i hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). 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 (NNT, ang. *number needed to treat*), 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, jeśli w badaniu raportowano średnią długość leczenia.

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010.
Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.²⁴

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote X4. Następnie oceniano zgodność tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 września 2015 r. zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu (1 publikacja i 3 abstrakty konferencyjne);
- 2 badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej (3 publikacje), które włączono do analizy jako dodatkowe dowody naukowe.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania 17 listopada 2015 r. nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Pełne teksty badań oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

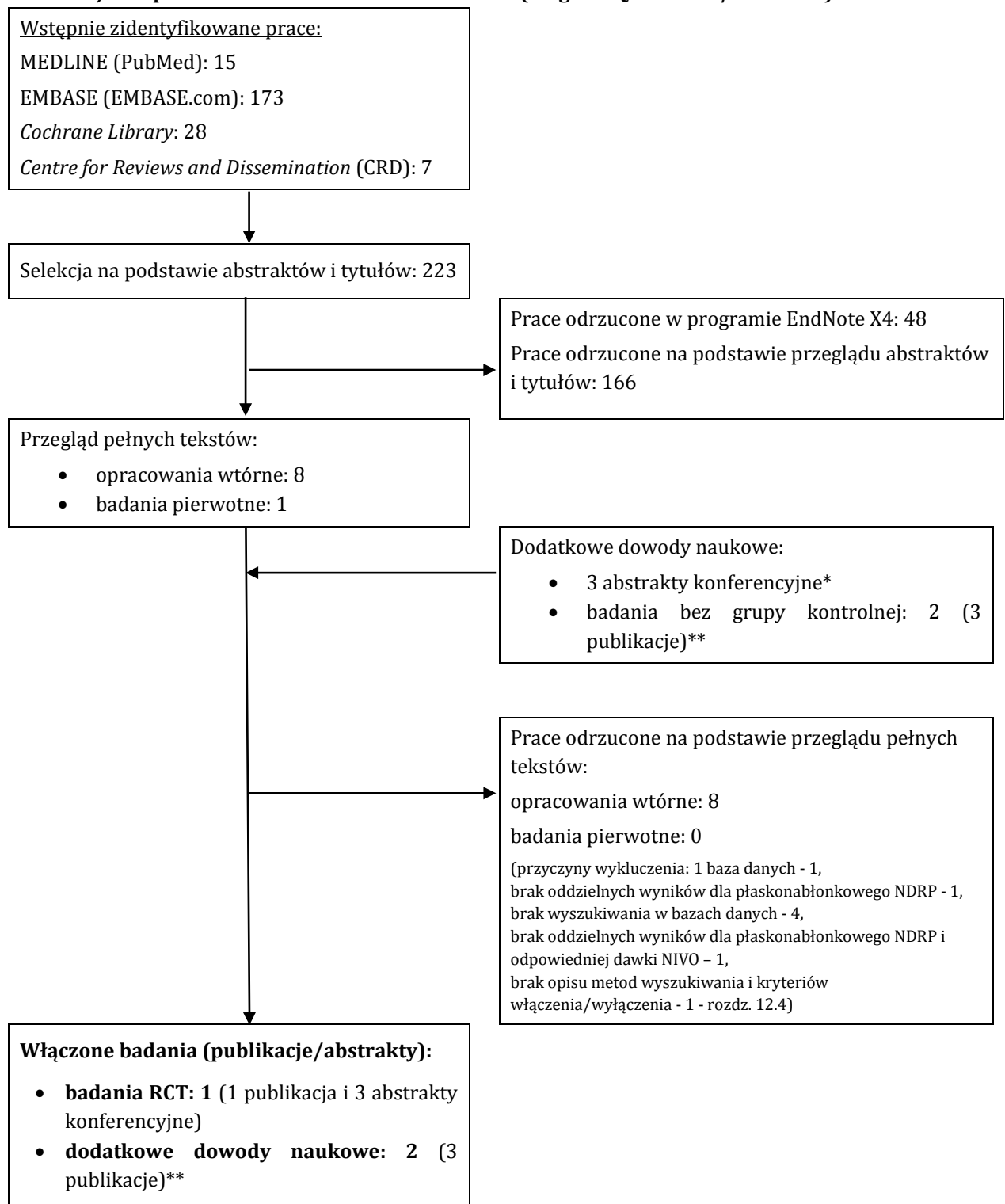
Diagram wg QUOROM²⁵/PRISMA²⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 12.3

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.4.

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (diagram QUOROM²⁵/PRISMA²⁶).



* 2 abstrakty w formie publikacji dostarczone przez Wnioskodawcę (dane nieopublikowane); ** badania bez grupy kontrolnej;

4.2 Badania wtórne

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 28 września 2015 r. (data aktualizacji wyszukiwania: 17 listopada 2015 r.). Dodatkowo na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) szukano raportów HTA dotyczących niwolumabu.

Podczas wyszukiwania (28 września 2015 r.) i jego aktualizacji (17 listopada 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowaną lub przerzutową postacią płaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii.

4.3 Badania pierwotne

4.3.1 Metodyka badania

W tabelach poniżej przedstawiono metodykę randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III, włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu oraz docetakselu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii – CheckMate 017 (NCT01642004).

CheckMate 017 było wielośrodkowym, międzynarodowym (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Chile, Meksyk i Peru), otwartym badaniem klinicznym fazy III.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do badania włączono 352 pacjentów, z czego randomizowano 272 z nich: 135 pacjentów do grupy niwolumabu i 137 do grupy docetakselu. Zastosowano metodę randomizacji warstwowej (ang. *stratified randomization*) względem wcześniejszego stosowania paklitakselu – tak lub nie oraz regionu geograficznego: Stany Zjednoczone lub Kanada vs Europa vs reszta świata). 96% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (131 chorych w grupie niwolumabu i 542 chorych w grupie docetakselu). Niwolumab podawano dożylnie w dawce 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie, a docetaxel co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² pc. również dożylnie.

Zmniejszenie dawki niwolumabu w trakcie trwania badania było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby albo przerwania terapii z powodu działań toksycznych leku lub innych powodów. Dozwolona była redukcja dawki docetakselu z powodu szkodliwych działań toksycznych pod warunkami wyszczególnionymi w protokole badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite. Pacjenci byli obserwowani pod względem przeżycia w sposób ciągły podczas okresu, w którym otrzymywali leki, a następnie co 3 miesiące po przerwaniu leczenia. Początkowo do pierwszorzędowych punktów końcowych miał należeć również odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate, ORR*) – pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową, ale jeszcze przed planowaną analizą, podjęto decyzję o uwzględnieniu jedynie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego.

W dostępnych raportach z badania przedstawiono formalną hipotezę kliniczną - *superiority*: dla przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*) w czasie analizy

okresowej założono wartość $p < 0,03$ zgodnie z funkcją rozkładu wielkości alfa O'Brien-Fleming (*alpha-spending function*).

W publikacji Brahmer 2015 przedstawiono wyniki analizy okresowej z datą odcięcia 15 grudnia 2014 r., ponieważ 10 stycznia 2015 r. zdecydowano o wcześniejszym zakończeniu badania – wykazano większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu pod względem przeżycia całkowitego (potwierdzono hipotezę *superiority*).

Dla przeżycia całkowitego w analizie międzyokresowej przyjęto wartość p na podstawie wartości granicznej rozkładu wartości alfa funkcji O'Brien Fleming ($p \leq 0,03$) – specyficzny poziom istotności statystycznej dla analizie międzyokresowej.

Charakterystykę badania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.3.4.

Tab. 13. Metodyka badania CheckMate 017, cz. 1.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Minimalny okres obserwacji	Populacja	Interwencje, dawka, N
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	bd na temat liczby ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Chile, Meksyk i Peru)	272*	11 miesięcy (dalsza obserwacja: 18 miesięcy**)	dorośli chorzy z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB lub IV stadium z nawrotem choroby po lub w trakcie 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny	<ul style="list-style-type: none">• NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=135• DOC, 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie, N=137

DOC – docetaxel, NIVO – niwolumab.

* 4 pacjentów z grupy NIVO oraz 2 pacjentów z grupy DOC nie otrzymało żadnej dawki leku; ** dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego Reckamp 2015.

Tab. 14. Metodyka badania CheckMate 017, cz. 2.

Szczegóły wyprotokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
tak	opisane	Bristol-Myers Squibb	tak/nie*	H: <i>superiority</i> (NIVO vs DOC)	tak

DOC – docetaksel; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*); NIVO – niwolumab.

* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.3.2 Ocena jakości badania

Jakość badania pierwotnego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²³ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

CheckMate 017 charakteryzowało się umiarkowaną jakością – badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad. W publikacji Brahmer 2015 dostępne były opisy dotyczące zastosowanej metody randomizacji i utraty pacjentów z badania. Obniżenie oceny badania wynika jedynie z braku zastosowania metody zaślepienia (badanie otwarte).

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 15. Ocena jakości badania CheckMate 017 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
2*	0	1	3	IIA

* randomizacja warstwowa (ang. *stratified randomization*) względem wcześniejszego stosowania paklitakselu – tak lub nie oraz regionu geograficznego: Stany Zjednoczone lub Kanada vs Europa vs reszta świata) z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (*Interactive Voice Response System*).

4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Do badania CheckMate 017 włączano dorosłych chorych z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV* albo chorobą nawrotową po radioterapii lub resekcji chirurgicznej, ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby podczas lub po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu CheckMate 017.

Tab. 16. Kluczowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania CheckMate 017.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca • stopień sprawności 0-1 wg ECOG* • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV* albo choroba nawrotowa po radioterapii lub resekcji chirurgicznej • nawrót lub progresja choroby po lub w trakcie chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w leczeniu zaawansowanej postaci choroby lub choroby z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci, którzy otrzymywali erlotynib w leczeniu podtrzymującym po progresji choroby mogli być włączeni, ale osoby, które otrzymywały inhibitory kinazy tyrozynowej po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny były wykluczane z badania ○ pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową z udziałem pochodnych platyny i mieli nawrót choroby lub przerzuty w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii byli włączani do badania ○ pacjenci z nawrotem choroby w ciągu >6 miesięcy po chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej z udziałem pochodnych platyny, którzy mieli progresję podczas lub po terapii z udziałem pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nawrotu choroby byli włączani do badania • choroba mierzalna z użyciem techniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; radiograficzna ocena nowotworu w ciągu 28 dni od randomizacji • blok parafinowy tkanki nowotworowej 	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do OUN; z wyjątkiem pacjentów, u których przerzuty do OUN są odpowiednio leczone i przywrócone do stanu wyjściowego pod względem neurologicznym (dopuszczalne są resztkowe oznaki lub objawy związane z leczeniem OUN) przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania, ponadto pacjenci nie mogą być leczeni kortykosteroidami lub przyjmować je w sposób stały albo zmniejszającą się dawkę ≤ 10 mg prednizonu dziennie • nowotworowe zapalenie opon mózgowych • czynna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna; dopuszcza się włączenie do badania w przypadku następujących stanów: bielactwo, cukrzyca typu I, resztkowa niedoczynność tarczycy spowodowana autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wymagająca jedynie hormonalnej terapii zastępczej lub stany, które nie powinny nawracać w przypadku braku zewnętrznych czynników wyzwalających • konieczność leczenia systemowego kortykosteroidami (dawka równoważna >10 mg dziennie prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji; wziewne lub miejscowe sterydy i androgeny nadnerczowe w dawce równoważnej >10 mg prednizonu dziennie są dopuszczalne w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej • wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 (włączając ipilimumab lub dowolne przeciwciało lub lek specyficznie skierowany na kostymulację limfocytów T lub szlaków kontrolnych) • wcześniejsze leczenie w badaniu CA184104 • wcześniejsze leczenie docetakselem • historia choroby śródmiąższowej płuc • inne aktywne choroby nowotworowe wymagające jednoczesnej interwencji • przebyte wcześniej nowotwory (z wyjątkiem nowotworów skóry nie będących czerniakiem oraz

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
utrwalonej w formalinie (ang. <i>formalin fixed, paraffin-embedded</i> , FFPE) lub niewybarwione szkiełka z próbkami guza (dawne lub aktualne) muszą być dostępne w celu oceny markerów biologicznych; biopsja cienkoigłowa jest niewystarczająca	nowotworów <i>in-situ</i> : pęcherza, żołądka, jelita grubego, śluzówki macicy, raka szyjki macicy/dysplazji, czerniaka lub piersi), chyba że uzyskano całkowitą remisję co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania i nie jest wymagana dodatkowa terapia podczas badania <ul style="list-style-type: none">wszystkie działania toksyczne przypisane wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, inne niż łysienie i zmęczenie, muszą zaliczać się do klasy 1 (NCI CTCAE, wersja 4) lub wartości początkowej przed podaniem lekupacjenci muszą powrócić do zdrowia po poważnej operacji lub znacznym urazie co najmniej 14 dni przed podaniem pierwszej dawki lekustosowanie któregoś z badanych leków w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem w badaniu

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC); NCI CTCAE - Kryteria Powszechnej Terminologii dla Zdarzeń Niepożądanych według Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

*zgodnie z siódmą wersją Podręcznika Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Oceną Stopnia Zaawansowania Raka Płuc w Onkologii Klatki piersiowej (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology*).

4.3.4 Charakterystyka populacji

W badaniu CheckMate 017 populację stanowili chorzy w wieku 38-85 lat z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do obu ramion badania była generalnie bardzo zbliżona z niewielkimi różnicami w zakresie liczby kobiet, pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz stanu sprawności w skali ECOG, jednak nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Mediana wieku pacjentów w grupie niwolumabu wynosiła 62 lata, a w grupie docetakselu 64 lata. W badaniu przeważali mężczyźni. Większość pacjentów miała IV stopień zaawansowania choroby, a 76% pacjentów miało stopień sprawności w skali ECOG równy 1. w grupie NIVO i DOC 34% pacjentów przed rozpoczęciem badania stosowało paklitaksel.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 017.

Parametr	NIVO, N=135	DOC, N=137
Lata, mediana [zakres]	62 [39-85]	64 [42-84]
<65 lat, n (%)	79 (59)	73 (53)
≥65 do <75 lat, n (%)	45 (33)	46 (34)
≥ 75 lat, n (%)	11 (8)	18 (13)
Płeć, n (%)		
mężczyźni	111 (82)	97 (71)
kobiety	24 (18)	40 (29)
Rasa, n (%)		
biała	122 (90)	130 (95)
czarna	6 (4)	2 (1)
azjatycka	4 (3)	2 (1)
inna	1 (1)	2 (1)
nie raportowano	2 (1)	1 (1)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)		
IIIB	29 (21)	24 (18)
IV	105 (78)	112 (82)
nie raportowano	1 (1)	1 (1)
Stopień sprawności w skali ECOG , n(%)		
0	27 (20)	37 (27)
1	106 (79)	100 (73)
nie raportowano	2 (1)	0
Przerzuty do OUN, n (%)		
tak	9 (7)	8 (6)
nie	126 (93)	129 (94)
Palenie tytoniu, n(%)		
obecnie/dawniej	121 (90)	129 (94)
nigdy	10 (7)	7 (5)
nieznane	4 (3)	1 (1)
Region geograficzny, n (%)		
Stany Zjednoczone/Kanada	43 (32)	43 (31)
Europa	77 (57)	78 (57)
reszta świata*	15 (11)	16 (12)

Parametr	NIVO, N=135	DOC, N=137
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	69 (51)	76 (56)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	71 (53)	73 (53)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych		
1	134 (99)	137 (100)
2	1 (1)	0
Typ wcześniejszej terapii systemowej, n (%)		
terapia oparta na pochodnych platyny	135 (100)	137 (100)
EGFR-TKI**	0	3 (2)
inna chemioterapia	135 (100)	136 (99)
inna terapia eksperymentalna	9 (7)	2 (1)
Inna systemowa terapia przeciwnowotworowa,*** n (%)		
bewacizumab	1 (1)	1 (1)
cetuximab	0	2 (1)
etopozyd	17 (13)	11 (8)
fluorouracyl	1 (1)	0
gemcytabiny	60 (44)	71 (52)
paklitaksel	46 (34)	46 (34)
pemetreksed	3 (2)	3 (2)
winorelbina	20 (15)	24 (18)
Typ ostatniej terapii opartej na pochodnych platyny, n (%)		
cisplatyna	54 (40)	36 (26)
karboplatyna	81 (60)	101 (74)
Najlepsza odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie systemowe wg badacza,† n (%)		
całkowita lub częściowa odpowiedź	48 (36)	43 (31)
choroba stabilna	33 (24)	47 (34)
progresja	44 (33)	41 (30)
nieznana lub nie raportowano	10 (7)	6 (4)
Czas od ukończenia ostatniego schematu leczenia systemowego przed badaniem, n (%)		
<3 miesiące	64 (47)	59 (43)
3-6 miesięcy	35 (26)	40 (29)
>6 miesięcy	35 (26)	37 (27)
nieznany	1 (1)	1 (1)

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine-kinase inhibitor*);

* Argentyna, Australia, Chile, Meksyk i Peru; ** żaden pacjent nie otrzymywał wcześniej terapii z zastosowaniem inhibitora kinazy w leczeniu chłoniaka anaplastycznego; *** inna systemowa terapia przeciwnowotworowa obejmowała terapię jako część wcześniejszego leczenia pierwszej linii; † wszyscy pacjenci poza jednym otrzymali tylko jedną wcześniejszą terapię przeciwnowotworową, która mogła podczas której chory mógł stosować różne leki lub zmieniać je w ramach terapii pierwszej linii.

4.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 017.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Początkowo do pierwszorzędowych punktów końcowych miał należeć również odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) – odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub częściową, ale jeszcze przed planowaną analizą, podjęto decyzję o uwzględnieniu jedynie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 017.

Punkty końcowe	
pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS)
drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none">• odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)• przeżycie wolne od progresji (PFS)• skuteczność w subpopulacji PD-L1+/- (ORR i OS)*• czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie• czas trwania odpowiedzi na leczenie• odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi LCSS
eksploracyjne	<ul style="list-style-type: none">• bezpieczeństwo i tolerancja leczenia• określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu (ORR, PFS i OS) w próbkach krwi i guza, włączając w to antygeny i białka biorące udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej (tj. PD-1, PD-L1, PD-L2)• ocena wpływu zróżnicowania naturalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w wybranych genach (tj. PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4) na punkty końcowe w badaniu oraz występowanie zdarzeń niepożądanych• ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią (ekspozycja-skuteczność i ekspozycja-bezpieczeństwo) w odniesieniu do wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia• charakterystyka immunogenności niwolumabu• ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej

LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*). Skala składa się z dwóch domen: objawowo-specyficznej (ocena 6 parametrów, tj. jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból) oraz funkcjonalno-specyficznej (ocena 3 parametrów: objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia). W zależności od stanu początkowego u pacjenta może wystąpić progresja, stabilność lub poprawa; PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*);

*oceniało czy ekspresja PD-L1 stanowi czynnik predykcyjny OS, ORR i PFS.

Poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych.

Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu CheckMate 017.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu. Dane od pacjentów, którzy nie zmarli były ocenzone z ostatnią znaną datą życia.
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	Liczba pacjentów z BOR: całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź podzielona przez liczbę pacjentów
Najlepsza odpowiedź ogółem (BOR)	Najlepsza odpowiedź na leczenie (jak ustaliła niezależna komisja), która wystąpiła między dniem randomizacji i datą obiektywnie udokumentowanej progresji (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub datą rozpoczęcia późniejszej terapii antynowotworowej, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. U pacjentów bez progresji choroby i późniejszego leczenia najlepsza odpowiedź ogółem wybierana będzie spośród wszystkich odpowiedzi. Dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie pomimo progresji choroby, BOR powinno być wybrane spośród odpowiedzi zarejestrowanych do czasu progresji.
Przeżycie bez progresji (PFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (jak ustaliła niezależna komisja zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub śmierci niezależnie od przyczyny. Dane od pacjentów, którzy nie zmarli i nie mieli progresji choroby były ocenzone z ostatnią datą przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie (w przypadku braku oceny datą randomizacji). Dane od pacjentów, którzy zaczęli późniejszą terapię bez wcześniejszej progresji były ocenzone z użyciem daty ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem kolejnej terapii.
Czas trwania obiektywnej odpowiedzi	Okres od pierwszej odpowiedzi do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu. Dane pacjentów, u których nie wystąpiła progresja ani zgon były ocenzone z użyciem daty ostatniej oceny odpowiedzi. Oceniane tylko u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.
Czas do wystąpienia odpowiedzi	Okres od randomizacji do pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Oceniane tylko u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi LCSS	Odsetek randomizowanych pacjentów z objawami progresji choroby mierzone w skali LCSS składającej się z 2 domen: domeny objawowo-specyficznej z użyciem kwestionariusza oceny intensywności 6 parametrów (objawów), tj. jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból w skali VAS od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym, a 100 najgorszym możliwym wynikiem oraz domeny funkcjonalno-specyficznej z użyciem kwestionariusza oceny 3 parametrów, tj. objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności oraz HRQoL w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najgorszym, a 100 najlepszym możliwym wynikiem.

BOR –najlepsza odpowiedź ogółem (ang. *best overall response*); HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*); LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*); RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W czasie analizy okresowej 21 (16%) pacjentów w grupie niwolumabu, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku kontynuowało leczenie, natomiast w grupie docetakselu było to 2 (1,6%) pacjentów. W obserwacji pomimo przerwania leczenia pozostało 28 (21%) pacjentów z grupy niwolumabu i 20 (15%) pacjentów z grupy docetakselu. Żaden z pacjentów z grupy niwolumabu nie został utracony z obserwacji. W grupie docetakselu utracono z obserwacji 2 (1,6%) chorych.

Główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, która wystąpiła u 67% chorych z grupy NIVO i 62% z grupy DOC. Z powodu toksyczności leku udział w badaniu przerwało 4% pacjentów w grupie NIVO i 10% pacjentów w grupie DOC, a z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem 5% pacjentów w grupie NIVO i 10% pacjentów w grupie DOC. Jeden pacjent w grupie NIVO zmarł w czasie trwania badania, jednak zgon ten nie był związany z leczeniem.

Niewielki odsetek chorych, którzy kontynuują badanie może być związany ze stosunkowo długim czasem obserwacji.

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy oraz odsetki pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu badania zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy przzerwali oraz kontynuują leczenie – CheckMate 017.

Grupa	N	Brak leczenia, n(%)	Progresja choroby, n (%)	Toksyczność leku, n (%)	Zgon, n (%)	ZN niezwiązane z leczeniem, n (%)	Prośba pacjenta o przerwanie leczenia, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Chorzy kontynuujący leczenie, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)*
NIVO	135	4 (3)	88 (65)**	5 (4)	1 (1)***	6 (4)	2 (1)	3 (2)	21 (16)	49 (36)
DOC	137	8 (6)	80 (58)†	13 (9)	0 (0)	13 (9)	4 (3)	5 (4)	2 (1)	22 (16)

ZN – zdarzenia niepożądane;

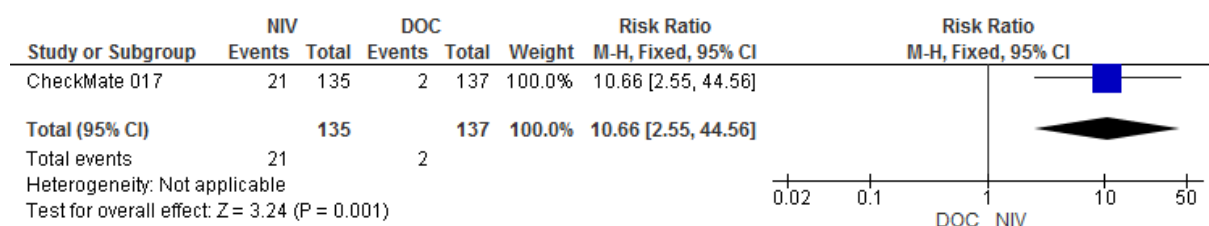
* chorzy kontynuujący leczenie lub objęci obserwacją po zakończeniu leczenia; **chorzy nie otrzymali niwolumabu z następujących powodów: ZN niezwiązane z leczeniem (n=1), wycofanie zgody pacjenta (n=1); pacjent nie spełniał dłużej kryteriów włączenia do badania (n=2); *** zgon niezwiązany z leczeniem; † chorzy nie otrzymali docetakselu z następujących powodów: wycofanie zgody pacjenta (n=6); pacjent nie spełniał dłużej kryteriów włączenia do badania (n=2).

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych z grupy niwolumabu kontynuowało leczenie i pozostawało w badaniu w porównaniu do grupy docetakselu (odpowiednio: RR=10,66 [95%CI: 2,55; 44,56], p=0,001, RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,21], p<0,0001; NNT₁₁ mies.=8 [5; 14] oraz RR=2,26 [95%CI: 1,45; 3,52], p=0,0003, RD=0,20 [95%CI: 0,10; 0,30], p=0,006; NNT₁₁ mies.=5 [95%CI: 4; 10]). Najczęstszym powodem przerwania leczenia była progresja choroby.

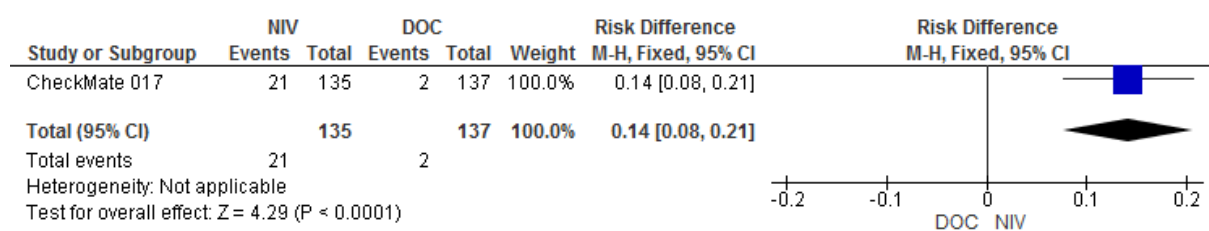
Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie i kontynuowali badanie podczas analizy okresowej – CheckMate 017.

NIVO, n (%) / N	DOC, n (%) / N	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy, którzy kontynuowali leczenie						
21 (16)/135	2 (1)/137	10,66 [2,55; 44,56]	0,001	0,14 [0,08; 0,21]	<0,0001	8 [5; 14]
Chorzy, którzy kontynuowali badanie						
49 (36)/135	22 (16)/137	2,26 [1,45; 3,52]	0,0003	0,20 [0,10; 0,30]	<0,0001	5 [4; 10]

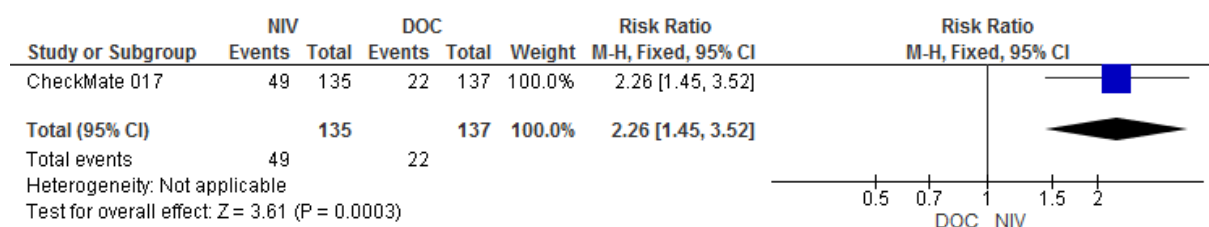
Ryc. 4 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podczas analizy okresowej (RR).



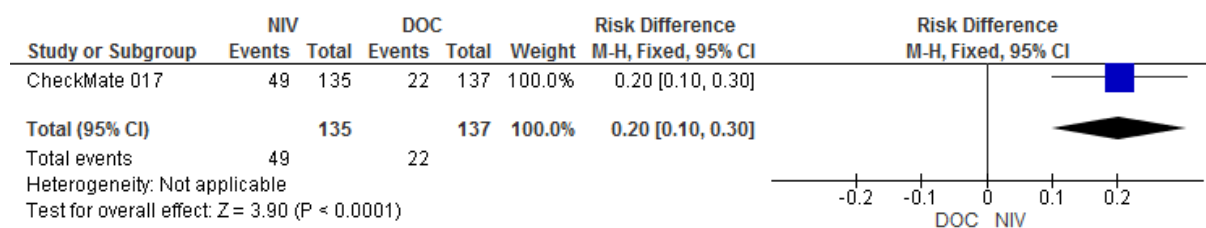
Ryc. 5 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podczas analizy okresowej (RD).



Ryc. 6 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie podczas analizy okresowej (RR).



Ryc. 7 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie podczas analizy okresowej (RD).



Po przerwaniu leczenia w grupie NIVO 27% osób stosowało późniejszą radioterapię (zdefiniowaną jako terapię rozpoczętą po pierwszej dawce niwolumabu lub docetakselu lub po randomizacji, jeśli pacjent nie otrzymał żadnej dawki leku) a 36% osób późniejsze leczenie systemowe (24% z nich otrzymywało docetaksel, co jest zgodne z otwartym charakterem badania). W grupie DOC odsetki te wynosiły odpowiednio 18 i 30%. 2% pacjentów w grupie DOC otrzymało późniejszą immunoterapię.

Tab. 22. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia CheckMate 017, cz. 1.*

Grupa	N	Późniejsza radioterapia, n (%)	Późniejsza terapia systemowa, n (%)**	Chemioterapia, n (%)	Związki platyny, n (%)	Taksany, n (%)	Antymetabolyty, n (%)	Winka-alkaloidy, n (%)	Inhibitory topoisomerazy, n (%)
NIVO	135	27 (27)	49 (36)	48 (36)	11 (8)	39 (29)***	16 (12)	7 (5)	2 (1)
DOC	137	24 (18)	41 (30)	33 (24)	12 (9)	7 (5)	22 (16)	9 (7)	1 (1)

*terapię rozpoczęte po pierwszej dawce analizowanego leku lub po randomizacji w przypadku nieprzyjęcia żadnej dawki leku; **pacjenci mogli przyjmować więcej niż 1 rodzaj terapii systemowej; ***spośród tych pacjentów 24% otrzymywało docetaksel.

Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia CheckMate 017, cz. 2.*

Grupa	N	Inhibitory EGFR, n (%)	Erlotyni b, n (%)	Dakomityni b, n (%)	Cetuksymab, n (%)	Immunoterapia, n (%)	Filgrastim, n (%)	MEDI473 6, n (%)	Tremelimumab, n (%)	MPDL328 0A, n (%)	Terapie eksperymentalne, n (%)***
NIVO	135	6 (4)	5 (4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
DOC	137	8 (6)	8 (6)	1 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (1)**	1 (1)**	1 (1)	6 (4)

*terapię rozpoczęte po pierwszej dawce analizowanego leku lub po randomizacji w przypadku nieprzyjęcia żadnej dawki leku; **jeden pacjent przyjmował kombinację terapii MEDI4736 i docetakselem; ***terapię eksperymentalne bez zastosowania immunoterapii.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii w porównaniu do docetakselu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego CheckMate 017.

W badaniu CheckMate 017 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło:

- przeżycie całkowite (OS).

Dodatkowo oceniano drugorzędowe punkty końcowe:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- skuteczność w subpopulacji PD-L1+/- (ORR i OS);
- czas do obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi w skali objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale, LCSS**);

oraz eksploracyjne punkty końcowe:

- bezpieczeństwo i tolerancja leczenia;
- określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu (ORR, PFS i OS) w próbkach krwi i guza, włączając w to antygeny i białka biorące udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej (tj. PD-1, PD-L1, PD-L2);
- ocena wpływu zróżnicowania naturalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w wybranych genach (tj. PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4) na punkty końcowe w badaniu oraz występowanie zdarzeń niepożądanych;
- ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią na leczenie (ekspozycja-skuteczność i ekspozycja-bezpieczeństwo) w odniesieniu do wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia;
- charakterystyka immunogenności niwolumabu;
- ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej.

* LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*). Skala składa się z dwóch domen: objawowo-specyficznej (ocena 6 parametrów, tj. jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból) oraz funkcjonalno-specyficznej (ocena 3 parametrów: objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia). W zależności od stanu początkowego u pacjenta może wystąpić progresja, stabilność lub poprawa.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT).

Od października 2012 r. do grudnia 2013 r. do badania włączono 352 pacjentów, z czego randomizowano 272 z nich: 135 pacjentów do grupy niwolumabu i 137 do grupy docetakselu. 96% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (w tym 131 chorych – w grupie niwolumabu i 129 chorych w grupie docetakselu).

Mediana podanych dawek niwolumabu wyniosła 8 (zakres od 1 do 48), natomiast docetakselu - 3 dawki (zakres od 1 do 29). Minimalny okres obserwacji wynosił 11 miesięcy. Wśród pacjentów z grupy niwolumabu 85% otrzymało co najmniej 90% dawek leku o planowanej intensywności działania. W grupie docetakselu 69% pacjentów otrzymało co najmniej 90% dawek leku o planowanej intensywności działania. Dawkę docetakselu zmniejszono u 27% pacjentów. W grupie niwolumabu zmniejszanie dawki nie było dozwolone. Opóźnienie przyjęcia co najmniej 1 dawki leku wystąpiło u 37% pacjentów w grupie niwolumabu i 31% pacjentów w grupie docetakselu. W większości przypadków opóźnienie dotyczyło dokładnie 1 dawki leku. Zdaniem autorów publikacji CheckMate 017, w większości przypadków opóźnienie przyjęcia niwolumabu było związane z powodami osobistymi lub administracyjnymi albo z progresją choroby lub stosowaniem radioterapii. Opóźnienie przyjęcia docetakselu było zazwyczaj spowodowane zdarzeniami niepożądanymi. Podczas zamykania bazy danych 21 (16%) pacjentów z grupy niwolumabu i 2 (2%) pacjentów z grupy docetakselu kontynuowało leczenie. Podczas zbierania zaktualizowanych wyników (18 miesięcy; doniesienia konferencyjne Reckamp 2015²⁷) 13% pacjentów z grupy niwolumabu kontynuowało leczenie. Wszyscy chorzy z grupy docetakselu do tego czasu przerwali leczenie.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

5.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.1.1 Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015) – data odcięcia obserwacji: grudzień 2014 r.

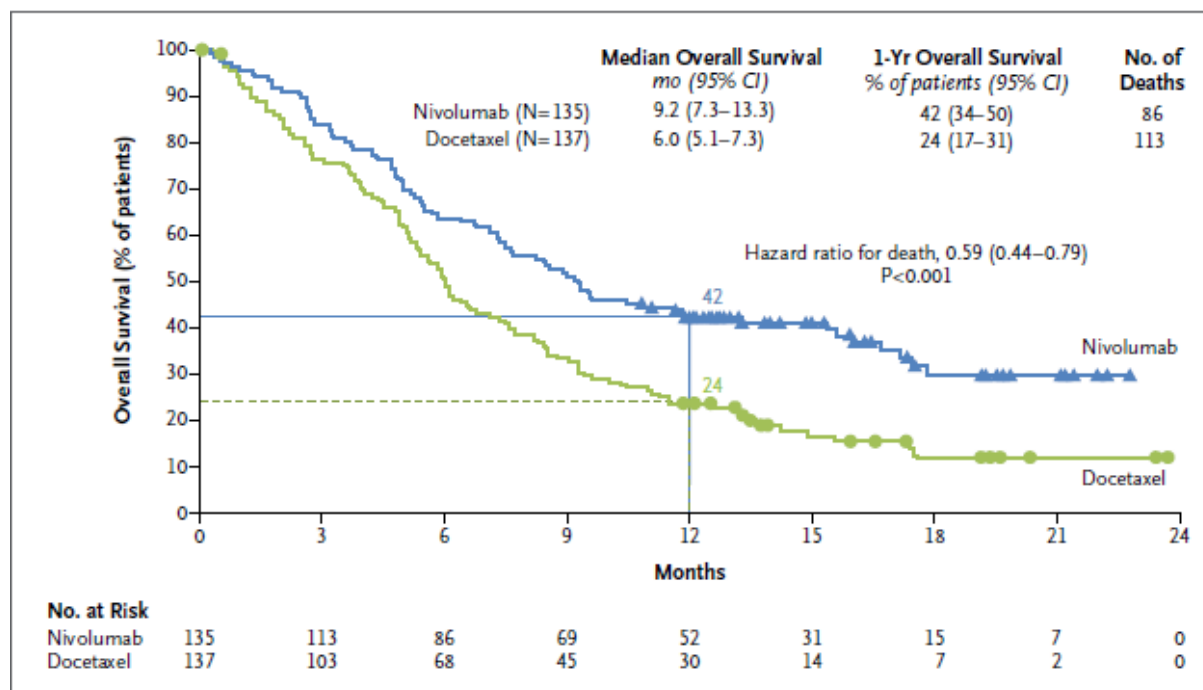
Analiza przeprowadzona po 1 roku obserwacji wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 41% (HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,79], p<0,001). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (9,2 mies. vs 6,0 mies.).

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 42% oraz 24% (RR=4,82 [95% CI: 2,71; 8,57], p=0,002, RD=0,33 [95% CI: 0,24; 0,43], p=0,01, NNT_{1 rok}= 6 [95% CI: 4; 14]).

Tab. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) (analiza po 1 roku obserwacji).

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
9,2 [7,3; 13,3]	6,0 [5,1; 7,3]	0,59 [0,44; 0,79]	<0,001

Ryc. 8. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza po 1 roku obserwacji).

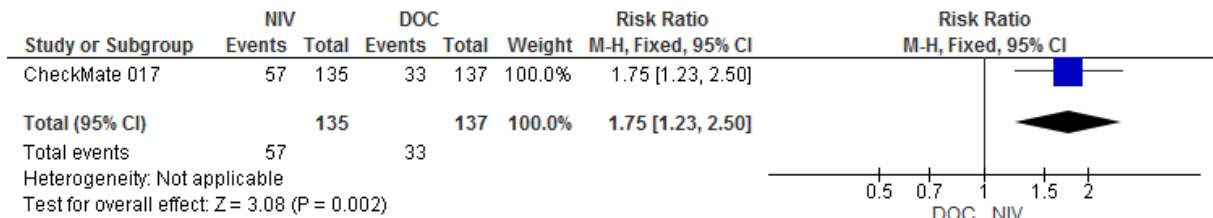


Analizowano wyniki dotyczące przeżywalności wszystkich randomizowanych pacjentów. Symbole oznaczają wartości ocenzone, a poziome linie wartości OS po 1 roku obserwacji.

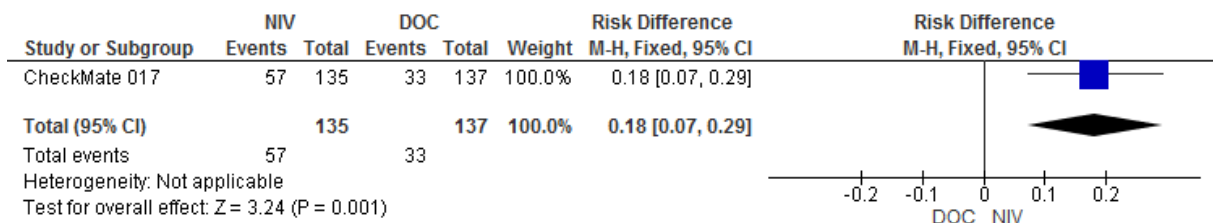
Tab. 25. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji).

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
przeżycie całkowite	57/135 (42)	33/137 (24)	4,82 [2,71; 8,57]	0,0002	0,33 [0,24; 0,43]	0,001	6 [4; 14]

Ryc. 9 Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji; RR).



Ryc. 10 Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji; RD).



5.1.2 Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne) – data odcięcia obserwacji: sierpień 2015 r.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.2.1 Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015) – data odcięcia obserwacji: grudzień 2014 r.

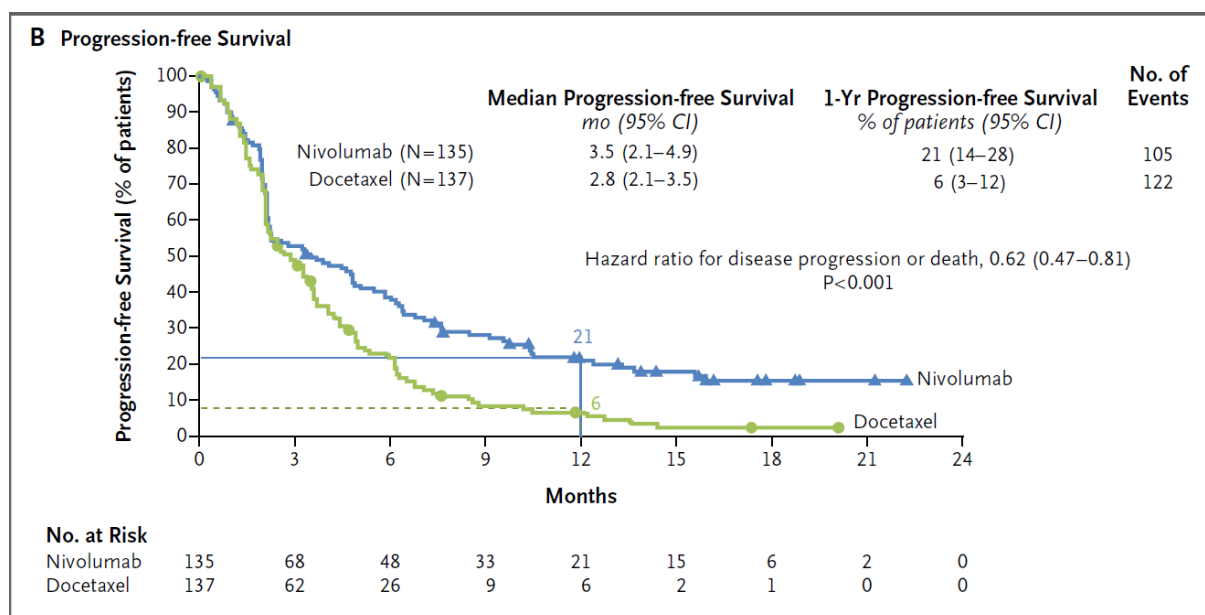
Analiza przeprowadzona w 1 roku trwania badania wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z docetaksem o 38% (HR=0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], $p < 0,001$). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (3,5 mies. vs 2,8 mies.).

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 21% i 6% (RR=3,68 [95% CI: 1,75; 7,75], $p = 0,0006$, RD=0,16 [95% CI: 0,08; 0,24], $p = 0,0001$, $NNT_{1\text{ rok}} = 7$ [95% CI: 5; 14]).

Tab. 28. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji docelowej (analiza po 1 roku obserwacji).

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
3,5 [2,1; 4,9]	2,8 [2,1; 3,5]	0,62 [0,47; 0,81]	<0,001

Ryc. 14. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (analiza po 1 roku obserwacji).



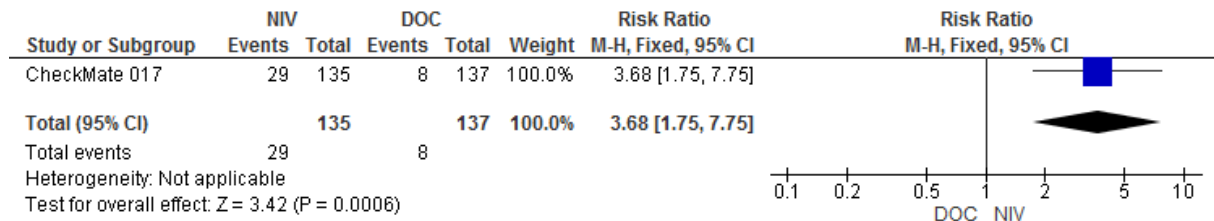
Analizowano wyniki dotyczące przeżywalności wszystkich randomizowanych pacjentów. PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny nowotworu, którą można było włączyć do analizy. Symbole oznaczają wartości ocenzone, a poziome linie wartości PFS po 1 roku obserwacji.

PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

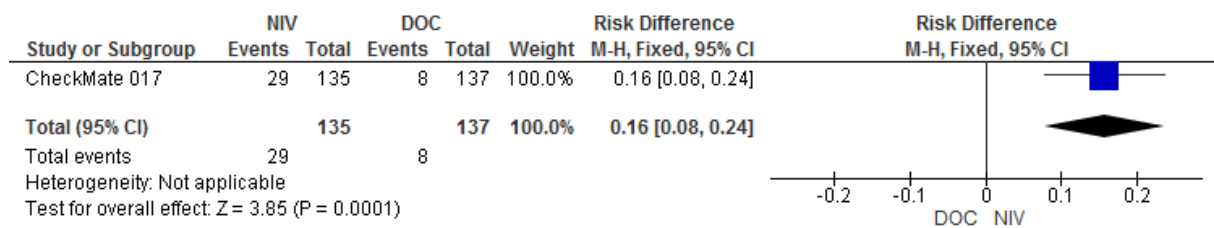
Tab. 29. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; analiza po 1 roku obserwacji).

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
przeżycie wolne od progresji	29/135 (21)	8/137 (6)	3,68 [1,75; 7,75]	0,0006	0,16 [0,08; 0,24]	0,0001	7 [5; 14]

Ryc. 15 Wyniki porównania NIVO vs DOC -- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RR; analiza po 1 roku obserwacji).



Ryc. 16 Wyniki porównania NIVO vs DOC -- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RD; analiza po 1 roku obserwacji).



5.2.2 Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne) – data odcięcia obserwacji: sierpień 2015 r.

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

5.3 Odpowiedź na leczenie

5.3.1 Odsetek obiektywnych odpowiedzi

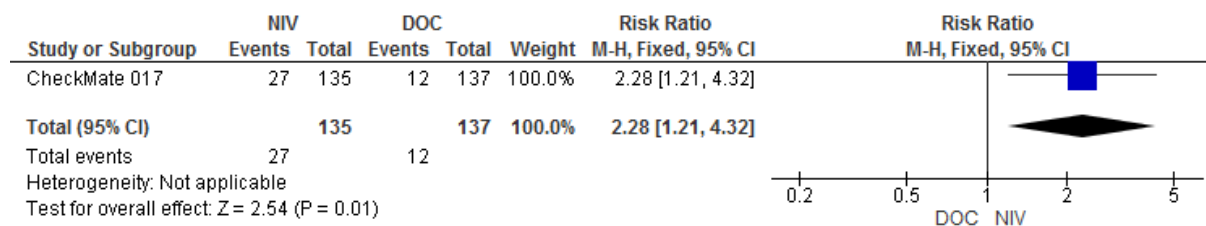
Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu niż w grupie docetakselu (RR=2,28 [95% CI: 1,21; 4,32], p=0,01, RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,19], p=0,008, NNT_{11 mies.}=9 [95% CI: 6; 34]).

Tab. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).

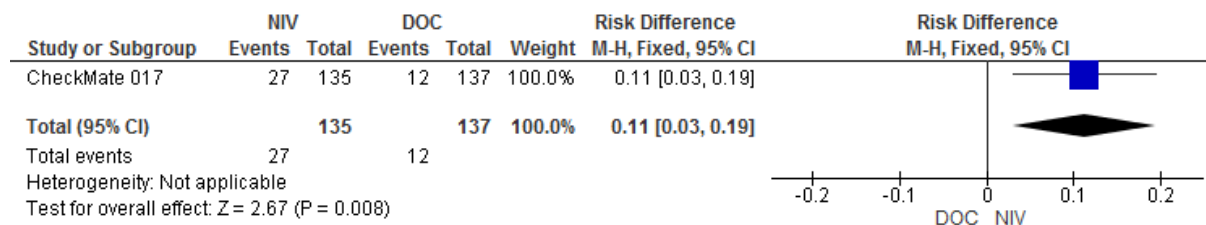
NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
27/135 (20)	12/137 (9)	2,28 [1,21; 4,32]	0,01	0,11 [0,03; 0,19]	0,008	9 [6; 34]

Potwierdzone odpowiedzi całkowite i częściowe zostały ocenione przez badacza zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*. Przedział ufności oparto na metodzie Clopper-Pearsona. Analizę przeprowadzono metodą warstwową w zależności od regionu geograficznego (Stany Zjednoczone lub Kanada vs Europa vs reszta świata) i wcześniejszego leczenia paklitakselem (tak vs nie).

Ryc. 20 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RR).



Ryc. 21 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RD).



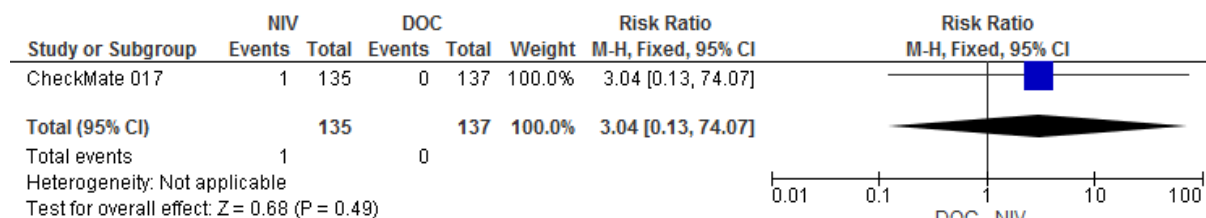
5.3.2 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wśród najlepszych odpowiedzi na leczenie ogółem nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie odpowiedzi całkowitej między grupą niwolumabu i docetakselu (RR=3,04 [95% CI: 0,13; 74,07], p=ns, RD=0,01 [95% CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT_{11 mies.}=na). Jedynie u 1 pacjenta w grupie niwolumabu stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie.

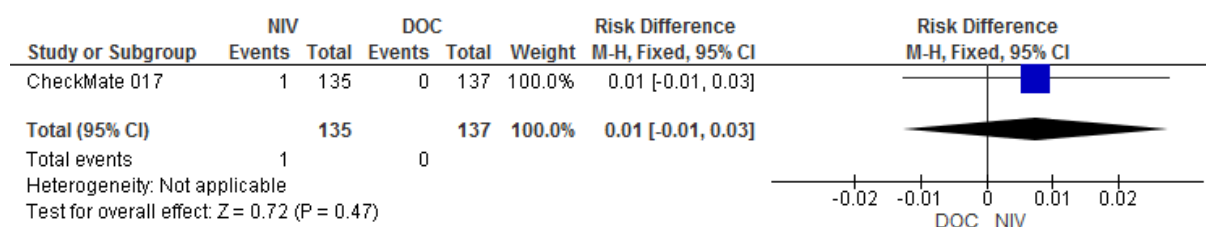
Tab. 32. Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
całkowita odpowiedź na leczenie	1/135 (1)	0/137 (0)	3,04 [0,13; 74,07]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 22 Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie (RR).



Ryc. 23 Wyniki porównania NIVO vs DOC - całkowita odpowiedź na leczenie (RD).



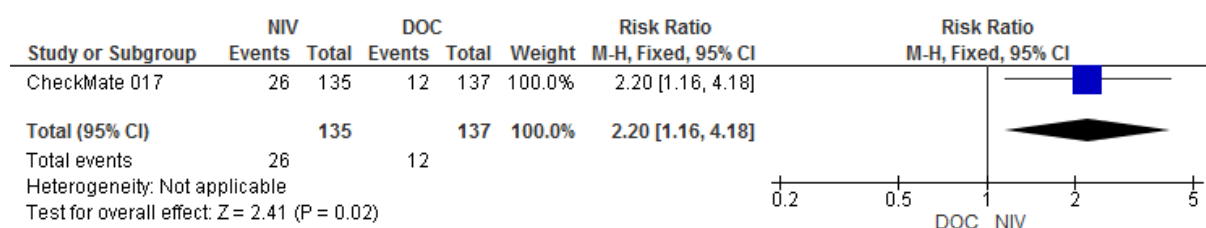
5.3.3 Częściowa odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu niż w grupie docetakselu (RR=2,20 [95% CI: 1,16; 4,18], p=0,02, RD=0,11 [95% CI: 0,02; 0,19], p=0,01, NNT_{11 mies.}=na).

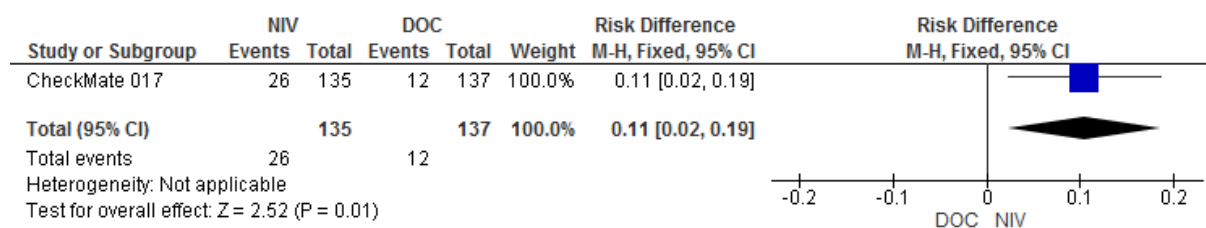
Tab. 33. Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
częściowa odpowiedź na leczenie	26/135 (19)	12/137 (9)	2,20 [1,16; 4,18]	0,02	0,11 [0,02; 0,19]	0,01	10 [6;43]

Ryc. 24 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RR).



Ryc. 25 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RD).



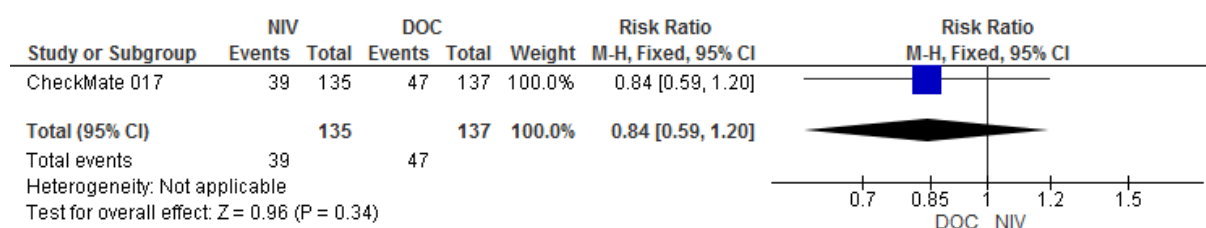
5.3.1 Choroba stabilna

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stabilizacji choroby między grupą niwolumabu i docetakselu (RR=0,84 [95% CI: 0,59; 1,20], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,16; 0,06], p=ns, NNT_{11 mies.}=na).

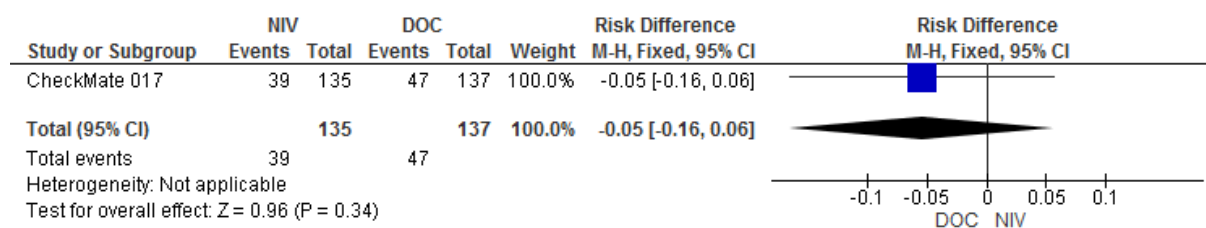
Tab. 34. Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna.

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
choroba stabilna	39/135 (29)	47/137 (34)	0,84 [0,59; 1,20]	ns	-0,05 [0,16; 0,06]	ns	na

Ryc. 26 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RR).



Ryc. 27 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RD).



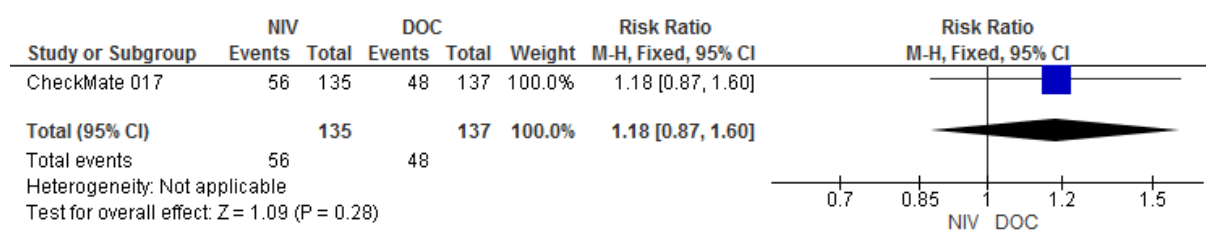
5.3.2 Progresja choroby

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie progresji choroby między grupą niwolumabu i docetakselu (RR=1,18 [95% CI: 0,87; 1,60], p=ns, RD=0,06 [95% CI: -0,05; 0,18], p=ns, NNT_{11 mies.}=na). U 13 pacjentów w grupie niwolumabu i 30 pacjentów w grupie docetakselu nie było możliwe ustalenie najlepszej odpowiedzi ogółem.

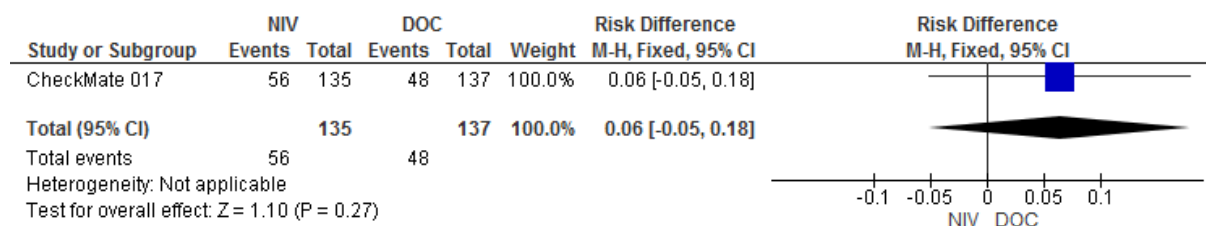
Tab. 35. Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby.

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
choroba stabilna	56/135 (42)	48/137 (35)	1,18 [0,87; 1,60]	ns	0,06 [-0,05; 0,18]	ns	na

Ryc. 28 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RR).



Ryc. 29 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RD).



5.3.3 Czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 2,2 miesiące (zakres od 1,6 do 11,8) w grupie niwolumabu i 2,1 miesiąca (zakres od 1,8 do 9,5) w grupie docetakselu.

Zakres trwania odpowiedzi w grupie niwolumabu wynosił od 2,9 do 20,5+ miesięcy („+” oznacza odpowiedź trwającą w momencie analizy), nie uzyskano mediany. W grupie docetakselu mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 8,4 mies., a zakres od 1,4+ („+” oznacza dane ukryte z powodu otrzymywania przez pacjenta dodatkowej terapii) do 15,2+ mies. („+” oznacza odpowiedź trwającą podczas zbierania danych).

Tab. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – mediana czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi.

Czas:*	NIVO, mediana (zakres), mies.	DOC, mediana (zakres), mies.
do wystąpienia odpowiedzi**	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
trwania odpowiedzi***	nr (2,9 – 20,5+)	8,4 (1,4+ – 15,2+)

nr – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

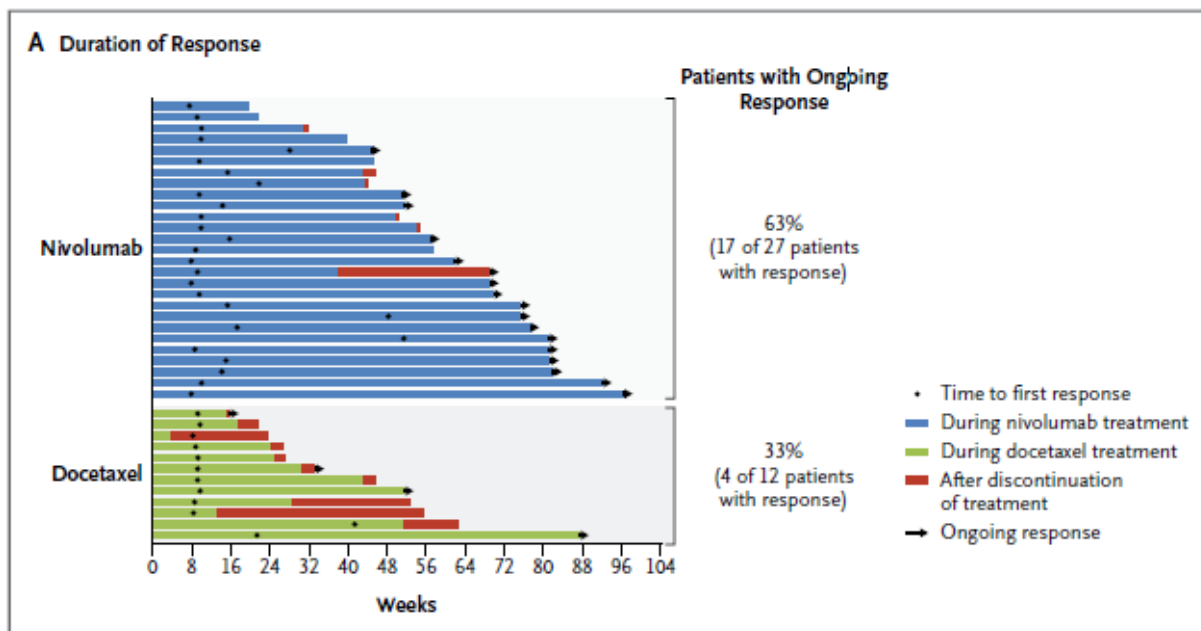
*Analizę przeprowadzono w grupie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (27 pacjentów w grupie niwolumabu i 12 pacjentów w grupie docetakselu).

**Czas do wystąpienia odpowiedzi zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej częściowej lub kompletnej odpowiedzi.

***Obliczony z użyciem metody Kaplana-Meiera. Długość odpowiedzi zdefiniowano jako czas od daty pierwszej odpowiedzi do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny guza. Symbol + oznacza wartości ocenzone. Wartość 1,4 ocenzone z powodu rozpoczęcia kolejnej terapii u 1 pacjenta, a pozostałe wartości z powodu trwania odpowiedzi podczas analizy danych.

Mimo braku osiągnięcia mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie niwolumabu, wyniki zebrane od pacjentów z odpowiedzią na leczenie przedstawione na wykresie poniżej świadczą o wyższości niwolumabu w tym zakresie.

Ryc. 30 Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi.



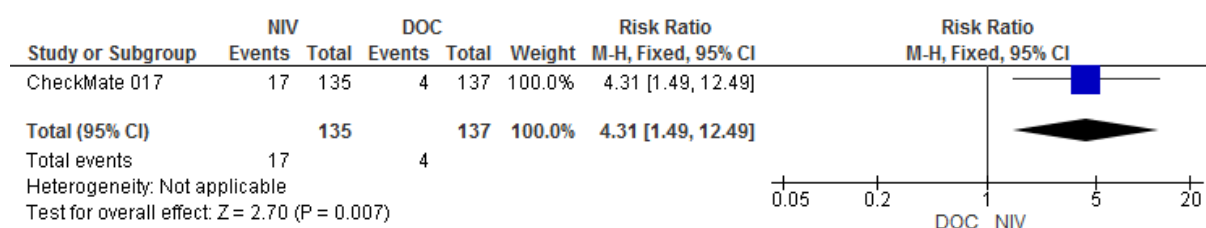
Charakterystyka odpowiedzi i progresji na chorobę zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*. Słupki oznaczają długość odpowiedzi na leczenie. Strzałki oznaczają trwającą odpowiedź podczas zbierania danych.

Odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (RR=4,31 [95% CI: 1,49; 12,49], p=0,007, RD=0,10 [95% CI: 0,03; 0,16], p=0,002, NNT_{11 mies.}= 11 [95% CI: 7; 30]).

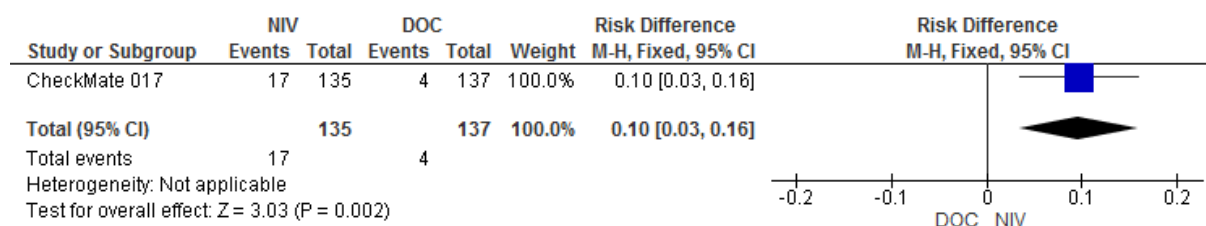
Tab. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią.

Punkt końcowy	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
trwająca odpowiedź	17/135 (28)	4/137 (13)	4,31 [1,49; 12,49]	0,007	0,10 [0,03; 0,16]	0,002	11 [7; 30]

Ryc. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RR; analiza po 18 miesiącach obserwacji).



Ryc. 32 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RD).



5.4 Punkty końcowe oceniane przez pacjenta

5.4.1 HRQoL – wyniki przedstawione w doniesieniach konferencyjnych

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (skala od 0 do 1) oraz wizualnej skali analogowej EQ-VAS (skala od 0 do 100). Wyższy wynik w obu przypadkach oznaczał lepszy stan zdrowia, a minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*, MID) wyniosła 0,08 dla EQ-5D oraz 7 dla EQ-VAS. Przez 6 pierwszych miesięcy leczenia w grupie NIVO ocenę przeprowadzano co 4 tygodnie, a w grupie DOC co 3 tygodnie. Następnie w obu grupach ocena następowała co 6 tygodni. Po przerwaniu leczenia pacjentów oceniano jeszcze w ciągu 2 kolejnych wizyt (Reck 2015).

U 71,9% (97/135) pacjentów z grupy NIVO i u 64,2% (88/137) pacjentów z grupy DOC wykonano wyjściową i ≥ 1 późniejszą ocenę HRQoL przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wyjściowe oceny HRQoL przeprowadzone z użyciem kwestionariuszy EQ-VAS i EQ-5D były podobne w grupie NIVO (odpowiednio: 63,7 [18,2]) i 0,683 [0,208]) oraz DOC (66,3 [20,5] i 0,663 [0,284]).

W ramieniu NIVO indeks EQ-VAS był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do wartości wyjściowych w tygodniach: 12, od 20 do 36 i 48. Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 24 do 36 i 48 były wyższe niż MID. Po 54 tygodniu oceniono już mniej niż 10 pacjentów.

W ramieniu NIVO indeks EQ-5D był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do wartości wyjściowych w tygodniach: od 16 do 30 i od 42 do 54 ($p \leq 0,05$). Dodatkowo różnice osiągnięte względem wartości wyjściowych w tygodniach od 42 do 54 były wyższe niż MID.

W ramieniu DOC nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między poziomem wyjściowym indeksów EQ-VAS i EQ-5D do 18 tygodnia, po którym liczebność próby spadła poniżej 10.

Przy wizytach pacjentów po przerwaniu leczenia NIVO i DOC nie stwierdzano różnic w zakresie EQ-VAS i EQ-5D względem wartości początkowych poza 1 pacjentem z grupy DOC, u którego stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wyniku indeksu EQ-5D na 1. wizycie po przerwaniu terapii.

[Redacted text block]

5.4.2 LCSS - wyniki przedstawione w doniesieniach konferencyjnych

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

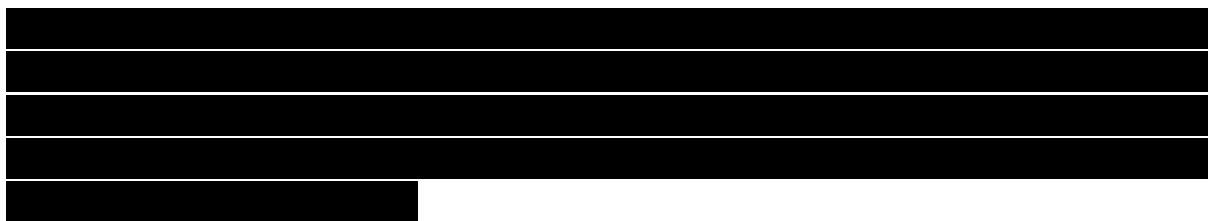
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

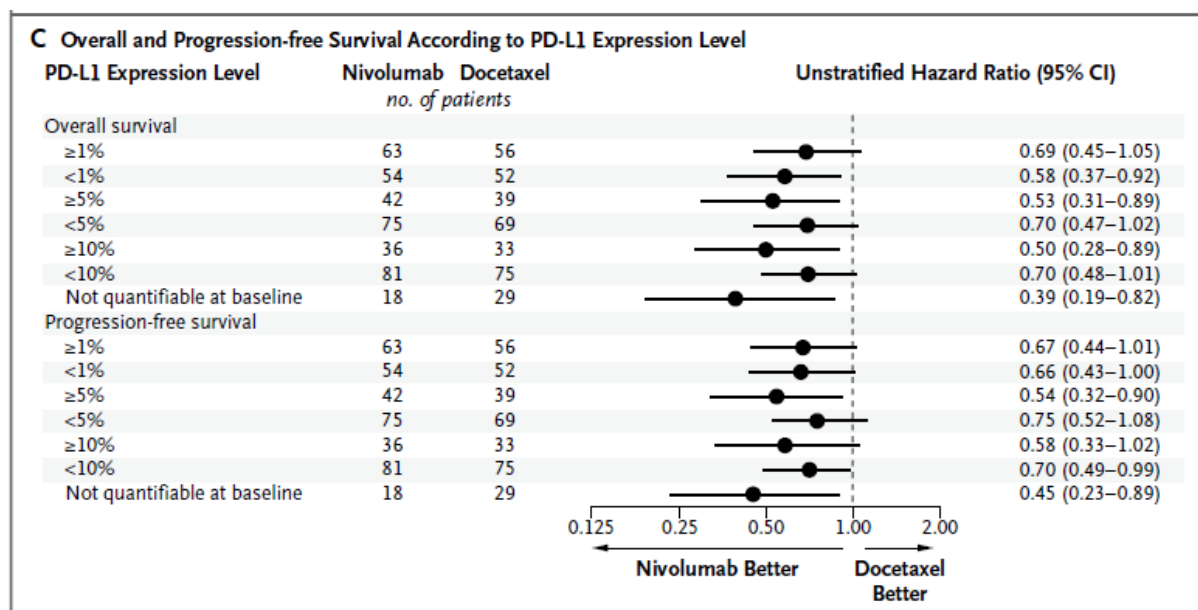




5.5 Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza

U 225 (83%) z 272 randomizowanych pacjentów określono ilościowo ekspresję liganda receptora programowanej śmierci PD-L1. Udział pacjentów z podobną ekspresją PDL-1 w obu leczonych grupach był podobny – patrz wykres poniżej. Na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia w subgrupach podzielonych ze względu na ekspresję PDL-1 ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$; $\geq 5\%$ lub $< 5\%$; $\geq 10\%$ lub $< 10\%$ stwierdzono, że ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem predykcyjnym ani prognostycznym punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Wyniki w zakresie OS oraz PFS we wszystkich subpopulacjach PDL-1 faworyzowały stosowanie niwolumabu i utrzymywały się na poziomach zbliżonych do wyników dla populacji ogólnej.

Ryc. 40. Wyniki porównania NIVO vs DOC – skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza.



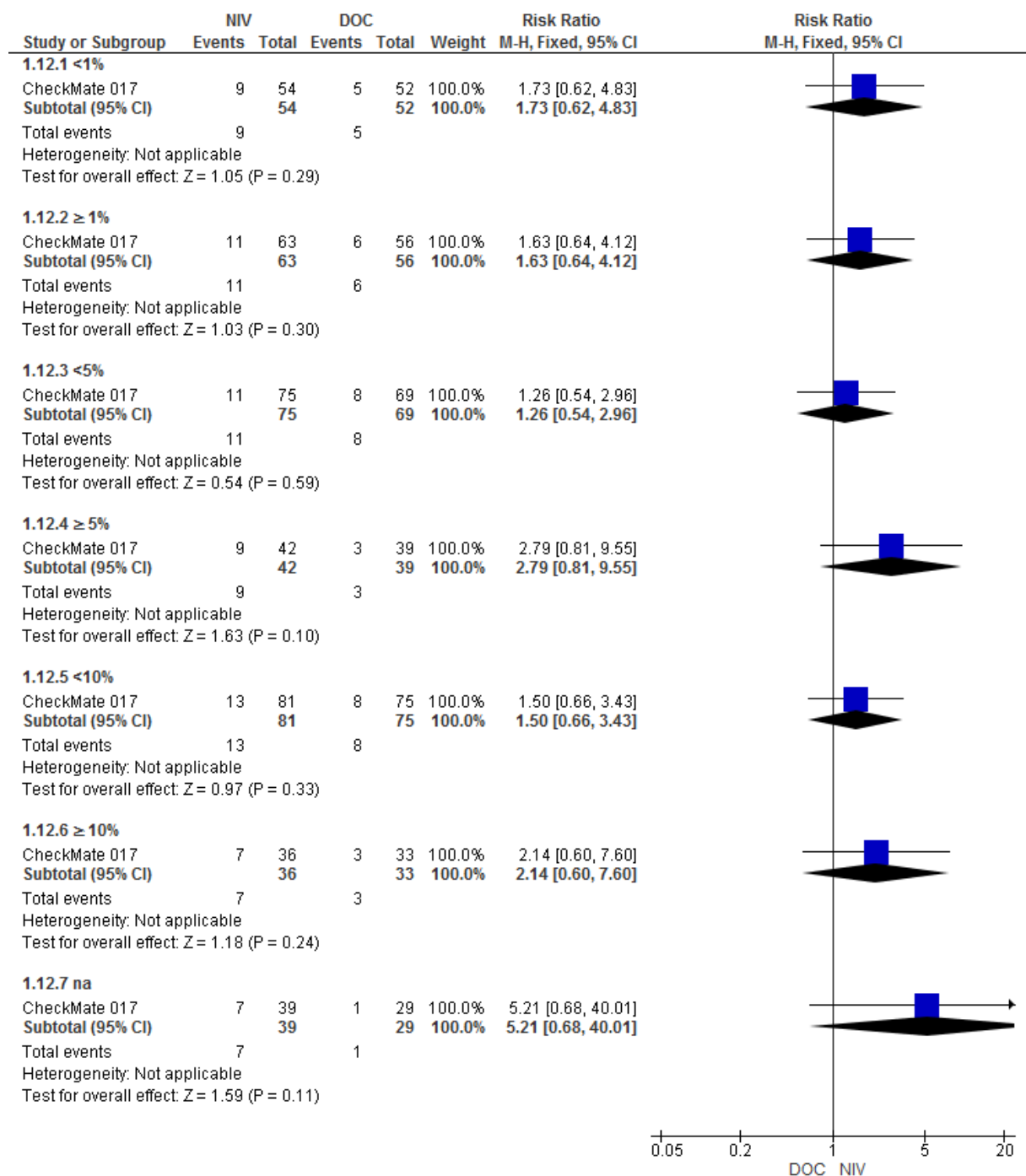
Wyniki liczbowe w zakresie ORR w subpopulacjach PDL-1 podzielonych pod względem ekspresji PD-L1 również faworyzowały stosowanie niwolumabu i utrzymywały się na poziomach zbliżonych do wyników dla populacji ogólnej.

Tab. 40. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.

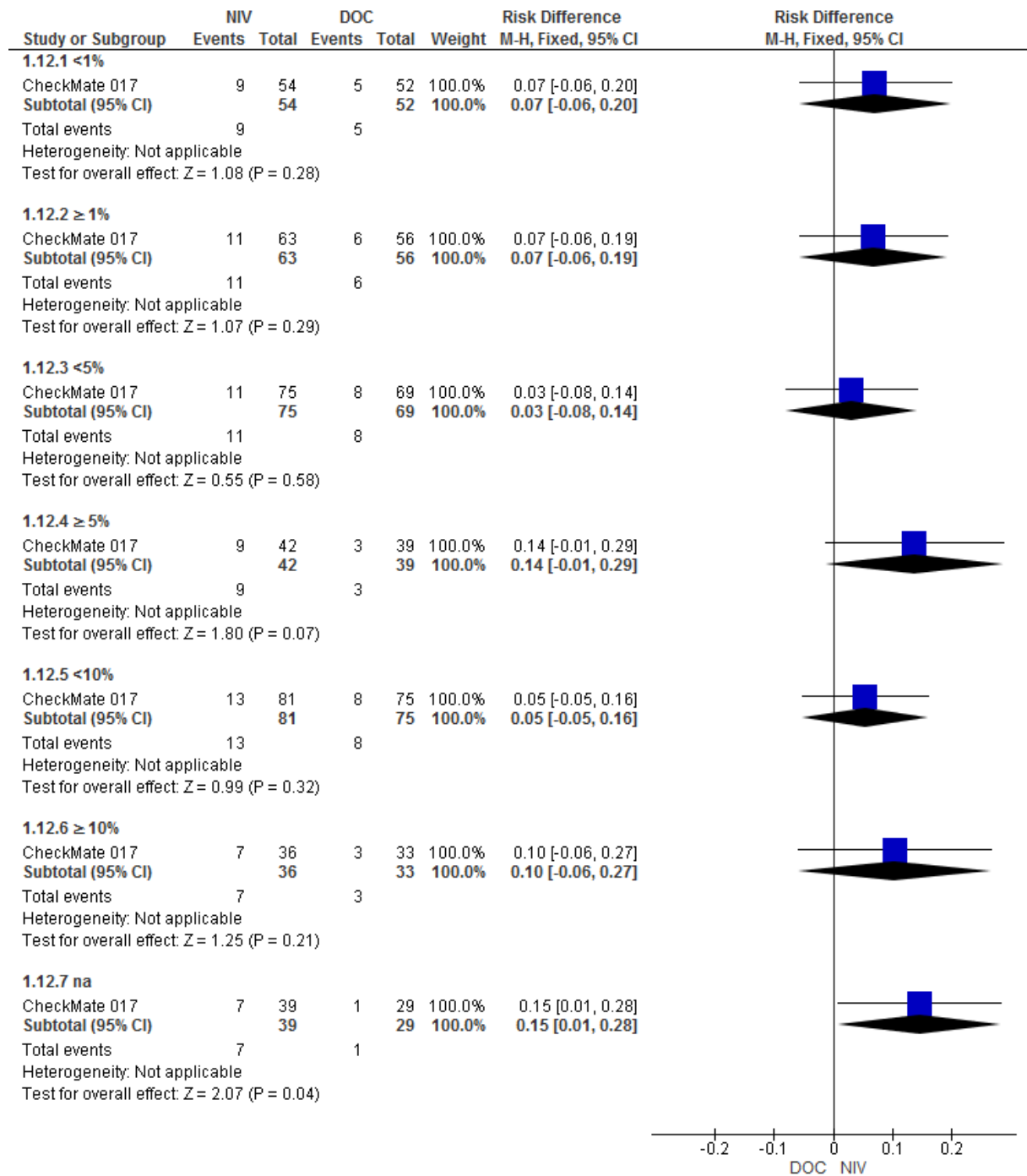
Ekspresja PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<1%	9 (17)/54	5 (10)/52	1,73 [0,62; 4,83]	ns	0,07 [-0,06; 0,20]	ns	na
≥1%	11 (17)/63	6 (11)/56	1,63 [0,64; 4,12]	ns	0,07 [-0,06; 0,19]	ns	na
<5%	11 (15)/75	8 (12)/69	1,26 [0,54; 2,96]	ns	0,03 [-0,08; 0,14]	ns	na
≥5%	9 (21)/42	3 (8)/39	2,79 [0,81; 9,55]	ns	0,14 [-0,01; 0,29]	ns	na
<10%	13 (16)/81	8 (11)/75	1,50 [0,66; 3,43]	ns	0,05 [-0,05; 0,16]	ns	na
≥10%	7 (19)/36	3 (9)/33	2,14 [0,60; 7,60]	ns	0,10 [-0,06; 0,27]	ns	na
na	7 (39)/18	1 (3)/29	5,21 [0,68; 40,01]	ns	0,15 [0,01; 0,28]	0,04	3 [2; 9]

* Częściowe i całkowite odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 potwierdzone przez badaczy.

Ryc. 41 Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RR).



Ryc. 42 Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RD).



6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP po wcześniejszej chemioterapii w porównaniu do docetakselu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego CheckMate 017.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. W grupie niwolumabu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z leczeniem, natomiast w grupie docetakselu wystąpiły 3 zgony związane z leczeniem, z następujących przyczyn: śródmiąższowa choroba płuc, krwotok płucny i posocznica.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹ Zgodnie z ChPL, niwolumab będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie – osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).^{29,30,31} Informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych niwolumabem w ramach badań klinicznych lub w rzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA,³² jak i EMA (patrz ChPL).

W badaniu CheckMate 017 oceniano następujące punkty końcowe związane z bezpieczeństwem ocenianych terapii:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- inne wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
- czas do pojawienia się i ustania zdarzeń niepożądanych
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.

W badaniu CheckMate 017 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 260 chorych, z czego 131 chorych przyjmowało niwolumab, natomiast 129 – docetaksel.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

6.1 Wyniki analizy okresowej (publikacja Brahmer 2015)

6.1.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (odpowiednio u 86% i 58% pacjentów; RR=0,67 [95% CI: 0,57; 0,79], $p<0,00001$, RD=-0,28 [95% CI: -0,38; -0,18], $p<0,00001$, NNT_{11 mies.}=4 [95% CI: 3; 6]). Zdarzenia niepożądane 3-4 związane z leczeniem stopnia również występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż w grupie niwolumabu (odpowiednio u 55% oraz 7% pacjentów; RR=0,12 [95% CI: 0,07; 0,24], $p<0,00001$, RD=-0,48 [95% CI: -0,58; -0,39], $p<0,00001$, NNT_{11 mies.}=3 [95% CI: 2; 3]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (odpowiednio u 24% i 7% pacjentów; RR=0,29 [95% CI: 0,14; 0,58], $p=0,0005$, RD=-0,17 [95% CI: -0,26; -0,09], $p<0,0001$, NNT_{11 mies.}=6 [95% CI: 4; 12]). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia również występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż w grupie niwolumabu (odpowiednio u 19% oraz 2% pacjentów; RR=0,12 [95% CI: 0,04; 0,38], $p=0,0004$, RD=-0,17 [95% CI: -0,24; -0,10], $p<0,00001$, NNT_{11 mies.}=6 [95% CI: 5; 11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych 5 stopnia.

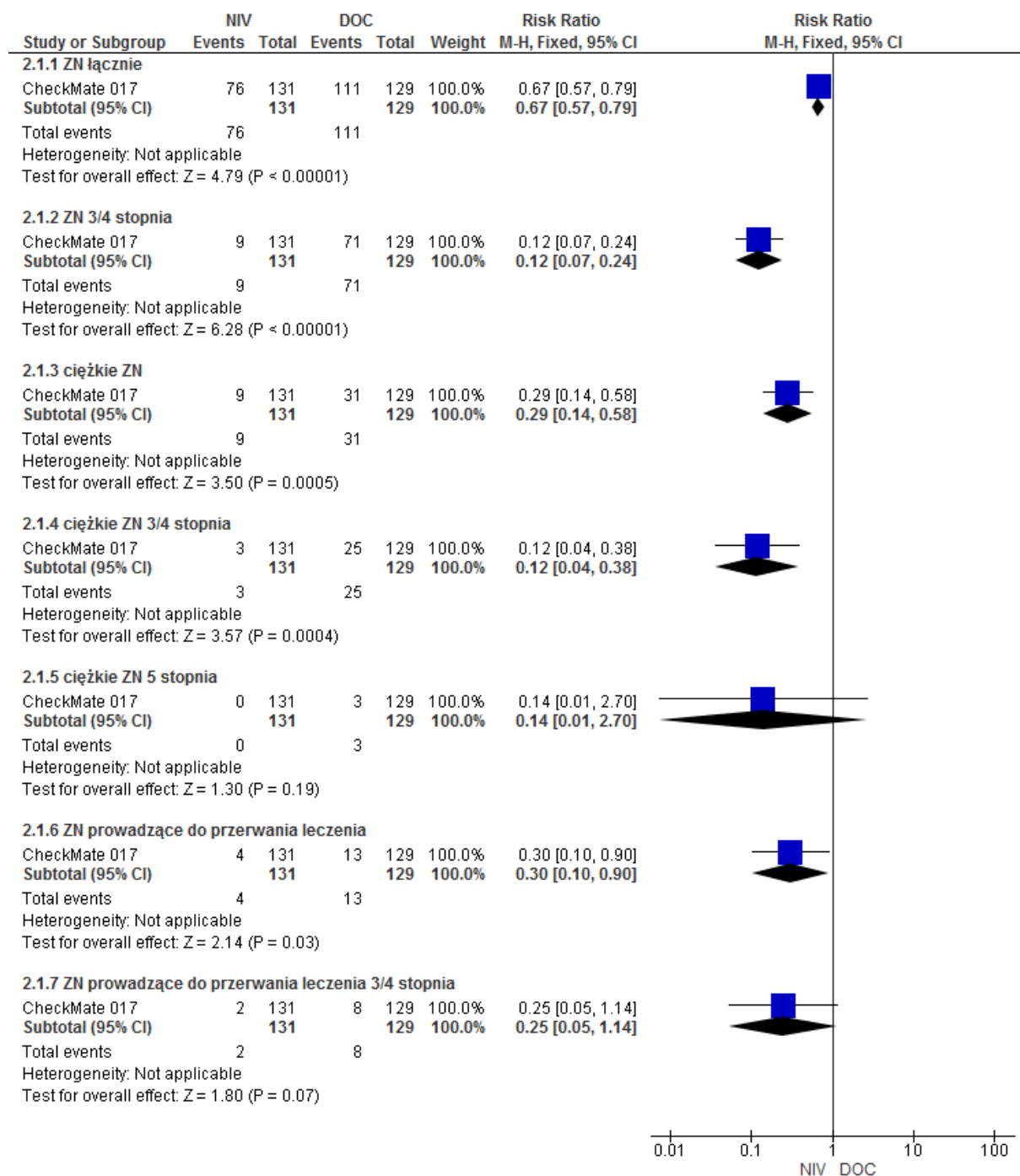
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (odpowiednio u 10% i 3% pacjentów; RR=0,30 [95% CI: 0,10; 0,90], $p=0,003$, RD=-0,07 [95% CI: -0,13; -0,01], $p=0,02$, NNT_{11 mies.}=15 [95% CI: 8; 96]). Wykazano trend w kierunku częstszego występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia związanych z leczeniem prowadzących do jego przerwania w grupie docetakselu w porównaniu z niwolumabem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio u 6% oraz 2% pacjentów; RR=0,25 [95% CI: 0,05; 1,14], $p=ns$, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,001], $p<0,00001$, NNT_{11 mies.}=22 [95% CI: 11; 7624]).

Tab. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.

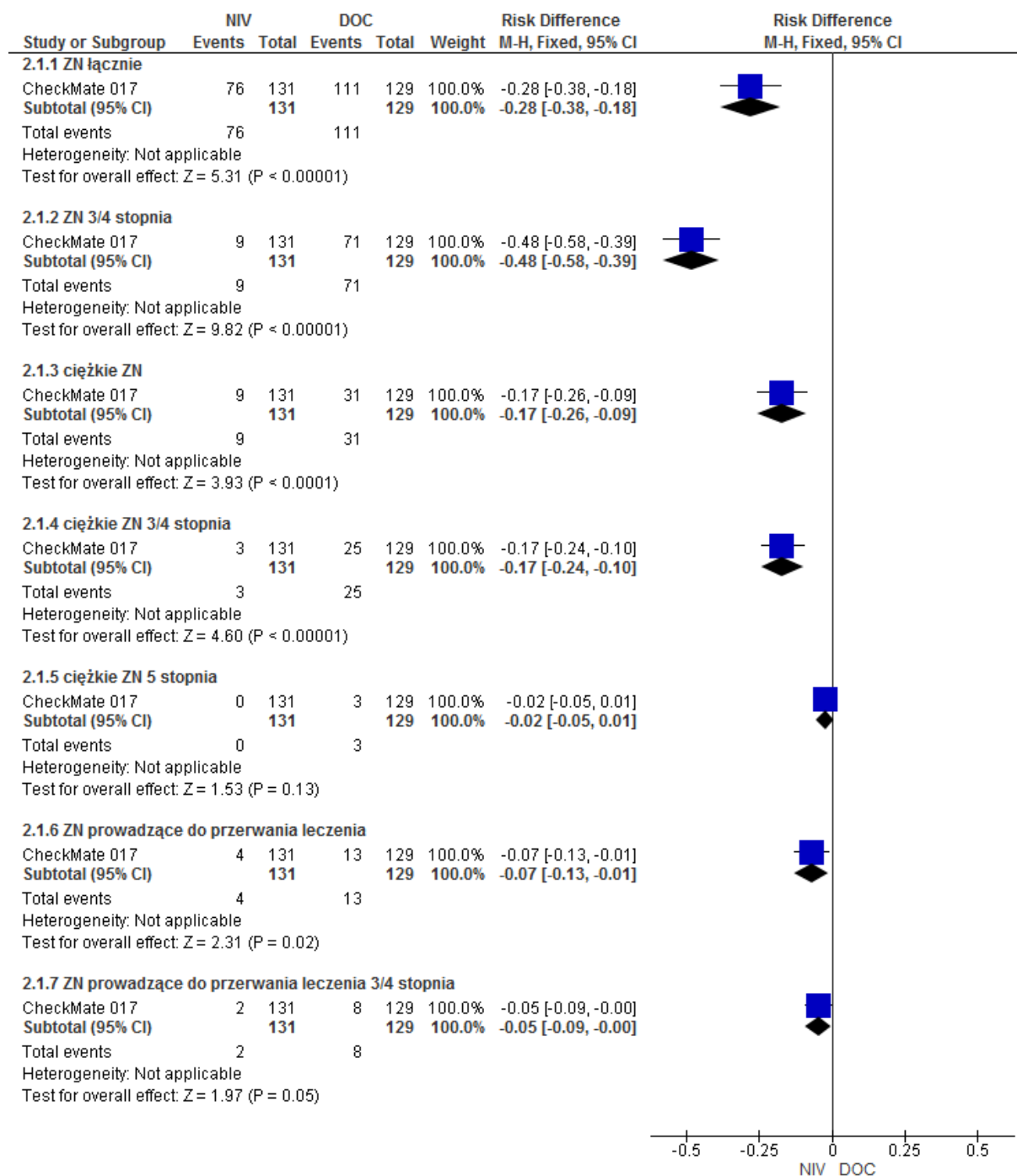
Punkt końcowy	NIVO, N=131, n (%)	DOC, N=129, n (%)*	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT* [95%CI]
ZN łącznie	76 (58)	111 (86)	0,67 [0,57; 0,79]	<0,00001	-0,28 [-0,38; -0,18]	<0,00001	4 [3; 6]
ZN 3/4 stopnia	9 (7)	71 (55)	0,12 [0,07; 0,24]	<0,00001	-0,48 [-0,58; -0,39]	<0,00001	3 [2; 3]
ciężkie ZN	9 (7)	31 (24)	0,29 [0,14; 0,58]	0,0005	-0,17 [-0,26; -0,09]	<0,0001	6 [4; 12]
ciężkie ZN 3/4 stopnia	3 (2)	25 (19)	0,12 [0,04; 0,38]	0,0004	-0,17 [-0,24; -0,10]	<0,00001	6 [5; 11]
ciężkie ZN 5 stopnia	0 (0)	3 (2)	0,14 [0,01; 2,70]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia	4 (3)	13 (10)	0,30 [0,10; 0,90]	0,003	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,02	15 [8; 96]
ZN 3/4 stopnia prowadzące do przerwania leczenia	2 (2)	8 (6)	0,25 [0,05; 1,14]	ns	-0,05 [-0,09; -0,001]	0,049	22 [11; 7624]

* NNT zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie.

Ryc. 43 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).



Ryc. 44 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).



6.1.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów

Spośród wszystkich raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby neutrofilii występowały częściej w grupie docetakselu niż niwolumabu (odpowiednio: RR=0,07 [95% CI: 0,02; 0,29], p=0,0002, RD=-0,20 [95% CI: -0,28; -0,13], p<0,00001, NNT_{11 mies.}=5 [95% CI: 4; 8]; RR=0,12 [95% CI: 0,02; 0,97], p=0,047, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,01], p=0,05, NNT_{11 mies.}=19 [95% CI: 11; 99]; RR=0,02 [95% CI: 0,00; 0,17], p=0,0002, RD=-0,32 [95% CI: -0,40; -0,24], p=0,0002, NNT_{11 mies.}=4 [95% CI: 3; 5]; RR=0,03 [95% CI: 0,002; 0,56], p=0,02, RD=-0,11 [95% CI: -0,16; -0,05], p=0,0001, NNT_{11 mies.}=10 [95% CI: 7; 19]; RR=0,06 [95% CI: 0,003; 0,99], p=0,046, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,02], p=0,005, NNT_{11 mies.}=17 [95% CI: 10; 55]).

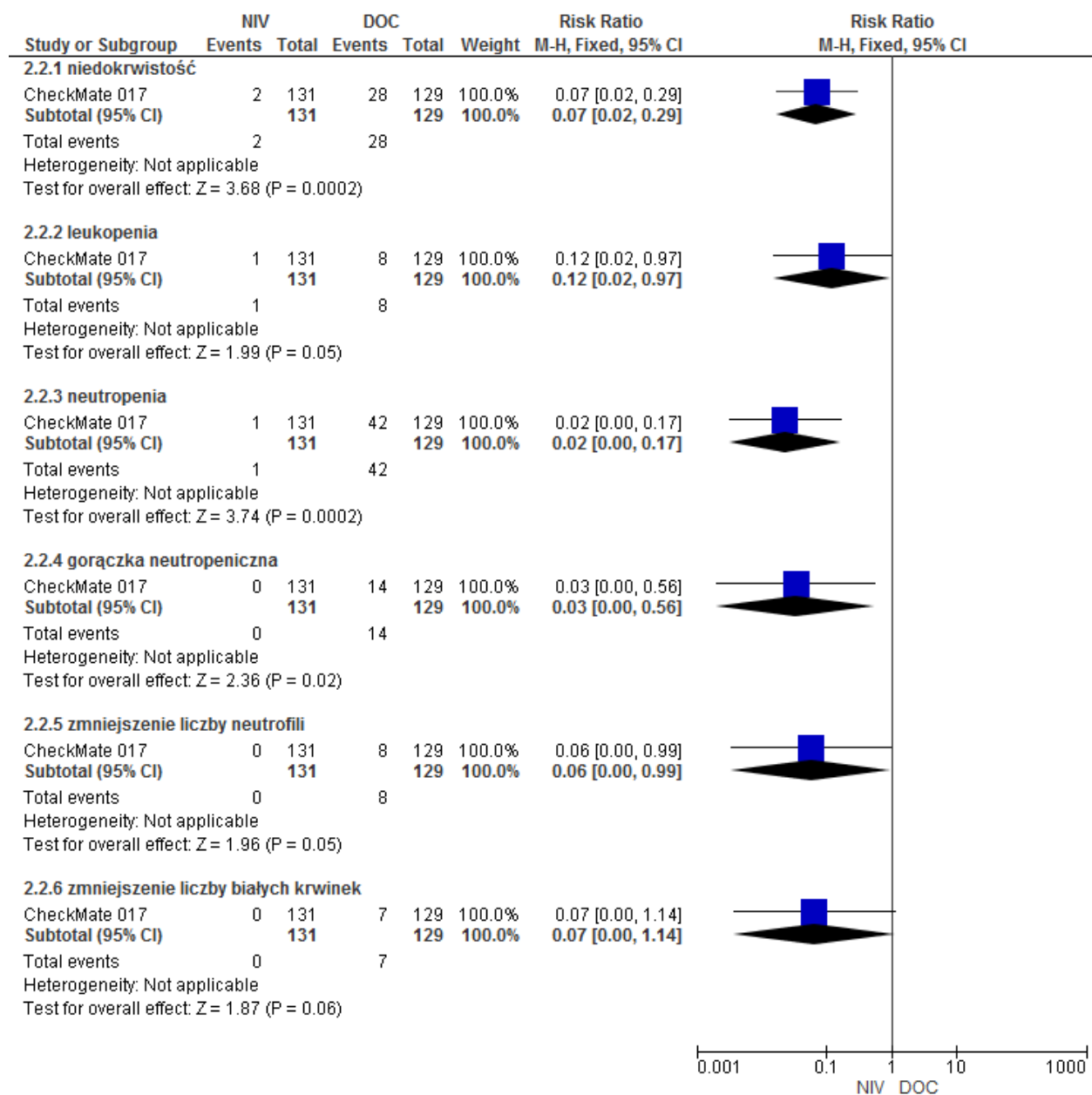
Jedynie w zakresie o zmniejszenia liczby białych krwinek wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,07 [95% CI: 0,004; 1,14], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,01], p=0,01, NNT_{11 mies.}=19 [95% CI: 11; 78]).

Tab. 42. Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.

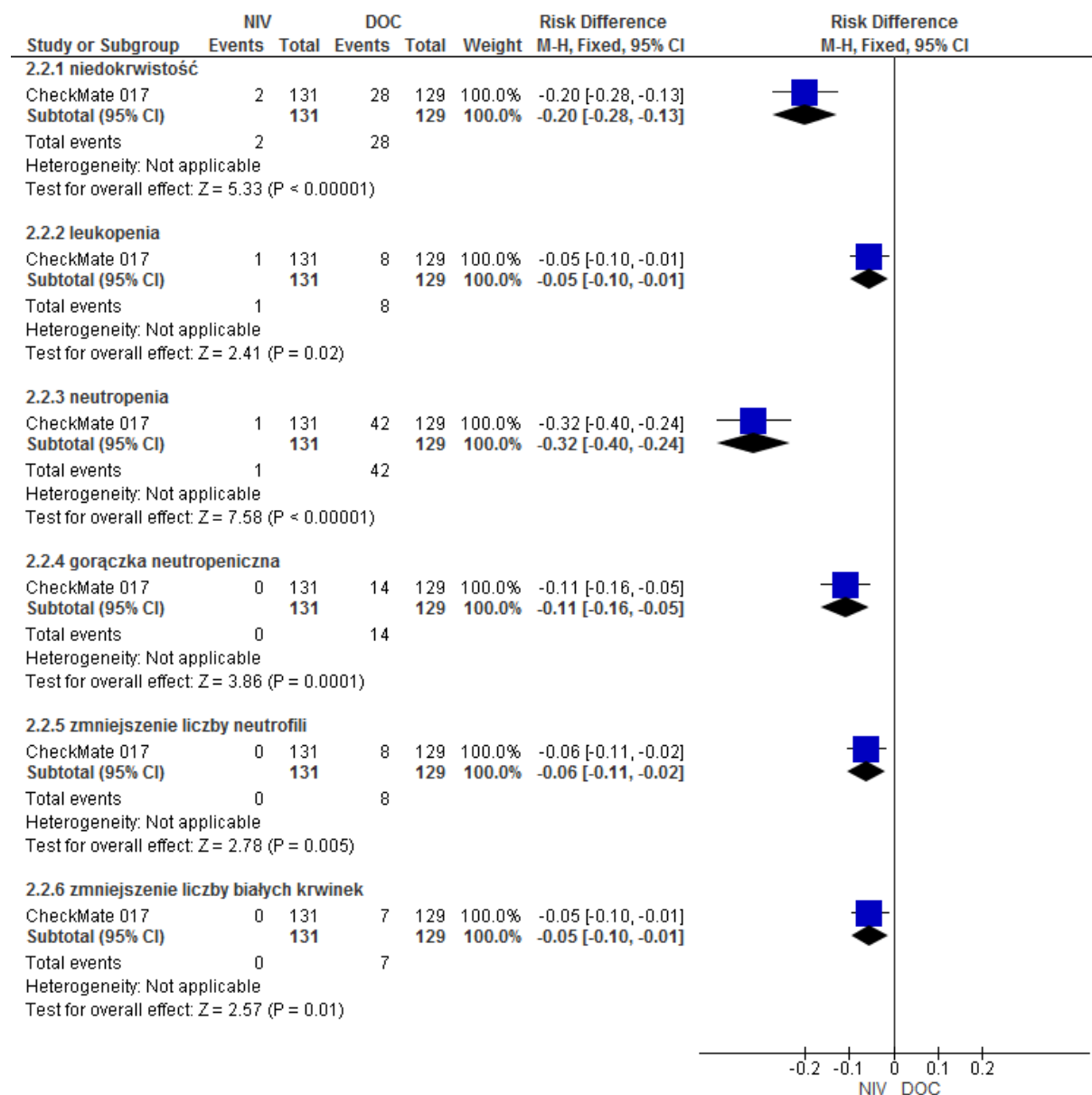
Punkt końcowy	NIVO, N=131, n (%)	DOC, N=129, n (%)*	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT* [95%CI]
Hematologiczne zdarzenia niepożądane							
<u>niedokrwistość</u>	<u>2 (2)</u>	<u>28 (22)</u>	<u>0,07 [0,02; 0,29]</u>	<u>0,0002</u>	<u>-0,20 [-0,28; -0,13]</u>	<u><0,00001</u>	<u>5 [4; 8]</u>
<u>leukopenia</u>	<u>1 (1)</u>	<u>8 (6)</u>	<u>0,12 [0,02; 0,97]</u>	<u>0,047</u>	<u>-0,05 [-0,10; -0,01]</u>	<u>0,02</u>	<u>19 [11; 99]</u>
<u>neutropenia</u>	<u>1 (1)</u>	<u>42 (33)</u>	<u>0,02 [0,00; 0,17]</u>	<u>0,0002</u>	<u>-0,32 [-0,40; -0,24]</u>	<u><0,00001</u>	<u>4 [3; 5]</u>
<u>gorączka neutropeniczna</u>	<u>0</u>	<u>14 (11)</u>	<u>0,03 [0,002; 0,56]</u>	<u>0,02</u>	<u>-0,11 [-0,16; -0,05]</u>	<u>0,0001</u>	<u>10 [7; 19]</u>
<u>zmniejszenie liczby neutrofilii</u>	<u>0</u>	<u>8 (6)</u>	<u>0,06 [0,003; 0,99]</u>	<u>0,046</u>	<u>-0,06 [-0,11; -0,02]</u>	<u>0,005</u>	<u>17 [10; 55]</u>
zmniejszenie liczby białych krwinek	0	7 (5)	0,07 [0,004; 1,14]	ns	-0,05 [-0,10; -0,01]	0,01	19 [11; 78]

* NNT zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie.

Ryc. 45 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).



Ryc. 46 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).



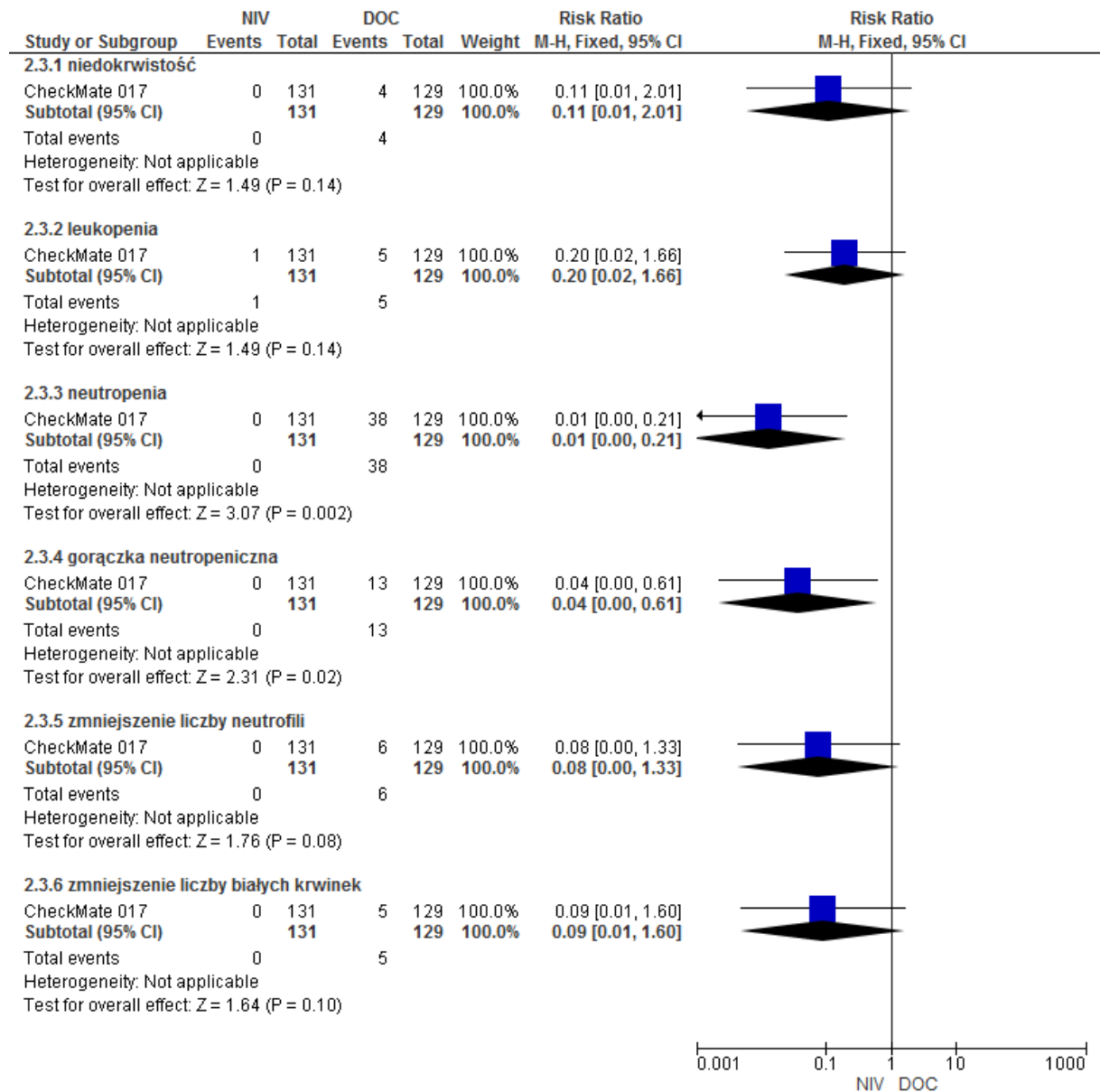
Spośród raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów, tylko u 1 pacjenta stosującego niwolumab wystąpiło zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia – leukopenia. Neutropenia i gorączka neutropeniczna 3-4 stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych docetakselem (odpowiednio: RR=0,01 [95% CI: 0,001; 0,21], p=0,002, RD=-0,29 [95% CI: -0,37; -0,22], p<0,00001, NNT_{11 mies.}=4 [95% CI: 3; 5]; RR=0,04 [95% CI: 0,002; 0,61], p=0,02, RD=-0,10 [95% CI: -0,15; -0,05], p=0,0002, NNT_{11 mies.}=10 [95% CI: 7; 22]). Wykazano trend w kierunku częstszego występowania zmniejszenia liczby neutrofilii i zmniejszenia liczby białych krwinek 3-4 stopnia, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,08 [95% CI: 0,004; 1,33], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,01], p=0,02, NNT_{11 mies.}=22 [95% CI: 12; 132]; RR=0,07 [95% CI: 0,00; 1,14], p=ns, RD=-0,05 - 0,04 [95% CI: -0,07; -0,003], p=0,04, NNT_{11 mies.}=26 [95% CI: 14; 384]). Nie odnotowano różnicy w zakresie występowania niedokrwistości i leukopenii 3-4 stopnia.

Tab. 43. Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.

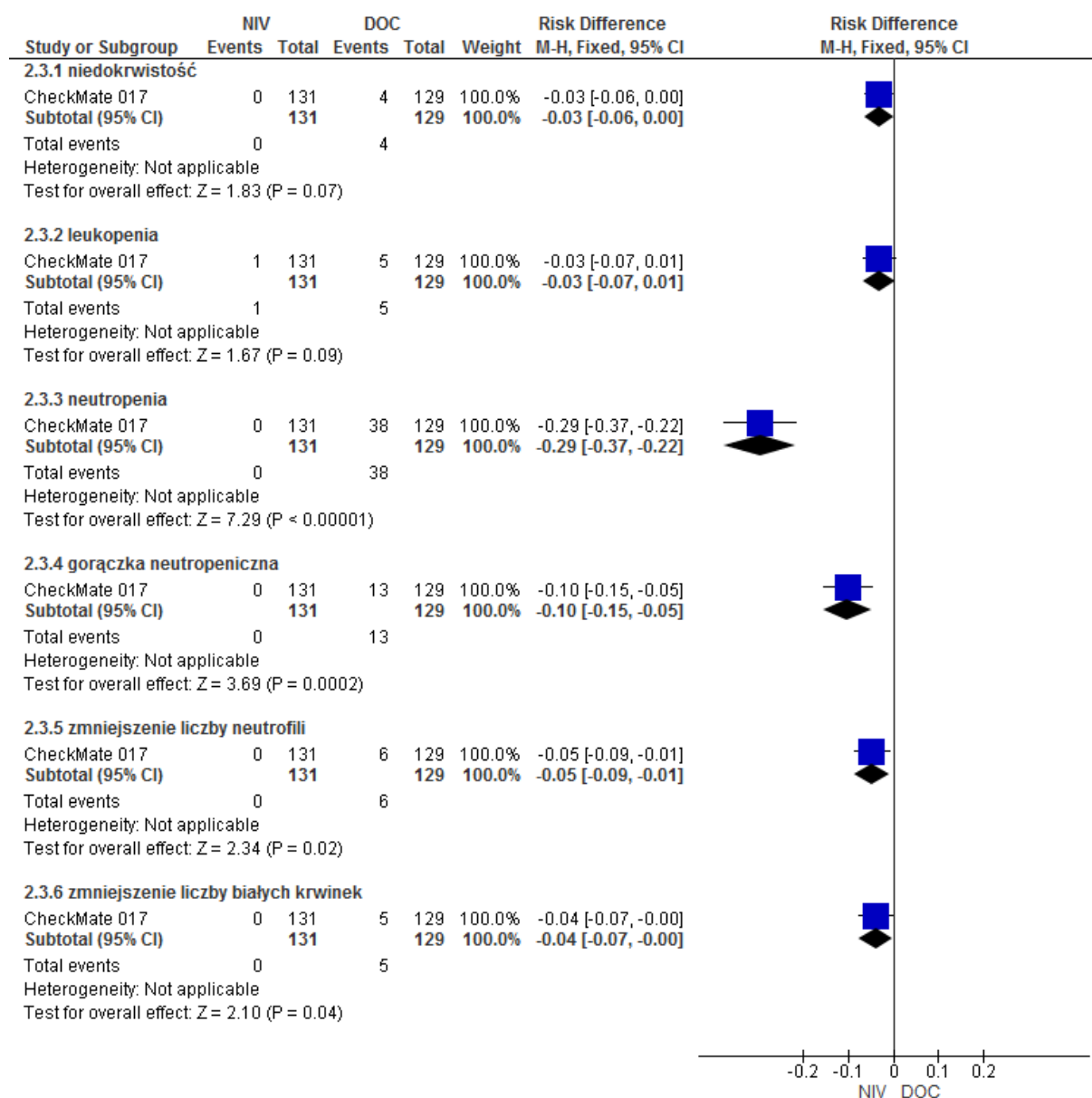
Punkt końcowy	NIVO, N=131, n (%)	DOC, N=129, n (%)*	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT* [95%CI]
Hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia							
niedokrwistość	0	4 (3)	0,11 [0,01; 2,01]	ns	-0,03 [-0,06; 0,002]	ns	na
leukopenia	1 (1)	5 (4)	0,20 [0,02; 1,66]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
<u>neutropenia</u>	<u>0</u>	<u>38 (30)</u>	<u>0,01 [0,001; 0,21]</u>	<u>0,002</u>	<u>-0,29 [-0,37; -0,22]</u>	<u><0,00001</u>	<u>4 [3; 5]</u>
<u>gorączka neutropeniczna</u>	<u>0</u>	<u>13 (10)</u>	<u>0,04 [0,002; 0,61]</u>	<u>0,02</u>	<u>-0,10 [-0,15; -0,05]</u>	<u>0,0002</u>	<u>10 [7; 22]</u>
zmniejszenie liczby neutrofilii	0	6 (5)	0,08 [0,004; 1,33]	ns	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,02	22 [12; 132]
zmniejszenie liczby białych krwinek	0	5 (4)	0,09 [0,01; 1,60]	ns	-0,04 [-0,07; -0,003]	0,04	26 [14; 384]

* NNT zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie.

Ryc. 47 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).



Ryc. 48 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).



6.1.3 Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów

Spośród wszystkich raportowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni, neuropatia obwodowa oraz łysienie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż niwolumabu (odpowiednio: RR=0,49 [95% CI: 0,31; 0,78], p=0,003, RD=-0,17 [95% CI: -0,27; -0,06], p=0,002, NNT_{11 mies.}=7 [95% CI: 4; 16]; RR=0,39 [95% CI: 0,21; 0,73], p=0,003, RD=-0,14 [95% CI: -0,23; -0,05], p=0,002, NNT_{11 mies.}=8 [95% CI: 5; 19]; RR=0,38 [95% CI: 0,19; 0,75], p=0,006, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,04], p=0,003, NNT_{11 mies.}=8 [95% CI: 5; 24]; RR=0,28 [95% CI: 0,10;

0,83], $p=0,02$, $RD=-0,08$ [95% CI: -0,14; -0,02], $p=0,01$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=13$ [95% CI: 8; 60]; $RR=0,25$ [95% CI: 0,07; 0,85], $p=0,03$, $RD=-0,07$ [95% CI: -0,13; -0,01], $p=0,01$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=15$ [95% CI: 8; 73]; $RR=0,15$ [95% CI: 0,03; 0,66], $p=0,01$, $RD=-0,09$ [95% CI: -0,14; -0,03], $p=0,003$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=12$ [95% CI: 8; 34]; $RR=0,07$ [95% CI: 0,01; 0,49], $p=0,008$, $RD=-0,11$ [95% CI: -0,17; -0,05], $p=0,0002$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=10$ [95% CI: 7; 20]; $RR=0,02$ [95% CI: 0,004; 0,27], $p=0,004$, $RD=-0,22$ [95% CI: -0,30; -0,15], $p<0,00001$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=5$ [95% CI: 4; 7]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania: zmniejszenia apetytu, obrzęków obwodowych i zapań w grupie docetakselu w porównaniu z niwolumabem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (odpowiednio: $RR=0,55$ [0,30; 1,01], $p=ns$, $RD=-0,09$ [95% CI: -0,17; -0,006], $p=0,048$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=12$ [95% CI: 6; 1656]; $RR=0,25$ [95% CI: 0,05; 1,14], $p=ns$, $RD=-0,05$ [95% CI: -0,09; -0,0001], $p=0,049$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=22$ [95% CI: 11; 7624]; $RR=0,25$ [95% CI: 0,05; 1,14], $p=ns$, $RD=-0,05$ [95% CI: -0,09; -0,0001], $p=0,049$, $NNT_{11 \text{ mies.}}=22$ [95% CI: 11; 7624]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zapalenia płuc, w grupie niwolumabu w porównaniu z docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($RR=12,80$ [95% CI: 0,73; 224,96], $p=ns$, $RD=0,05$ [95% CI: 0,01; 0,08], $p=0,02$, $NNH_{11 \text{ mies.}}=22$ [95% CI: 12; 136]).

Nie odnotowano różnicy w zakresie występowania astenii, bólu stawów, gorączki, wysypki, bólu brzucha, zawrotów głowy i parestezji.

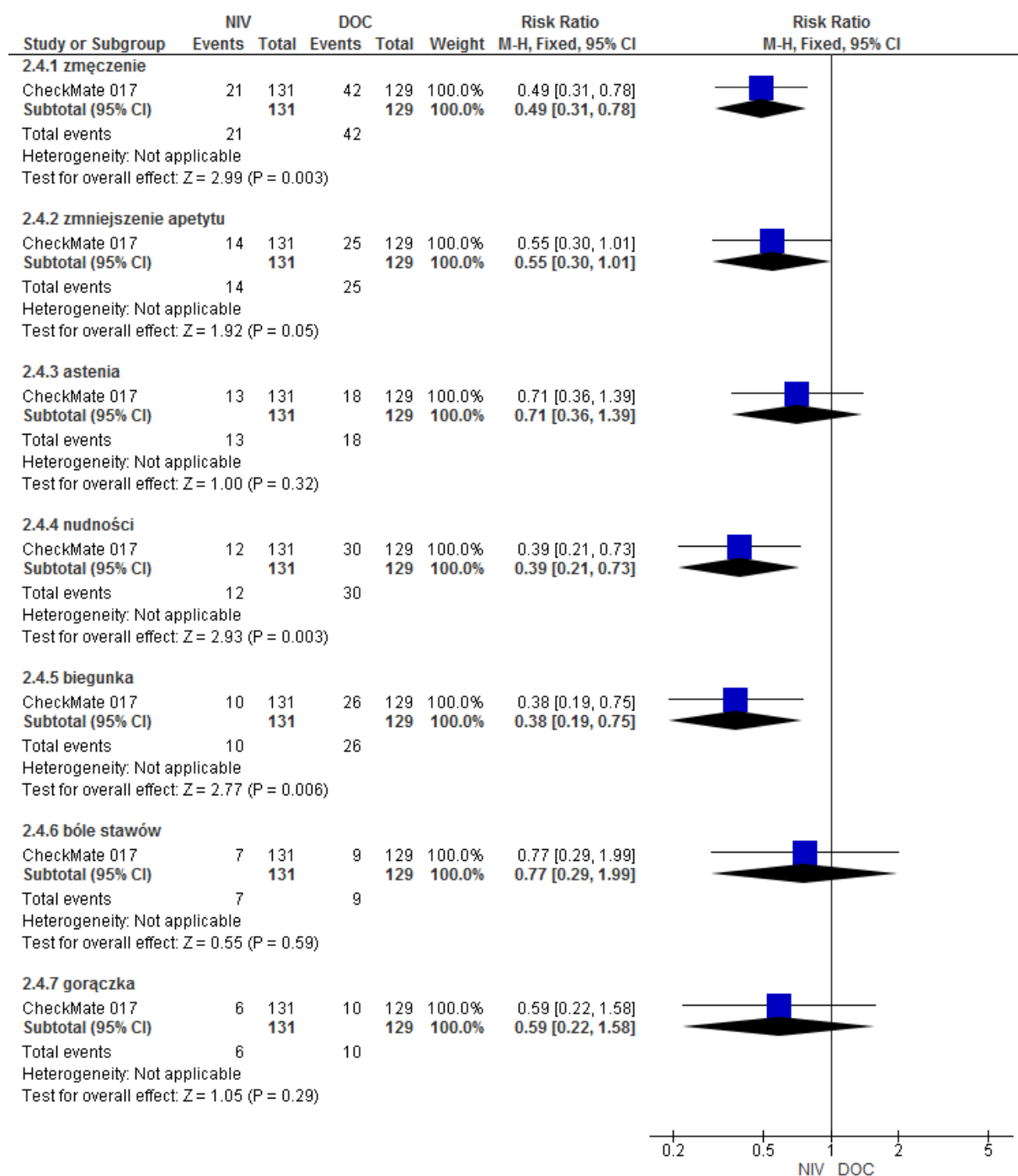
Tab. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów.

Punkt końcowy	NIVO, N=131, n (%)	DOC, N=129, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT* [95%CI]
Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni							
<u>zmęczenie</u>	<u>21 (16)</u>	<u>42 (33)</u>	<u>0,49 [0,31; 0,78]</u>	<u>0,003</u>	<u>-0,17 [-0,27; -0,06]</u>	<u>0,002</u>	<u>7 [4; 16]</u>
zmniejszenie apetytu	14 (11)	25 (19)	0,55 [0,30; 1,01]	ns	-0,09 [-0,17; -0,006]	0,048	12 [6; 1656]
astenia	13 (10)	18 (14)	0,71 [0,36; 1,39]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
<u>nudności</u>	<u>12 (9)</u>	<u>30 (23)</u>	<u>0,39 [0,21; 0,73]</u>	<u>0,003</u>	<u>-0,14 [-0,23; -0,05]</u>	<u>0,002</u>	<u>8 [5; 19]</u>
<u>biegunka</u>	<u>10 (8)</u>	<u>26 (20)</u>	<u>0,38 [0,19; 0,75]</u>	<u>0,006</u>	<u>-0,13 [-0,21; -0,04]</u>	<u>0,003</u>	<u>8 [5; 24]</u>
bóle stawów	7 (5)	9 (7)	0,77 [0,29; 1,99]	ns	-0,02 [-0,07; 0,04]	ns	na
gorączka	6 (5)	10 (8)	0,59 [0,22; 1,58]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
zapalenie płuc	6 (5)	0	12,80 [0,73; 224,96]	ns	0,05 [0,01; 0,08]	0,02	22 [12; 136]**
wysypka	5 (4)	8 (6)	0,62 [0,21; 1,83]	ns	-0,02 [-0,08; 0,03]	ns	na
<u>wymioty</u>	<u>4 (3)</u>	<u>14 (11)</u>	<u>0,28 [0,10; 0,83]</u>	<u>0,02</u>	<u>-0,08 [-0,14; -0,02]</u>	<u>0,01</u>	<u>13 [8; 60]</u>
<u>zapalenie błon śluzowych</u>	<u>3 (2)</u>	<u>12 (9)</u>	<u>0,25 [0,07; 0,85]</u>	<u>0,03</u>	<u>-0,07 [-0,13; -0,01]</u>	<u>0,01</u>	<u>15 [8; 73]</u>
obrzęki obwodowe	2 (2)	8 (6)	0,25 [0,05; 1,14]	ns	-0,05 [-0,09; -0,0001]	0,049	22 [11; 7624]
ból brzucha	2 (2)	7 (5)	0,28 [0,06; 1,33]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
zaparcia	2 (2)	8 (6)	0,25 [0,05; 1,14]	ns	-0,05 [-0,09; -0,0001]	0,049	22 [11; 7624]
<u>bóle mięśni</u>	<u>2 (2)</u>	<u>13 (10)</u>	<u>0,15 [0,03; 0,66]</u>	<u>0,01</u>	<u>-0,09 [-0,14; -0,03]</u>	<u>0,003</u>	<u>12 [8; 34]</u>
zawroty głowy	2 (2)	7 (5)	0,28 [0,06; 1,33]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
parestezje	2 (2)	7 (5)	0,28 [0,06; 1,33]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
<u>neutropatia obwodowa</u>	<u>1 (1)</u>	<u>15 (12)</u>	<u>0,07 [0,01; 0,49]</u>	<u>0,008</u>	<u>-0,11 [-0,17; -0,05]</u>	<u>0,0002</u>	<u>10 [7; 20]</u>
<u>łyśnienie</u>	<u>0</u>	<u>29 (22)</u>	<u>0,02 [0,004; 0,27]</u>	<u>0,004</u>	<u>-0,22 [-0,30; -0,15]</u>	<u><0,00001</u>	<u>5 [4; 7]</u>

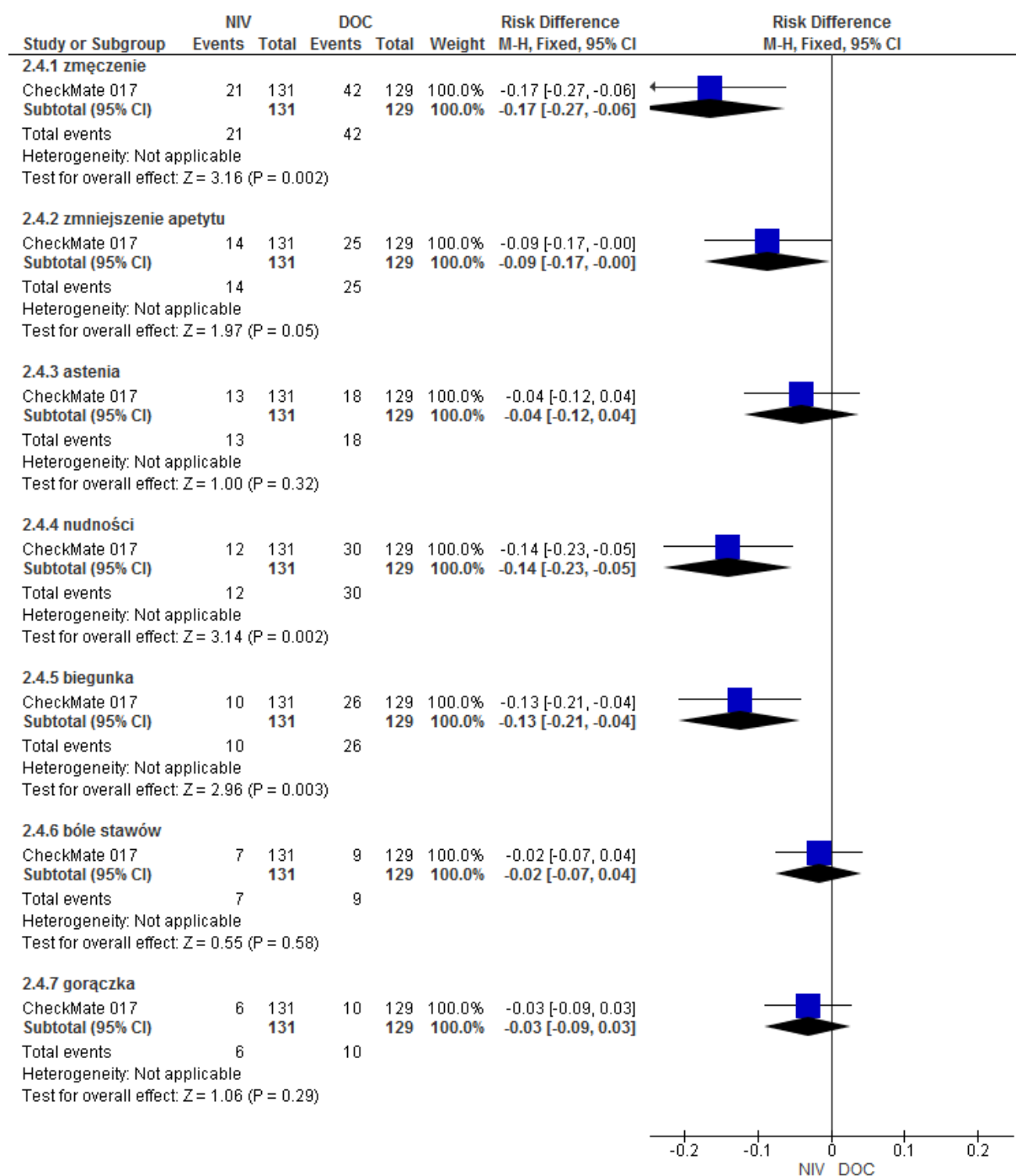
* NNT zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie;

** NNH zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie.

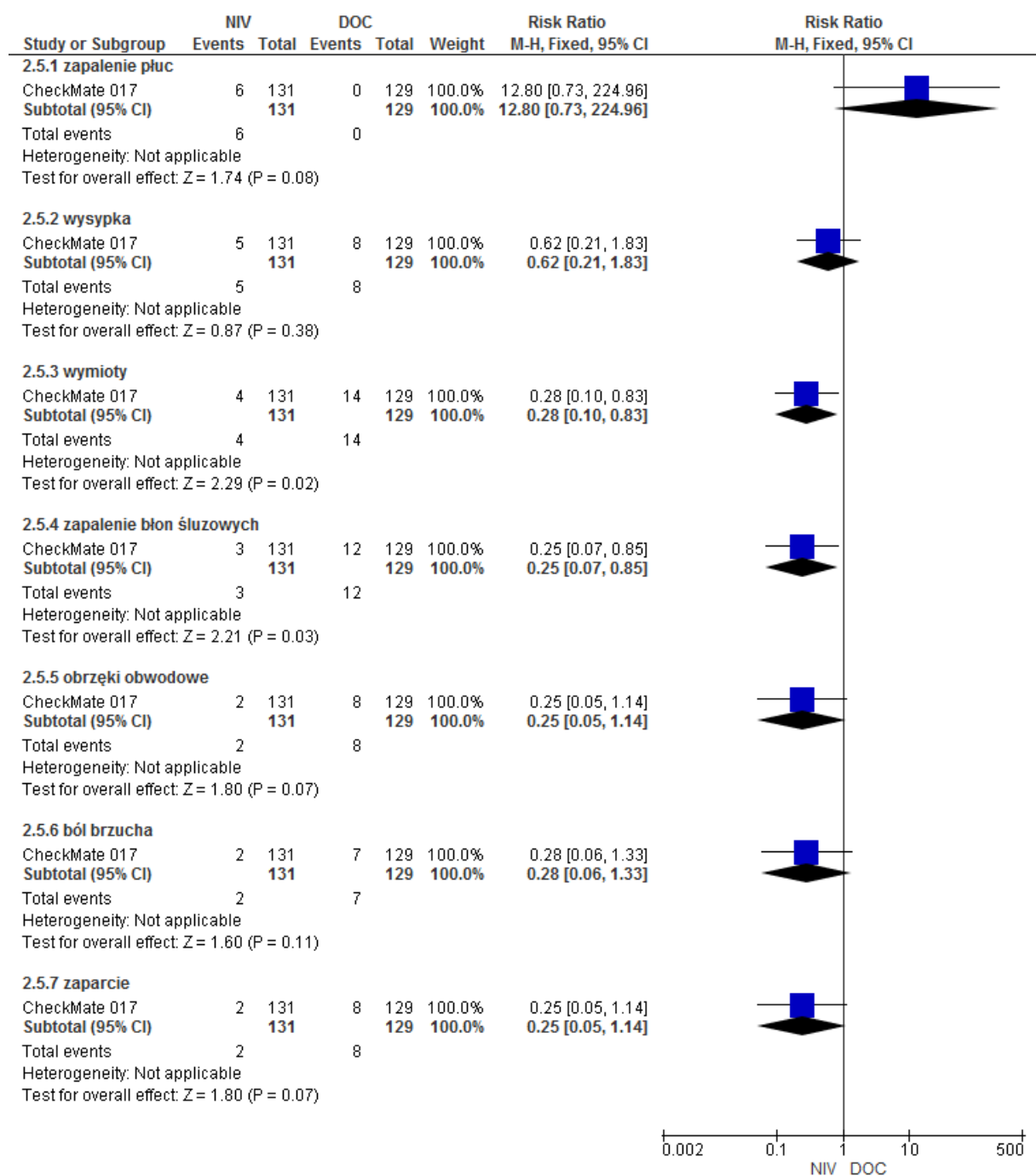
Tab. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RR).



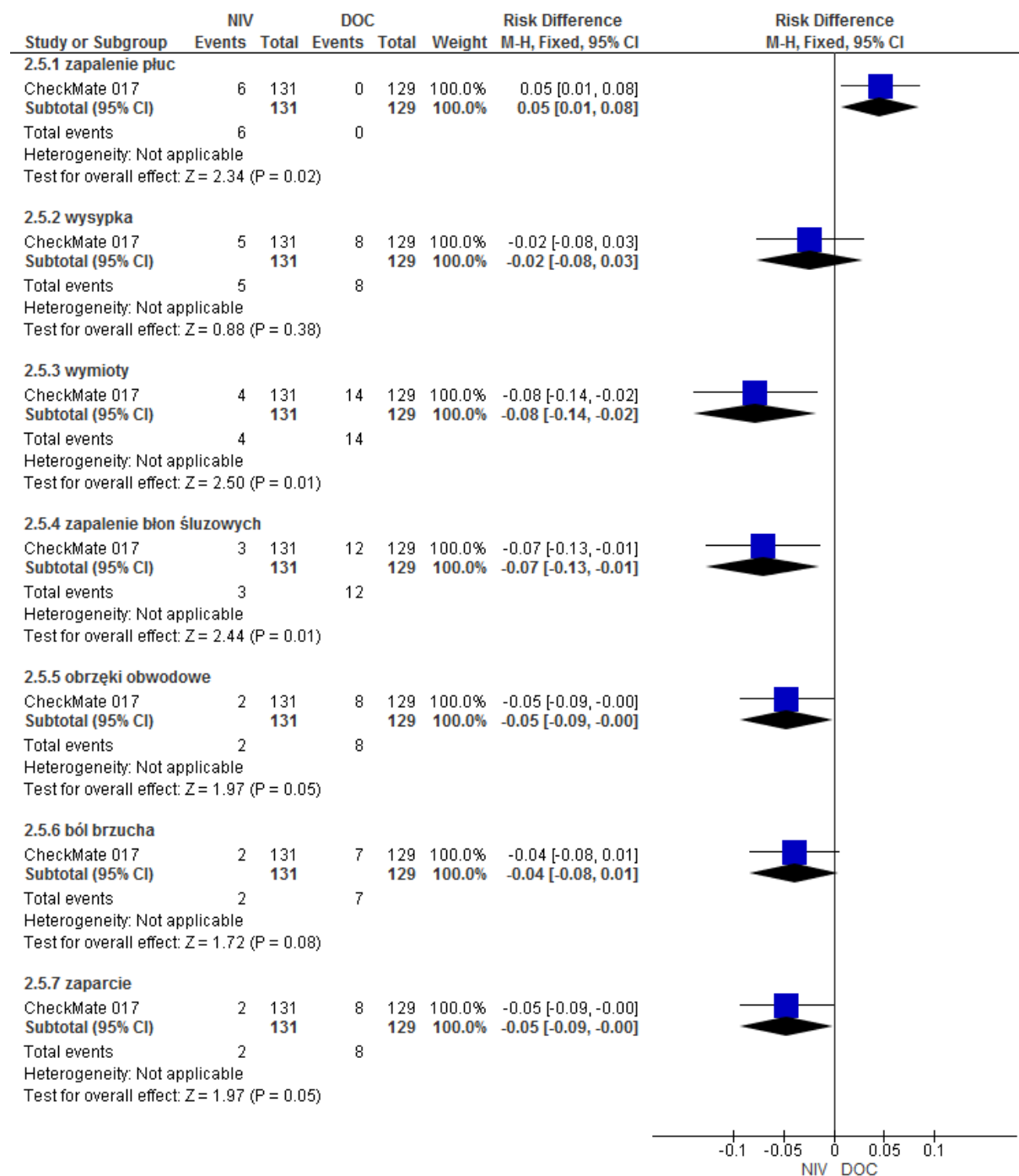
Tab. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RD).



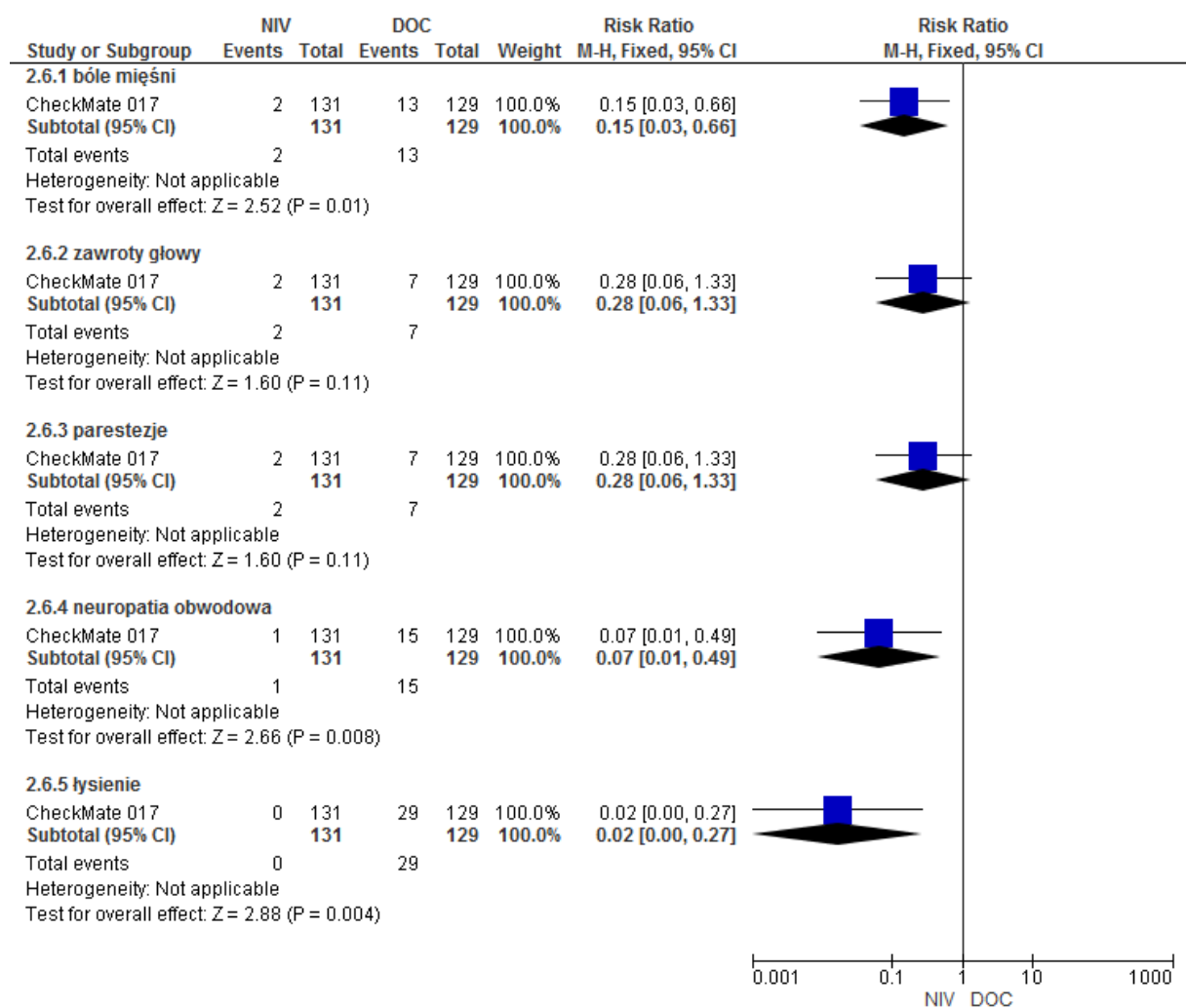
Tab. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RR).



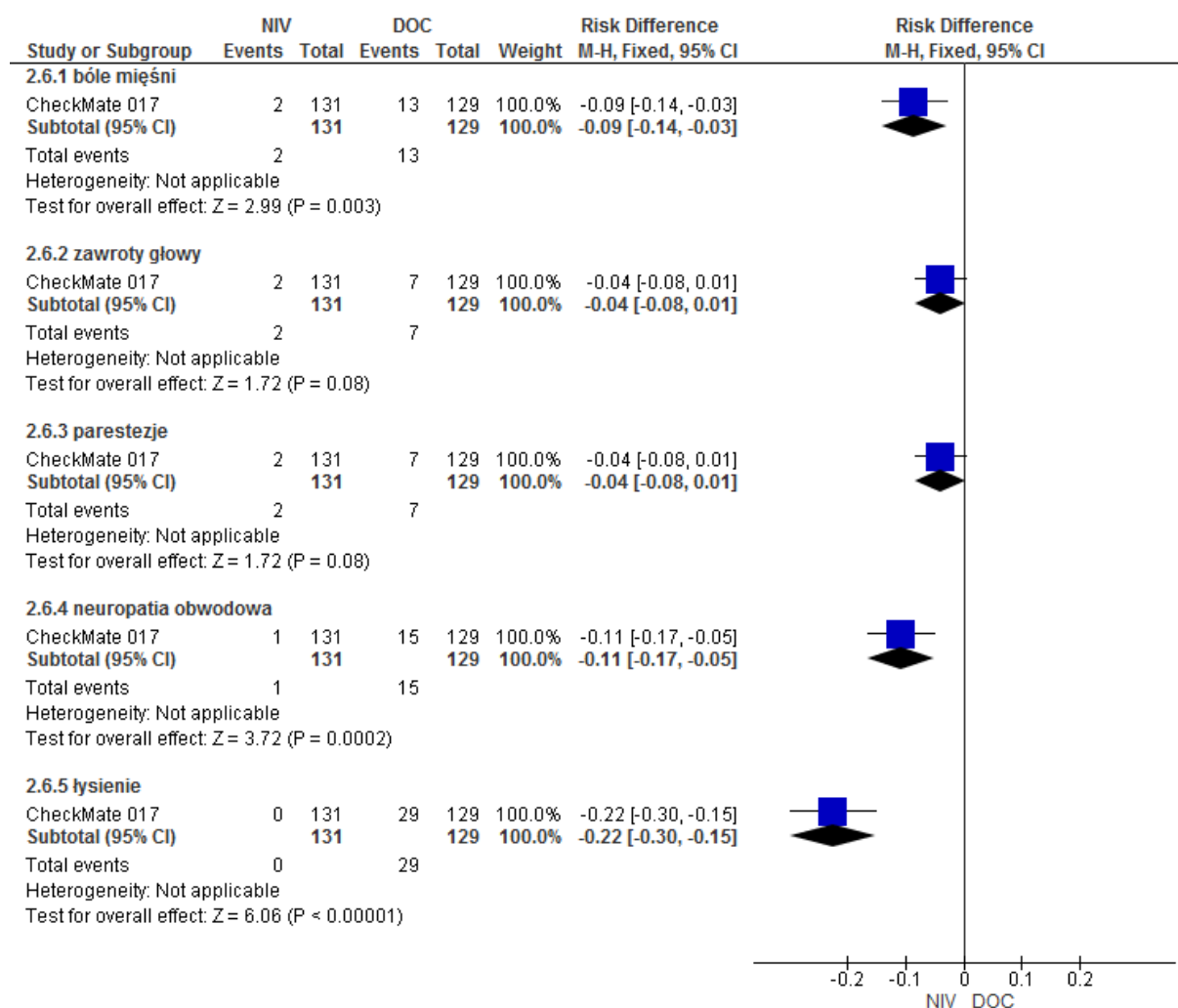
Tab. 48. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RD).



Tab. 49. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RR).



Tab. 50. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RD).



Zmęczenie 3-4 stopnia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż w grupie niwolumabu (RR=0,10 [95% CI: 0,01; 0,76], p=0,03, RD=-0,07 [95% CI: -0,12; -0,02], p=0,005, NNT_{11 mies.}=15 [95% CI: 9; 47]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zmniejszenia apetytu 3-4 stopnia w grupie docetakselu w porównaniu z niwolumabem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,09 [95% CI: 0,01; 1,60], p=ns, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,003], p=0,04, NNT_{11 mies.}=26 [95% CI: 14; 384]).

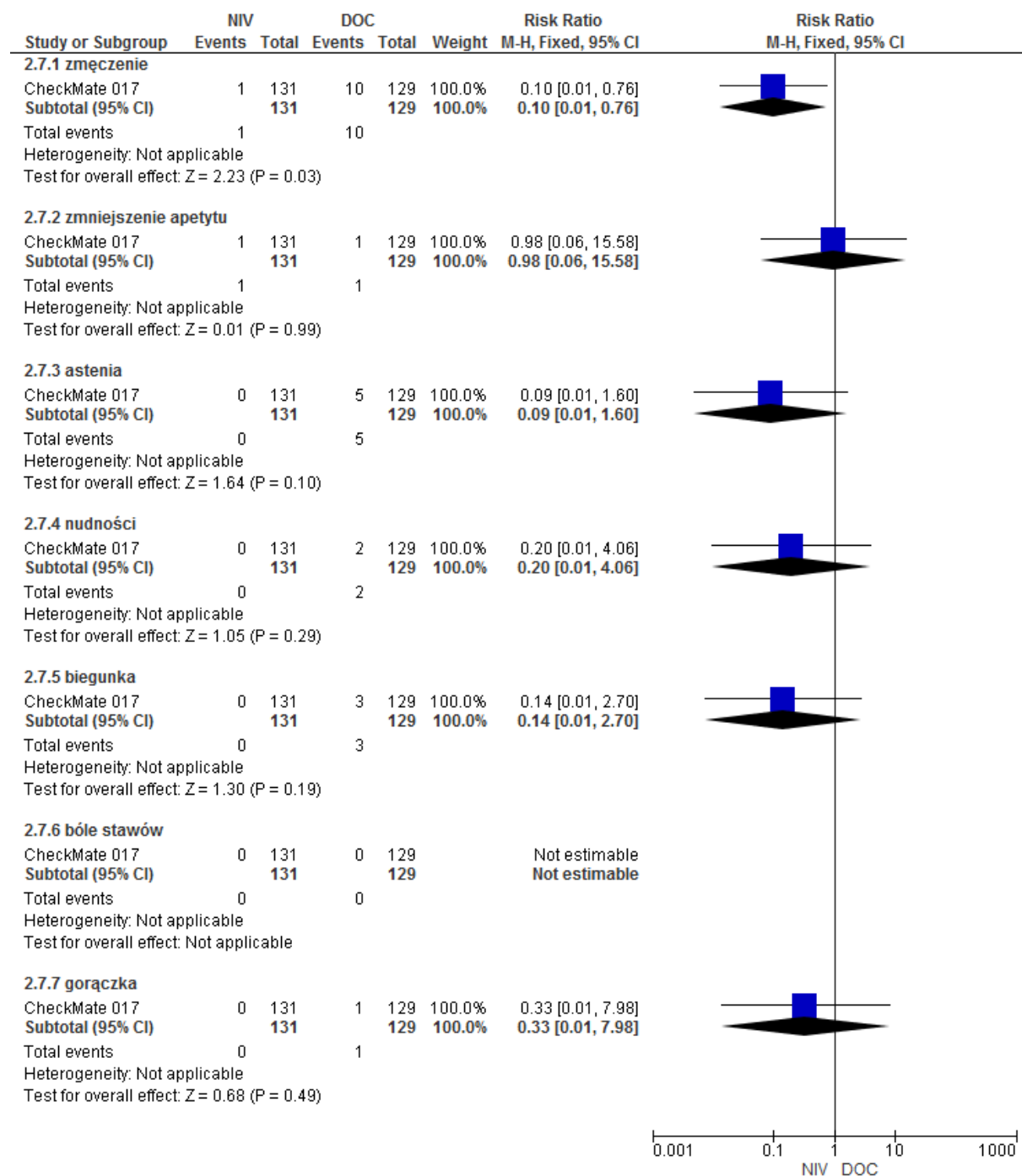
Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia pacjentów (tj. zmniejszenie apetytu, nudności, biegunka, bóle stawów, gorączka, zapalenie płuc, wysypka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, ból brzucha, zaparcie, bóle mięśni, zawroty głowy, parestezje, neuropatia obwodowa i łysienie) raportowano ze zbliżoną częstością w analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

Tab. 51. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów.

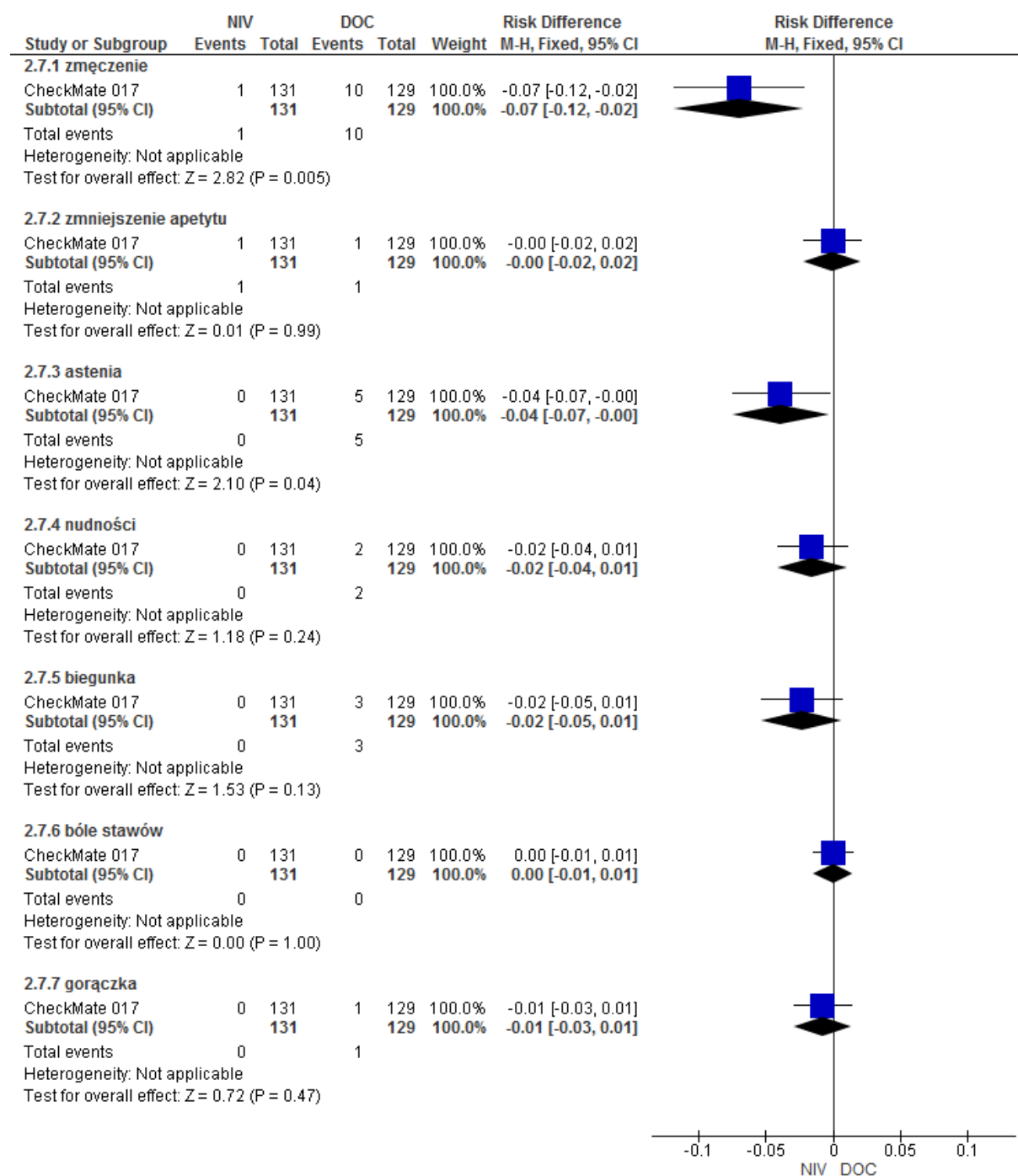
Punkt końcowy	NIVO, N=131, n (%)	DOC, N=129, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT* [95%CI]
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia							
<u>zmęczenie</u>	<u>1 (1)</u>	<u>10 (8)</u>	<u>0,10 [0,01; 0,76]</u>	<u>0,03</u>	<u>-0,07 [-0,12; -0,02]</u>	<u>0,005</u>	<u>15 [9; 47]</u>
zmniejszenie apetytu	1 (1)	1 (1)	0,98 [0,06; 15,58]	ns	-0,0001 [-0,02; 0,02]	na	na
astenia	0	5 (4)	0,09 [0,01; 1,60]	ns	<u>-0,04 [-0,07; -0,003]</u>	<u>0,04</u>	<u>26 [14; 384]</u>
nudności	0	2 (2)	0,20 [0,01; 4,06]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
biegunka	0	3 (2)	0,14 [0,01; 2,70]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
bóle stawów	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
gorączka	0	1 (1)	0,33 [0,01; 7,98]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zapalenie płuc	1 (1)	0	2,95 [0,12; 71,86]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
wysypka	0	2 (2)	0,20 [0,01; 4,06]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
wymioty	0	1 (1)	0,33 [0,01; 7,98]	na	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zapalenie błon śluzowych	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
obrzęki obwodowe	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
ból brzucha	0	1 (1)	0,33 [0,01; 7,98]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
zaparcie	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
bóle mięśni	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
zawroty głowy	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
parestezje	0	0	na	na	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
neutropatia obwodowa	0	3 (2)	0,14 [0,01; 2,70]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
łysienie	0	1 (1)	0,33 [0,01; 7,98]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

* NNT zdefiniowane jako liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie.

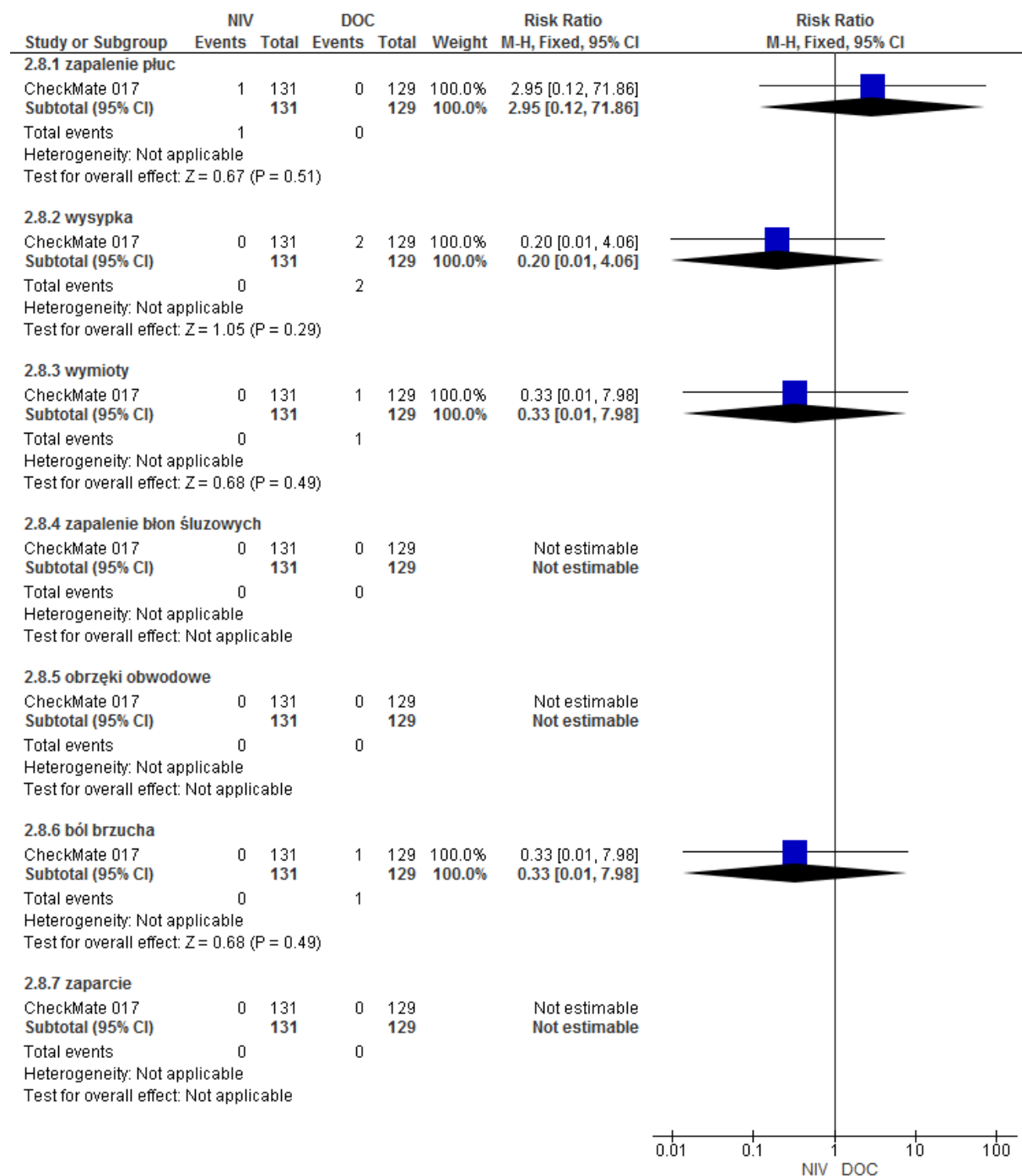
Tab. 52. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RR).



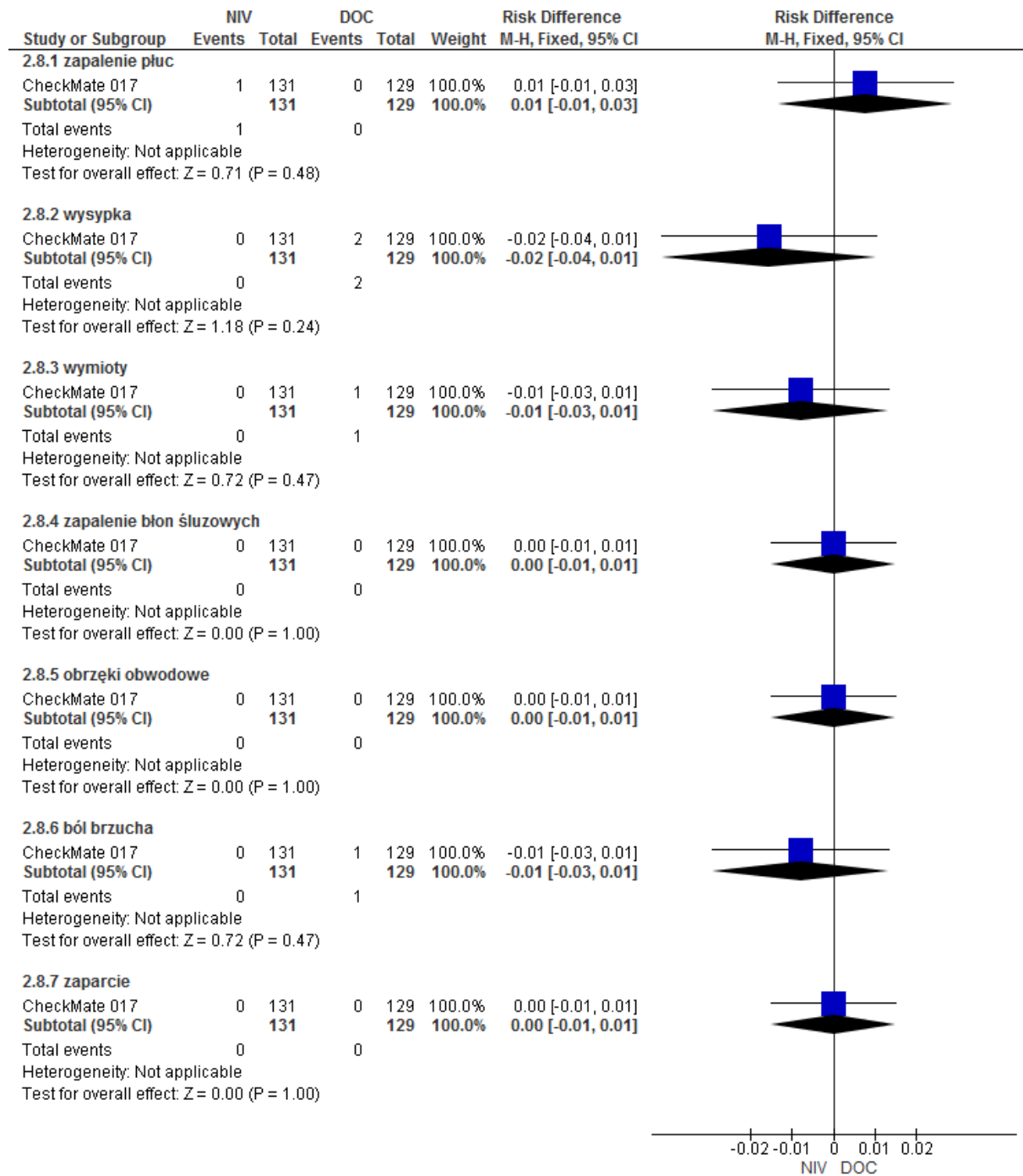
Tab. 53. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RD).



Tab. 54. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RR).



Tab. 55. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RD).

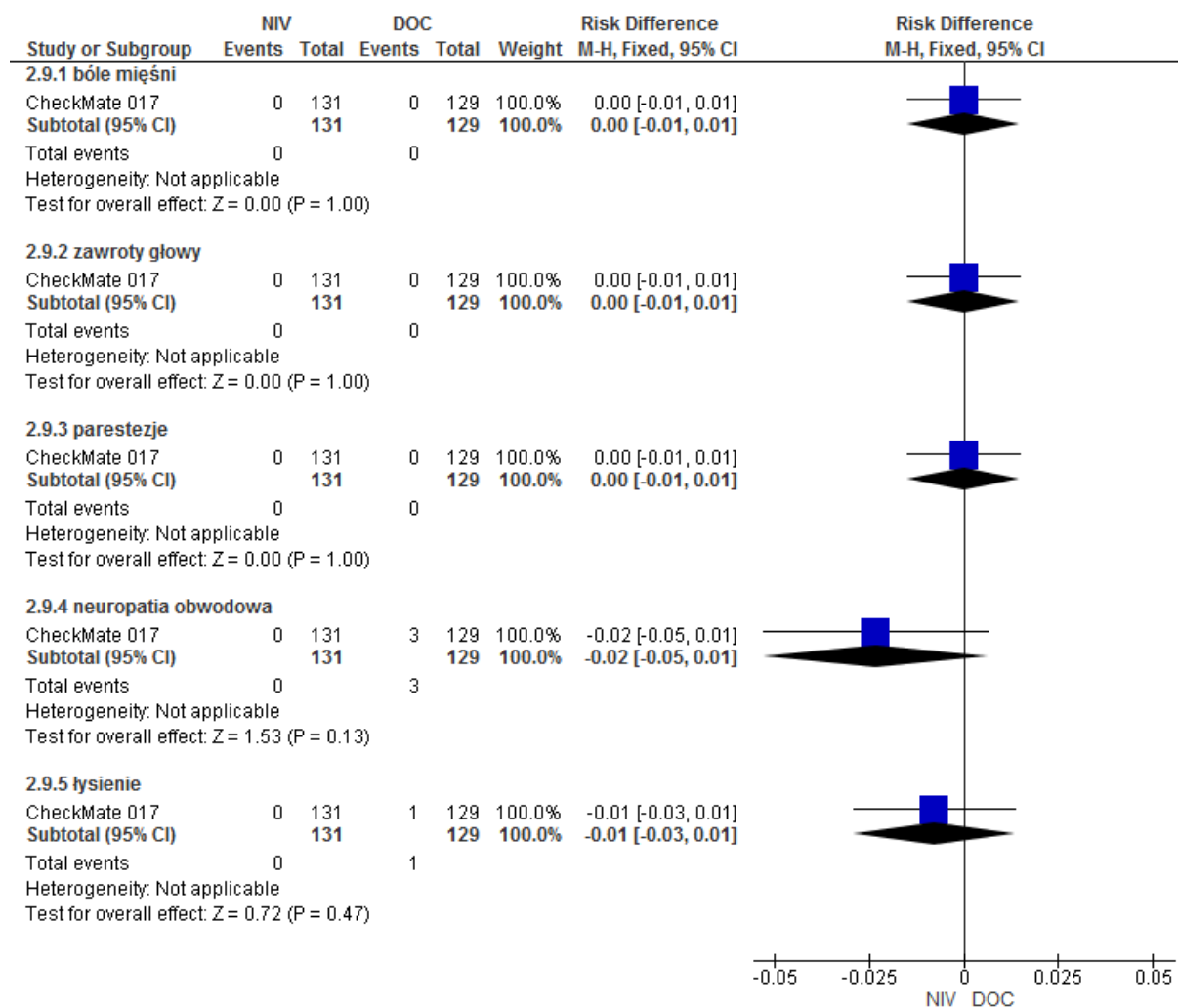


Tab. 56. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RR).

Study or Subgroup	NIVO		DOC		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
2.9.1 bóle mięśni									
CheckMate 017	0	131	0	129		Not estimable			
Subtotal (95% CI)		131		129		Not estimable			
Total events	0		0						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Not applicable									
2.9.2 zawroty głowy									
CheckMate 017	0	131	0	129		Not estimable			
Subtotal (95% CI)		131		129		Not estimable			
Total events	0		0						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Not applicable									
2.9.3 parestezje									
CheckMate 017	0	131	0	129		Not estimable			
Subtotal (95% CI)		131		129		Not estimable			
Total events	0		0						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Not applicable									
2.9.4 neuropatia obwodowa									
CheckMate 017	0	131	3	129	100.0%	0.14	[0.01, 2.70]		
Subtotal (95% CI)		131		129	100.0%	0.14	[0.01, 2.70]		
Total events	0		3						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)									
2.9.5 łysienie									
CheckMate 017	0	131	1	129	100.0%	0.33	[0.01, 7.98]		
Subtotal (95% CI)		131		129	100.0%	0.33	[0.01, 7.98]		
Total events	0		1						
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)									

0.005 0.1 1 10 200
NIVO DOC

Tab. 57. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RD).



6.2 Wyniki dalszej obserwacji (doniesienia konferencyjne - czerwiec 2015 r.)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

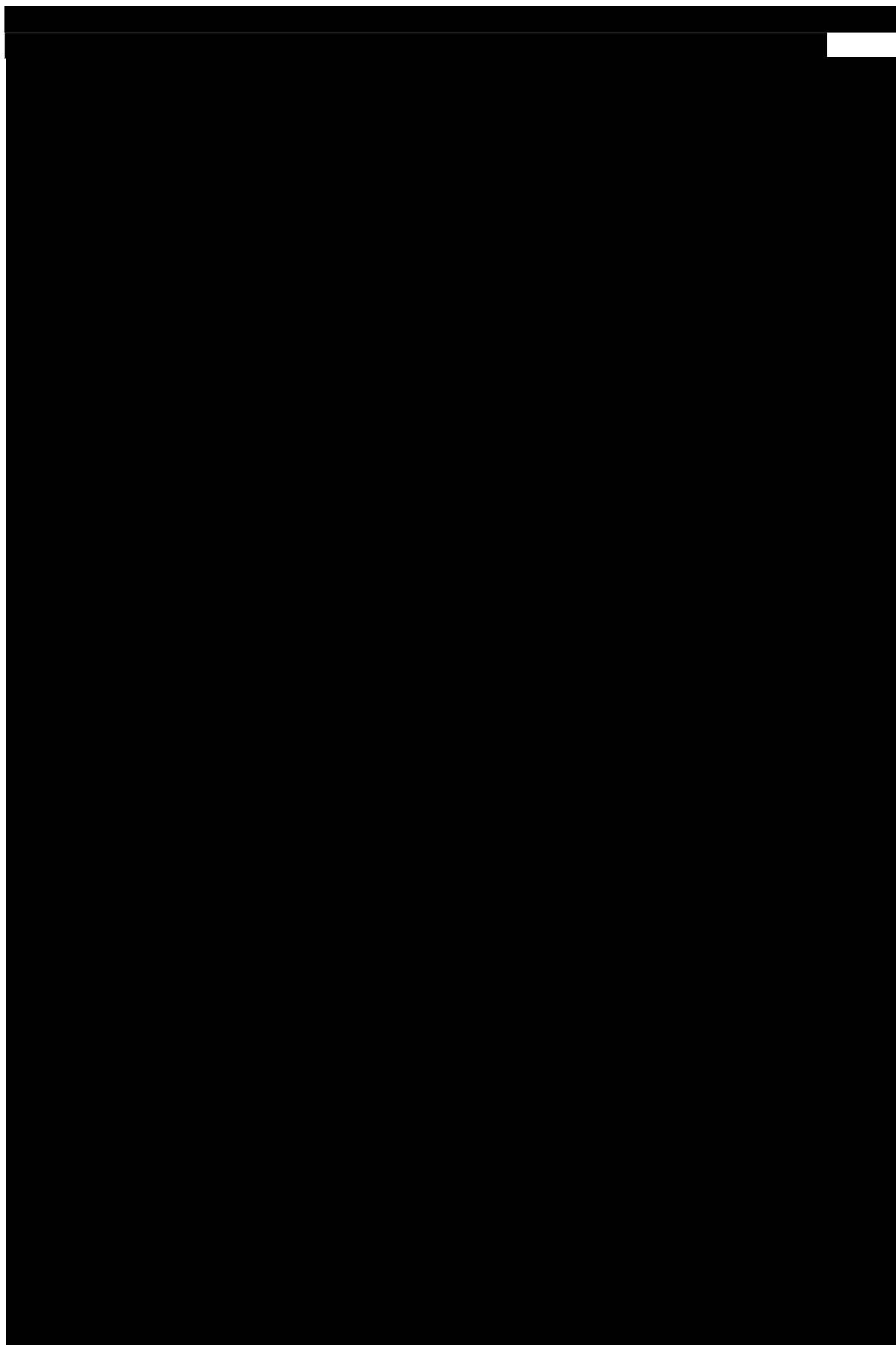
[Redacted text block]

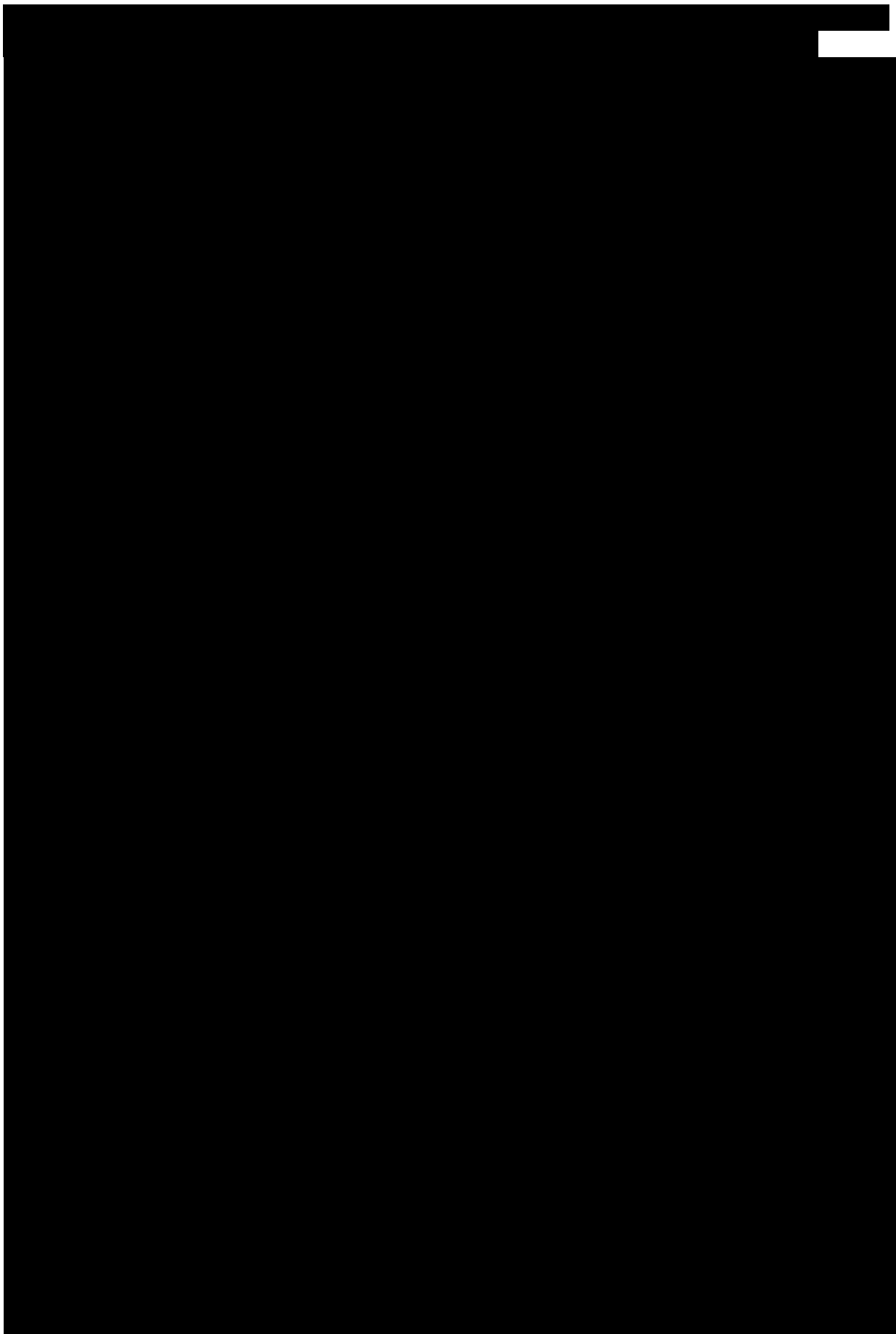
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

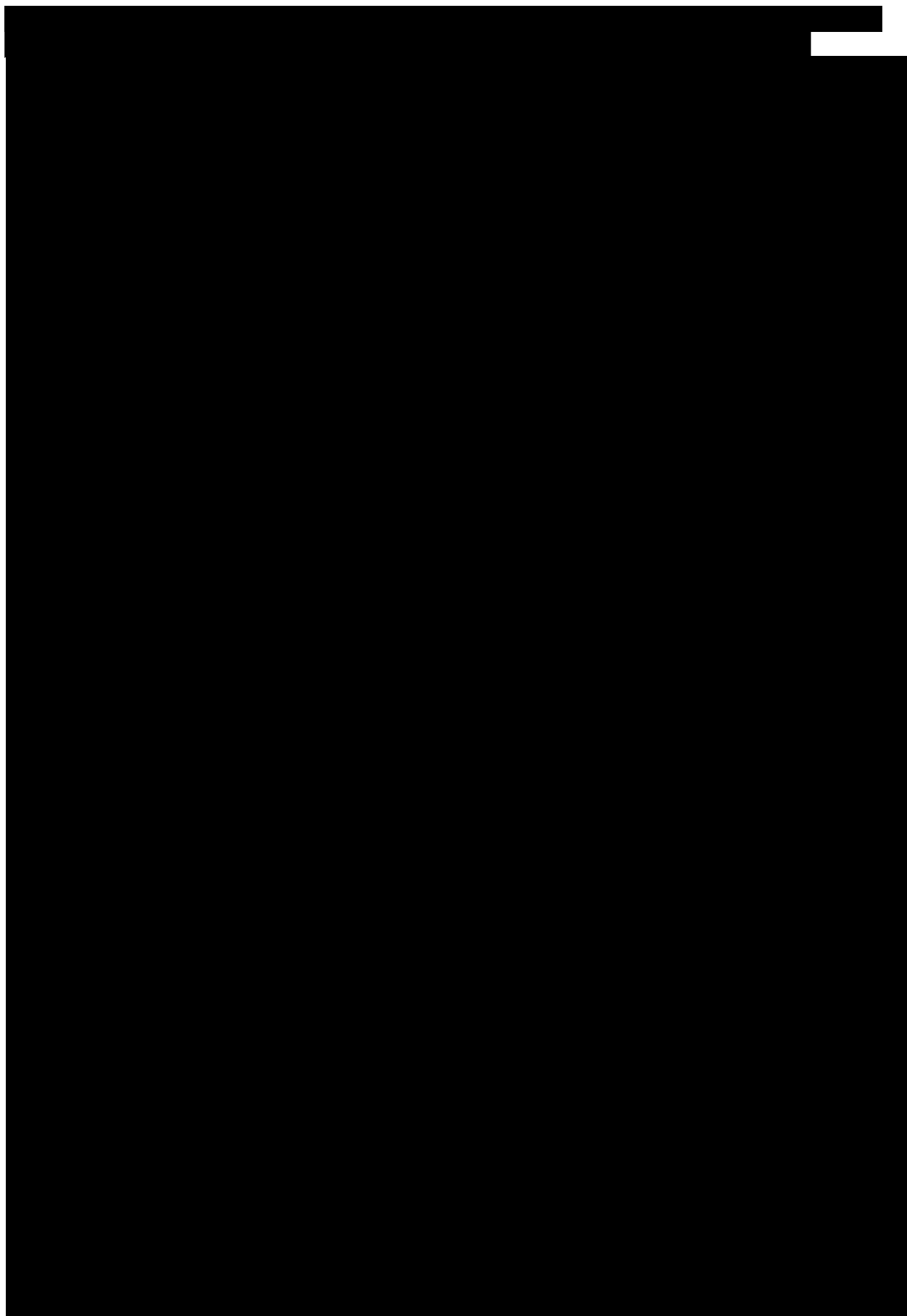
[Redacted text block]

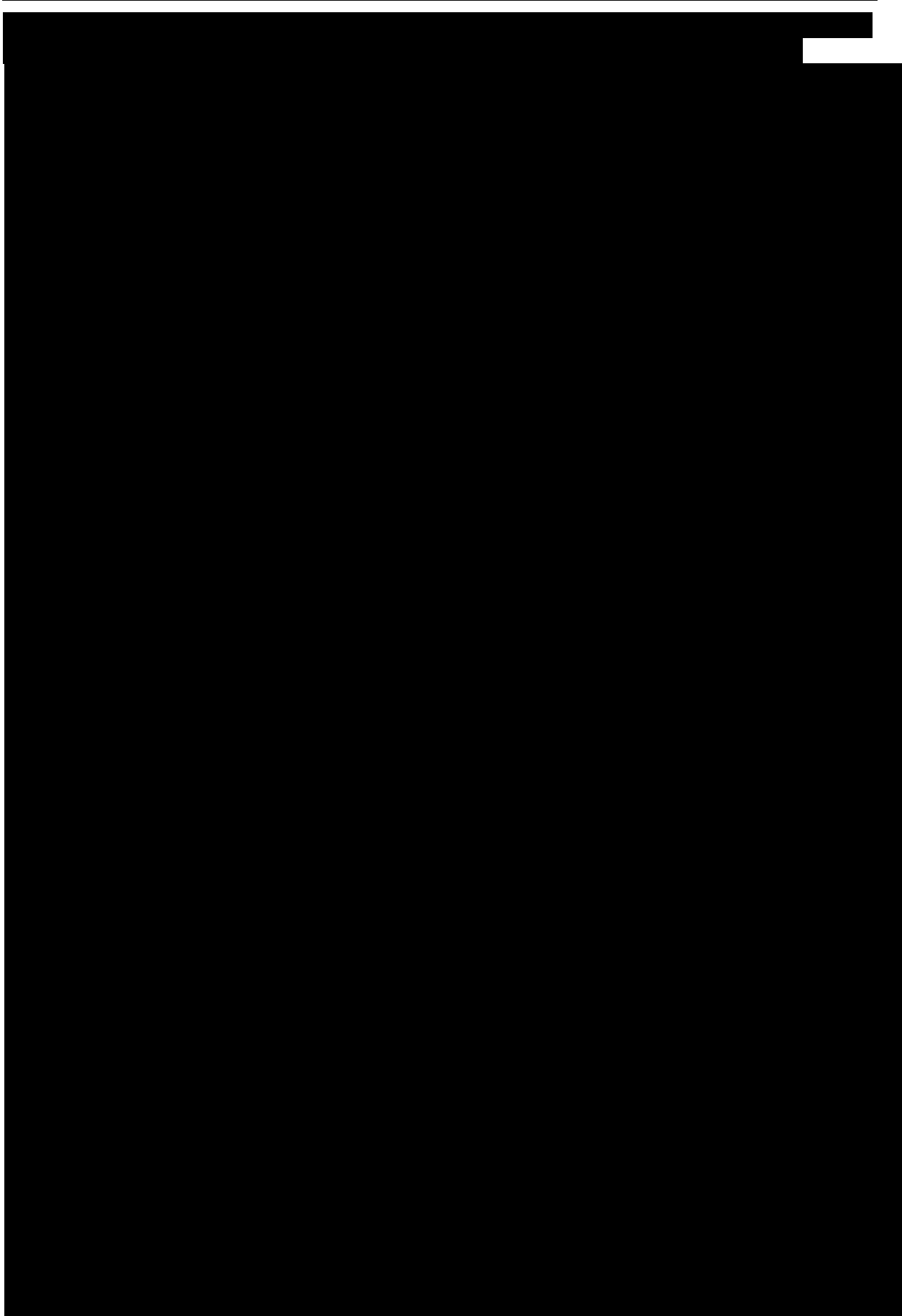
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







7 Dodatkowe dowody naukowe

Celem umocnienia dowodów do analizy włączono 2 dodatkowe jednoramienne badania otwarte: CheckMate 063 (N=117; publikacja Rivzi 2015) oraz CheckMate 003 (N=18; publikacje Gettinger 2015 oraz Topalian 2012).

7.1 Charakterystyka badań

Badanie **CheckMate 063** było międzynarodowym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem klinicznym II fazy. Badanie przeprowadzono w 27 ośrodkach w USA, Niemczech, Francji i Włoszech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, opornym na leczenie płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Do badania włączono łącznie 140 dorosłych chorych w IIIB lub IV stadium choroby po nawrocie lub progresji choroby, który nastąpił po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz innej terapii systemowej.

Między 16 listopada 2012 r. a 22 lipca 2013 r. do badania włączono 117 chorych, którzy otrzymywali niwolumab dożylnie w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie. 23 pozostałych pacjentów nie otrzymało leczenia z następujących powodów: przestali spełniać kryteria włączenia do badania (n=20), zmarli przed rozpoczęciem leczenia (n=2) lub zostali utraceni z obserwacji (n=1).

Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 65 lat w grupie leczonych pacjentów. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73%), osoby w IV stopniu zaawansowania choroby i ze stopniem sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Pacjenci byli bardzo oporni na leczenie przeciwnowotworowe. U 44% z nich przed włączeniem do badania wypróbowano 3 terapie systemowe, a u 21% ≥ 4 terapie systemowe. U połowy pacjentów w co najmniej 3 miejscach występowały ogniska nowotworowe. Byli lub obecni palacze tytoniu stanowili 92% chorych. Mediana czasu od diagnozy raka płuca do leczenia niwolumabem wynosiła 1,7 lat (IQR 1,1-2,6).

Mediana liczby dawek niwolumabu podanej jednemu pacjentowi w badaniu CheckMate 063 wynosiła 6 [IQR: 3,0-14,0], a mediana czasu leczenia 2,3 mies. [95% CI: 1,4; 2,8]. Po przerwaniu leczenia niwolumabem 28 (24%) pacjentów otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową z użyciem: gemcytabiny (12 [10%]), docetakselu (5 [4%]) i winorelbiny (5 [4%]). Żaden pacjent nie stosował kolejnej immunoterapii.

Do dnia zakończenia zbierania danych 23 lipca 2014 r. 15 (13%) chorych kontynuowało leczenie niwolumabem. Głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (u 67[78%]/117 pacjentów). 12 (14%) pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji toksycznych na lek, 8 (9%) z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem, a 1 (1%) pacjent wycofał się z badania na własne żądanie. Nie stwierdzono przypadku zgonu prowadzącego do przerwania leczenia.

Badanie **CheckMate 003** było badaniem klinicznym I fazy, którego celem było ustalenie zakresów dawkowania niwolumabu u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Badanie przeprowadzono w 12 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

W badaniu CheckMate 003 analizą objęto szerszą grupę chorych niż analizowane wskazanie. Do badania włączano chorych z różnymi typami nowotworów (czerniak, NDRP, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, rak nerki oraz rak jelita grubego). Pacjenci byli randomizowani do różnych schematów leczenia – niwolumab podawany dożylnie w dawkach: 0,1 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 0,3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 1,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Prezentacja wyników umożliwiła jednak przedstawienie ich części dla pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL (3 mg /kg mc. co 2 tygodnie).

Do badania CheckMate 003 między listopadem 2008 r. a styczniem 2012 r. włączono 129 dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym) po intensywnym leczeniu (od 1 do 5 intensywnych terapii systemowych) ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 (przed wejściem w życie zmian 4 października 2010 r. był to poziom od 0 do 2). Ponadto pacjenci ci musieli doświadczyć progresji choroby podczas co najmniej 1 chemioterapii z udziałem pochodnych platyny lub taksanów.

Spośród 129 pacjentów z NDRP 110 chorych otrzymywało badany lek w następujących dawkach: 1,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10,0 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Pacjenci ze stabilną chorobą lub trwającą odpowiedzią na leczenie (całkowitą lub częściową) po zakończeniu 96-tygodniowego leczenia mogli ponownie rozpocząć terapię niwolumabem w przypadku wystąpienia potwierdzonej progresji choroby, jeśli stwierdzono ją w ciągu 1 roku od zakończenia terapii i kontynuować ją do 1 roku czasu.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badań CheckMate 063 i CheckMate 003.

Tab. 59. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Okres obserwacji	Populacja	Interwencje, dawka, N
CheckMate 063	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie jednoramienne fazy II	27 ośrodków w USA (14), Niemczech (3), Francji (7) i Włoszech (3)	140*	minimalny: 11 miesięcy***	chorzy z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III lub IV stadium choroby z nawrotem choroby po 2 wcześniejszych terapiach**	NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=117
CheckMate 003	wieloośrodkowe, otwarte randomizowane [†] badanie ustalające zakresy dawkowania niwolumabu	12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	18 (129 – NDRP ogółem, różne dawki NIVO) ^{††}	mediana: 39 miesięcy	chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po intensywnym leczeniu ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 ^{†††}	NIVO, 1, 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=129

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca * 23 pozostałych pacjentów nie otrzymało leczenia z następujących powodów: przestali spełniać kryteria włączenia do badania (n=20), zmarli przed rozpoczęciem leczenia (n=2) lub zostali utraceni z obserwacji (n=1); ** chemioterapia z udziałem pochodnych platyny i inna terapia systemowa; *** czas obserwacji odsetka obiektywnych odpowiedzi potwierdzonych przez niezależną komisję ds. radiologii; † chorych randomizowano do różnych dawek niwolumabu; †† do badania włączono 129 pacjentów z NDRP przyjmujących niwolumab w dawkach 1 lub 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, z czego 18 pacjentów miało płaskonabłonkową postać choroby i przyjmowało niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; ††† przed wejściem w życie zmian 4 października 2010 r. był to poziom od 0 do 2.

Tab. 60. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przzerwali leczenie, n(%) / N
CheckMate 063	Bristol-Myers Squibb	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat udokumentowany płaskonabłonkowy NDRP w 	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony odsetek obiektywnych 	nie dotyczy (badanie bez grupy kontrolnej)	H: brak opisu	102 (87%) / 117

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n(%)/N
		<p>stopniu zaawansowania IIIB lub IV* albo choroba nawrotowa po resekcji chirurgicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1 • stan choroby mierzalny przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego • progresja lub nawrót choroby po 2 terapiach: chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny i co najmniej 1 innej terapii systemowej • leczeni pacjenci z przerzutami nowotworu do mózgu, którzy z neurologicznego punktu widzenia wrócili do normy co najmniej 2 tygodnie przed rekrutacją do badania mogli być włączeni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czynna, znana lub podejrzana choroba autoimmunologiczna • schorzenia wymagające stosowania systemowych leków immunosupresyjnych 	<p>odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo i tolerancja na leczenie • przeżycie całkowite (OS) • czas przeżycia wolny od progresji (PFS) • skuteczność w subpopulacji PD-L1+/- 			

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n(%) / N
CheckMate 003	Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia z zastosowaniem przeciwciała lub leku skierowanego specyficznym na kostymulację limfocytów T lub szlaków kontrolnych zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, śródmiąższowa choroba płuc (pacjenci z przebyłym zapaleniem płuc nie byli wykluczani) wcześniejsze terapie antynowotworowe, radioterapie lub leczenie radiochirurgiczne musiało być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat udokumentowany czerniak, NDRP, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, rak nerki oraz rak jelita grubego zaawansowany (nieoperacyjny) lub nawracający z progresją po ostatniej terapii 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii 	randomizacja (do różnych dawek niwolumabu)	H: brak opisu	bd

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n(%) / N
		<p>przeciwnowotworowej, dla którego nie ma alternatywnej terapii leczniczej</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1 • szacowany czas przeżycia ≥ 12 tygodni • co najmniej 1 mierzalne ognisko nowotworowe nowe lub w stanie progresji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST od czasu ostatniej terapii antynowotworowej • od 1 do 5 wcześniejszych terapii systemowych przeciwko zaawansowanej/nawracającej oraz postępującej chorobie nowotworowej • wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia musiała być przerwana co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania niwolumabu • stosowanie immunosupresyjnych dawek leków systemowych, tj. steroidy czy steroidy wchłaniane 	<p>zgodnie z zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR podczas 3 cykli • najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie dla każdego wskazania i wszystkich wskazań łącznie* • współczynnik kontrolowania choroby** • czas przeżycia wolny od progresji (PFS) • czas do obiektywnej odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • zastosowanie 			

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n(%) / N
		<p>miejscowo musiało być przerwane 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu</p> <p>Kryteria włączenia do badania specyficzne dla NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawracający lub oporny na leczenie NDRP potwierdzony histologicznie lub cytologicznie • nowotwór uznany za nieoperacyjny • niepowodzenie co najmniej 1 terapii z udziałem pochodnych platyny/taksanów • mierzalna choroba z co najmniej 1 mierzalnym zgodnie z kryteriami RECIST ogniskiem nowotworowym <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie • udokumentowana choroba autoimmunologiczna albo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów w wywiadzie (poza 	<p>immuno zależnych kryteriów odpowiedzi (irRECIST) odnoszących się do wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie</p>			

Badanie	Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n(%) / N
		bielactwem lub wyleczoną dziecięcą postacią astmy/atopii) <ul style="list-style-type: none"> • przebyta terapia przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub CTLA-4 • zakażenie wirusem HIV • aktywna terapia wymagająca leczenia, pozytywny wynik na obecność antygenów powierzchniowych WZW typu B lub RNA wirusa WZW typu C • stany medyczne, które w ocenie badacza mogą wiązać się z ryzykiem podczas podawania leku lub zakłócać interpretację zdarzeń niepożądanych lub toksyczności badanego leku 				

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP); WZW – wirusowe zapalenie wątroby; *całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby; ** liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną podzielona przez liczbę leczonych pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania.

Tab. 61. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniach CheckMate 063 i CheckMate 003.

Badanie, grupa	CheckMate 063 NIVO, N=117	CheckMate 003 NIVO=129*
Lata, mediana [zakres]	65 [57–71]	65 [36-85]
<75 lat, n (%)	101 (86)	bd
≥ 75 lat, n (%)	16 (14)	bd
Płeć, n (%)		
mężczyźni	85 (73)	79 (61)
kobiety	32 (27)	50 (39)
Histologia nowotworu, n (%)		
płaskonabłonkowy	117 (100)	54 (42)
niepłaskonabłonkowy	0 (0)	74 (57)
nieznana	0(0)	1 (1)
Rasa, n (%)		
biała	99 (85)	bd
czarna (Afroamerykanie)	11 (9)	bd
azjatycka	2 (2)	bd
inna	5 (4)	bd
Stopień zaawansowania choroby, n (%)		
IIIB	20 (17)	bd
IV	97 (83)	bd
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	26 (22)	bd
1	91 (78)	bd
0 lub 1	117 (100)	127 (98)
2	0 (0)	2 (2)
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	108 (92)	bd
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	bd	85 (66)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	87 (74)	75 (58)
Typ wcześniejszej terapii systemowej, n (%)		
terapia oparta na pochodnych platyny	117 (100)	128 (99)
inna terapia systemowa	117 (100)	bd
EGFR-TKI	39 (33)	12 (9)

Badanie, grupa	CheckMate 063 NIVO, N=117	CheckMate 003 NIVO=129*
inna terapia eksperymentalna	13 (11)	bd
Liczba wcześniejszych terapii systemowych, n (%)		
1-2	41 (35)	59 (46)
2	41 (35)	bd
3	52 (44)	70 (54)
≥4	24 (21)	0 (0)
Najlepsza odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie systemowe wg badacza, n (%)		
całkowita lub częściowa odpowiedź	5 (4)	bd
choroba stabilna	32 (27)	bd
progresja	71 (61)	bd
nieznana lub nie raportowano	9 (8)	bd
Czas od ukończenia ostatniego schematu leczenia systemowego przed badaniem, n (%)		
<3 miesiące	89 (76)	bd
3-6 miesięcy	16 (14)	bd
>6 miesięcy	12 (10)	bd
Pacjenci z co najmniej 1 ogniskiem nowotworowym, n (%)		
Miejsce ogniska		
płuco	100 (86)	30 (88)**
węzeł limfatyczny	54 (46)	28 (82)**
wątroba	29 (25)	9 (26)**
śródpiersie	23 (20)	bd**
kości	21 (18)	10 (29)**
nerka	12 (10)	bd**
inne	bd	20 (59)**
Liczba miejsc z co najmniej 1 ogniskiem, n (%)		
1	21 (18)	bd
2	38 (33)	bd
3	35 (30)	bd
4	17 (15)	bd
≥5	6 (5)	bd
Status mutacji genu EGFR, n (%)		

Badanie, grupa	CheckMate 063 NIVO, N=117	CheckMate 003 NIVO=129*
mutacja	bd	12 (9)
brak mutacji	bd	56 (43)
nieznany	bd	61 (47)
Status mutacji genu EGFR, n (%)		
mutant	bd	21 (16)
brak mutacji	bd	36 (28)
nieznany	bd	72 (56)

*charakterystyka wszystkich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niezależnie od przyjmowanej dawki i histologii nowotworu; nie opublikowano oddzielnej charakterystyki pacjentów z płaskonabłonkową postacią choroby; ** dane z publikacji Topalian 2012 (N=122).

7.2 Ocena skuteczności

Zgodnie z opinią niezależnej komisji ds. radiologii 17 (14,5% [95% CI: 8,7-22,2]) z 117 pacjentów w badaniu **CheckMate 063** uzyskało częściową odpowiedź na leczenie niwolumabem, u 30 (26% [18-35]) pacjentów choroba była stabilna, u 51 (44% [34-53]) pacjentów stwierdzono progresję choroby, siedmiu (6% [2-12]) pacjentów miało umiarkowaną najlepszą odpowiedź ogółem, a dla 12 (10% [5-17]) chorych nie raportowano danych dotyczących obiektywnej odpowiedzi na leczenie potwierdzonych przez niezależną komisję.

U większości chorych po wcześniejszych terapiach (przed zastosowaniem niwolumabu) następowała jedynie progresja choroby (brak odpowiedzi lub choroby stabilnej). U 8 (47%) z 17 pacjentów z odpowiedzią na leczenie niwolumabem po poprzednich terapiach stwierdzano jedynie progresję choroby (brak odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby), a pacjenci ci zaczęli przyjmować niwolumab w ciągu 3 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii. Ogniska będące celem terapii zmniejszyły się o co najmniej 50% u 11 (65%) z 17 pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 3,3 mies. (IQR: 2,2-4,8). U 13 (77%) pacjentów odpowiedź trwała podczas przeprowadzenia analizy (8 wciąż leczonych, 5 obserwowanych), więc mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta [95% CI: 8,3 mies.; p=na].

U 30 (26%) pacjentów najlepszą odpowiedzią na leczenie była choroba stabilna (wliczając 1 niepotwierdzonego pacjenta, u którego stwierdzono zmniejszenie się ogniska nowotworowego, ale bez późniejszego badania potwierdzającego poprawę). Mediana czasu trwania stabilnej choroby wyniosła 6,0 mies. [95% CI: 4,7; 10,9] z 20 pacjentami wolnymi od progresji podczas przeprowadzania analizy.

Zgodnie z oceną badacza 1 (1%) pacjent miał potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie, a 14 (12%) pacjentów potwierdzoną częściową odpowiedź na leczenie. Współczynnik zgodności z opinią niezależnej komisji wynosił 92,2% (analiza z 6 marca 2014 r.).

Mediana PFS wyniosła 1,9 mies. [95% CI: 1,8-3,2], a odsetek pacjentów bez progresji w 6. miesiącu wynosił 25,9% [18,0-34,6]. W 1. roku leczenia odsetek ten wynosił 20,0% [12,7-28,5]. Mediana OS wyniosła 8,2 mies. [95% CI: 6,1; 10,9], a odsetek pacjentów żyjących w 1. roku 40,8% [31,6; 49,7]. Podczas analizy 72 (62%) ze 117 pacjentów nie żyło.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zaliczono zmęczenie (33% pacjentów), utratę apetytu (19%) i nudności (15%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4 stopnia związanymi z leczeniem było: zmęczenie (4%), zapalenie płuc (3%) oraz biegunka (3%).

Dwa zgony zgodnie z opinią badaczy były związane ze stosowaniem niwolumabu. Jeden pacjent zmarł z powodu hipoksemicznej niewydolności oddechowej 28 dni po podaniu ostatniej dawki niwolumabu. Nie można było wykluczyć działania niwolumabu jako czynnika zapalnego, a nie wykonano zabiegów bronchoskopii ani autopsji. Drugi pacjent zmarł na udar niedokrwienny mózgu 41 dni po otrzymaniu pierwszej dawki niwolumabu. Obaj pacjenci mieli wiele chorób towarzyszących i szybką progresję choroby.

Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności stosowania niwolumabu w badaniu CheckMate 063 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 62 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 063.

Parametr	Wynik*
ORR**	
liczba pacjentów z ORR/całkowita liczba pacjentów – ocena komisji	17/117
odsetek, % [95% CI] ***	15 [8,7; 22,2]
liczba pacjentów z ORR/całkowita liczba pacjentów – ocena badacza	13/117
odsetek, % [95% CI] ***	15 [7,4; 20,3]
BOR[^], % (n/N) [95% CI]	
w ocenie niezależnej komisji:	
potwierdzona odpowiedź całkowita	0 (0/117) [na]
potwierdzona odpowiedź częściowa	15 (17/117) [8,7; 22,2]
stabilna choroba	26 (30/117) [18,0; 34,5]
progresja	44 (51/117) [34,4; 53,1]
w ocenie badacza:	
potwierdzona odpowiedź całkowita	1 (1/117)
potwierdzona odpowiedź częściowa	12 (14/117)
stabilna choroba	32 (30/117)
progresja	44 (52/117)

czas do zdarzenia, miesiące^{^^}	
czas do odpowiedzi, mediana ^{^^^}	3,3
zakres	1,7–8,8
czas trwania odpowiedzi, mediana [95% CI] ^{^^^^}	nr [8,3; na]
zakres	1,9+ to 11,5+
czas trwania stabilnej choroby, mediana [95% CI]	6,0 [4,7; 10,9]
PFS, mediana [95% CI]†	1,9 [1,8; 3,2]
odsetek PFS w 6. miesiącu, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	26 (18,0; 34,6) [25]
odsetek PFS w 1. roku, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	20 (12,7; 28,5) [9]
OS, mediana [95% CI]††	8,2 [6,1; 10,9]
Liczba zgonów (%)	72 (61,5%)
odsetek OS w 1. roku % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	41 (31,6; 49,7) [28]

BOR – najlepsza odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *best overall response*); nr – nie osiągnięte (ang. *not reached*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*);

*ocena niezależnej komisji ds. radiologii;

** pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub częściową;

*** ORR $\{ \{ \text{potwierdzone odpowiedzi całkowite} + \text{potwierdzone odpowiedzi częściowe} \} = \text{liczba wszystkich pacjentów} \} * 100$ i 95% CI obliczono przy użyciu metody Cloppera-Pearsona;

[^] BOR zdefiniowano jako najlepszą odpowiedź na leczenie zarejestrowaną między otrzymaniem pierwszej dawki niwolumabu a datą pierwszej obiektywnie udokumentowanej progresji zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub datą rozpoczęcia kolejnej terapii, w zależności od tego co wystąpiło wcześniej;

^{^^} czas do wystąpienia zdarzenia był szacowany z użyciem metody Kaplana-Meiera z 95% CI dla mediany obliczanym metodą Brookmeyer Crowley; odsetki przeżycia były obliczane z równania Greenwooda;

^{^^^} w ocenie badacza mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 2,2 mies. (zakres 1,3–6,0);

^{^^^^} czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako okres od potwierdzenia częściowej lub całkowitej odpowiedzi do pierwszej udokumentowanej progresji guza, śmierci, a jeśli zdarzenia te nie nastąpiły, dane były cenzurowane (oznaczenie „+”) datą ostatniej oceny guza; w ocenie badacza mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła nr (zakres 7,0–nr);

†PFS był zdefiniowany jako czas od podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji guza lub śmierci z dowolnego powodu lub rozpoczęcia kolejnej terapii bez progresji (w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze) w przypadku braku tych zdarzeń dane były cenzurowane datą ostatniej oceny guza;

†† OS zdefiniowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do daty śmierci z dowolnej przyczyny lub ostatniej znanej daty, w której pacjent żył podczas wykonywania analizy.

Poniżej zestawiono wyniki dotyczące odsetków odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1. Wyniki liczbowe dotyczące choroby stabilnej i progresji choroby wskazują na podobną skuteczność w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, a wyniki dotyczące częściowej odpowiedzi na wyższą skuteczność wśród pacjentów z wysokim poziomem ekspresji PD-L1. Wyniki są niejednoznaczne i obarczone dużym błędem z powodu małej liczebności prób.

Tab. 63. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.

Poziom ekspresji PD-L1	częściowa odpowiedź	choroba stabilna	progresja choroby
<1% (n=31)	4 (13)/31	6 (19)/31	15 (48)/31
≥1% (n=45)	9 (18)/49	10 (20)/49	21 (43)/49
<5% (n=51)	7 (14)/51	10 (20)/51	25 (49)/51
≥5% (n=25)	6 (24)/25	6 (24)/25	11 (44)/25
<10% (n=51)	7 (14)/51	10 (20)/51	25 (49)/51
≥10% (n=25)	6 (25)/24	6 (25)/24	11 (46)/24
niemierzalny (n=10)	3 (30)/10	4 (40)/10	2 (20)/10

W badaniu **CheckMate 003** jedynie wyniki dotyczące ORR i OS raportowano osobno dla postaci płaskonabłonkowej NDRP i dawki niwolumabu zgodnej z ChPL (3 mg/kg mc. co 25 tygodnie). Czterech z osiemnastu pacjentów uzyskało ORR, a długość odpowiedzi wynosiła od 3,7+ do 32,6+ miesięcy, gdzie „+” oznacza wartości ocenzone. Nie osiągnięto mediany czasu odpowiedzi. Mediana OS wyniosła 9.5 mies.

Tab. 64 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 003.*

Parametr	Wynik
ORR**	
liczba pacjentów z ORR/całkowita liczba pacjentów	4/18
odsetek, % [95% CI]	22,2 [6,4; 47,6]
czas trwania odpowiedzi, mediana***,†	nr
zakres	3,7+ to 32,6+
OS	6,0 [4,7; 10,9]
OS, mediana [95% CI], miesiące†,††	9,5 [5,3; ne]
odsetek OS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	49 (23; 71) [7]
odsetek OS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	35 (13; 58) [5]
odsetek OS – 3 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	28 (9; 51) [3]
PFS	
odsetek PFS – 6 miesięcy, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	38 (15; 60) [6]
odsetek PFS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	30 (10; 53) [4]
odsetek PFS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	23 (6; 46) [3]

ne – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*); nr – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

*analiza z września 2014 r.;

** liczba pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią spośród wszystkich pacjentów; CI szacowano przy użyciu metody Cloppera-Pearsona, a indywidualne odpowiedzi pacjentów oceniano przy użyciu kryteriów RECIST (v1.0);

*** czas od daty pierwszej udokumentowanej częściowej lub całkowitej odpowiedzi do pierwszej udokumentowanej progresji, śmierci lub ostatniej oceny guza dla danych ocenzone (oznaczenie „+”);

† czas do wystąpienia zdarzenia szacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. CI dla median było obliczane z użyciem metody Brookmeyera i Crowleya, a CI dla OS przy użyciu równania Greenwooda;

†† czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty śmierci z dowolnej przyczyny lub do daty ostatniej oceny guza dla tych pacjentów, którzy żyli podczas zbierania danych do analizy.

7.3 Ocena bezpieczeństwa

W tabeli poniżej zestawiono raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów w badaniu CheckMate 063. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 74% pacjentów, jednak jedynie u 17% z nich były to zdarzenia 3-4 stopnia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu związanym z leczeniem było zmęczenie (33% pacjentów). U chorych często występowało również zmniejszenie apetytu (19% pacjentów) oraz nudności (15% pacjentów).

Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa NIVO – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów – badanie CheckMate 063.

Punkt końcowy	Każdy stopień, N=117, n (%)	3-4 stopnia, N=117, n (%)
łącznie	87 (74%)	20 (17%)
ZN pow. przerwanie leczenia	14 (12%)	bd
zmęczenie	38 (33%)	5 (4%)*
astenia	14 (12%)	0
nudności	18 (15%)	0
biegunka	12 (10%)	3 (3%)*
wysypka	7 (6%)	0
zaparcia	7 (6%)	0
zmniejszenie apetytu	22 (19%)	0
wysypka	13 (11%)	1 (1%)*
świąd	7 (6%)	1 (1%)*
bóle mięśni	6 (5%)	(1%)*
duszność	6 (5%)	0
zapalenie płuc	6 (5%)	4 (3%)*
niedokrwistość	7 (6%)	1 (1%)*

Raportowano zdarzenia występujące od przyjęcie pierwszej dawki do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki niwolumabu;

ZN – zdarzenia niepożądane; *zdarzenia 3 stopnia.

W badaniu **CheckMate 003** nie raportowano odrębnych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u pacjentów z płaskonabłonkową postacią niedrobnokomórkowego raka płuca.

8 Ograniczenia

Do części głównej niniejszej analizy włączono 1 opublikowane randomizowane badanie kliniczne – CheckMate 017 (1 publikacja i 3 abstrakty konferencyjne) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów włączonych do badania jest zgodna populacją zdefiniowaną w programie lekowym. W badaniu uczestniczyli chorzy z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP (stadium zaawansowania choroby: IIIB lub IV) po nieskuteczności leczenia systemowego i stopniem sprawności według ECOG 0-1 (nawrót choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny).

W kontekście ograniczenia analizy należałoby rozpatrzyć dostępność tylko jednego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z docetakselem w analizowanej populacji chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego. Jest to jednak badanie RCT, dowód naukowy o bardzo wysokiej jakości, co równoważy niewielką liczbę badań. Należy zaznaczyć, że kontrolowane badania randomizowane stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych klinicznych o skuteczności analizowanej terapii.

Dodatkowo analizowano wyniki 2 badań o niskiej sile dowodów (badania prowadzone bez grupy kontrolnej). Badania te włączono jednak w celu wzmocnienia dowodów dotyczących zakresu skuteczności niwolumabu u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Wyniki badań dodatkowo włączonych do analizy należy interpretować z ostrożnością.

Ograniczeniem jest brak zaślepienia w badaniu CheckMate 017. Otwarty charakter badania został wybrany ze względu na to, że leczenie podobnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych niwolumabem i docetakselem będzie się różniło ze względu na różne mechanizmy działania obu leków. Dodatkowa złożoność przy próbie zaprojektowania badania z zaślepieniem wynikała z różnych zasad modyfikacji dawek leków (brak możliwości zmniejszania dawki niwolumabu vs wprowadzona możliwość redukcji dawki docetakselu w przypadkach wyszczególnionych w protokole badania) oraz różnych profili interakcji z innymi lekami. Wyraźne korzyści wynikające ze stosowania niwolumabu osiągnięte w poprzednich badaniach (odbiegające od wartości osiągniętych przez pacjentów stosujących niwolumab) również mogły być podstawą do prowadzenia badania bez zaślepienia. Dodatkowo, należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 roku dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych w przypadku oceny przeżycia całkowitego zaślepienie badanie nie jest niezbędne.³³

Mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia danych, wnioski dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu oraz docetakselu należy interpretować ostrożnie. Przy czym należy podkreślić, że wyniki badania CheckMate 017, jako kontrolowanego badania randomizowanego dostarczają wysokiej jakości dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu

płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca, a inne włączone badania mają charakter uzupełniający.

Ograniczeniem jest brak pełnotekstowych publikacji z dłuższych obserwacji badania CheckMate 017 i analiza danych 18-miesięcznych na podstawie dostępnych danych z abstraktów konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, że jest to naturalna konsekwencja włączania wszystkich dostępnych, w tym najnowszych dowodów naukowych, które jeszcze nie zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów, a już są powszechnie znane ze względu na prezentacje na kongresach medycznych.

9 Dyskusja

28 września 2015 r. wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (data aktualizacji wyszukiwania: 17 listopada 2015 r.). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 opublikowane badanie CheckMate 017 (1 publikacja i 3 abstrakty konferencyjne). Jakość badania RCT oceniano przy pomocy skali Jadad.

Badanie CheckMate 017 było randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu oraz docetakselu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Siła dowodów płynących z badania CheckMate 017 jest umiarkowana (3 punkty wg skali Jadad) z powodu braku zaślepienia w badaniu. Brak zaślepienia wynikał jednak z różnic w dawkowaniu, leczeniu podobnych zdarzeń niepożądanych, różnych profili interakcji z innymi lekami oraz znacznych korzyści związanych ze stosowaniem niwolumabu w poprzednich badaniach klinicznych. W dostępnej publikacji dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

Od października 2012 r. do grudnia 2013 r. do badania włączono 352 pacjentów, z czego randomizowano 272 z nich: 135 pacjentów do grupy niwolumabu i 137 do grupy docetakselu. Proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion. 96% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (w tym 131 chorych – w grupie niwolumabu i 129 chorych w grupie docetakselu). Niwolumab podawano dożylnie w dawce 3 mg/kg mc. co dwa tygodnie, a docetaksel co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² pc. również dożylnie.

W publikacji Brahmer 2015 przedstawiono wyniki analizy okresowej z datą odcięcia 15 grudnia 2014 r., ponieważ 10 stycznia 2015 r. zdecydowano o wcześniejszym zakończeniu badania – wykazano większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu pod względem przeżycia całkowitego (potwierdzono hipotezę *superiority* – jako granicę dla stwierdzenia wyższości niwolumabu nad docetakselem w zakresie przeżycia całkowitego, w analizie okresowej założono wartość $p < 0,03$ zgodnie z funkcją rozkładu wielkości alfa O'Brien–Fleming [*alpha-spending function*]).

Mediana podanych dawek niwolumabu wyniosła 8 (zakres od 1 do 48), a dla docetakselu 3 dawki (zakres od 1 do 29). Minimalny okres obserwacji wynosił 11 miesięcy. Wśród

pacjentów z grupy niwolumabu 85% otrzymało co najmniej 90% dawek leku o planowanej intensywności działania. W grupie docetakselu 69% pacjentów otrzymało co najmniej 90% dawek leku o planowanej intensywności działania.

Wyniki badania CheckMate 017 wskazują, że stosowanie niwolumabu w porównaniu do docetakselu powodowało istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego prawie dwukrotnie wydłużając przeżycie w 1 roku. Odsetek pacjentów przeżywających pierwszy rok leczenia wyniósł **42%** w grupie niwolumabu i **24%** w grupie docetakselu. 18 miesięcy obserwacji przeżyło **28%** pacjentów z grupy niwolumabu i jedynie **13%** pacjentów z grupy docetakselu.

W grupie niwolumabu uzyskano również ponad dwukrotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (sumę potwierdzonych odpowiedzi całkowitych i częściowych) niż w grupie docetakselu (**20% vs 9%**), odpowiedź ta następowała szybko (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,2 mies. [zakres 1,6-11,8] i była długotrwała (zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił od 2,9 do ponad 20,5 miesiąca; mediana nie została osiągnięta). Częściowa odpowiedź na leczenie występowała częściej w grupie niwolumabu niż docetakselu, natomiast całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła tylko u 1 pacjenta (w grupie niwolumabu). Wyniki liczbowe dotyczące choroby stabilnej wskazują na korzyść docetakselu (brak istotności statystycznej), co jednak wynika z tego, że więcej pacjentów w grupie niwolumabu osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie.

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na mniejsze o 38% ryzyko progresji w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą docetakselu. Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu wyniósł **21%** w grupie niwolumabu i **6%** w grupie docetakselu (analogicznie po 18 mies. odpowiednio: **17% i 2,7%**). Wyniki w zakresie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (HRQoL oraz ocena objawów choroby w skali LCSS) również wskazują na wyższość stosowania niwolumabu (z upływem czasu następowała poprawa wyników względem wartości początkowych) nad docetaksem (wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie lub ulegały pogorszeniu) w leczeniu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Stosowanie niwolumabu wiązało się także z korzyściami u pacjentów z progresją choroby. Wśród 28 chorych, którzy byli leczeni niwolumabem mimo progresji choroby (zgodnie z RECIST 1.1) w badaniu CheckMate 017, u 9 pacjentów stwierdzono niestandardową poprawę zdefiniowaną jako: 1) pojawienie się nowej zmiany chorobowej z późniejszym zmniejszeniem o 10% względem wartości wyjściowej liczby zmian chorobowych będących celem terapii; 2) początkowy wzrost liczby zmian chorobowych będących celem terapii o $\geq 20\%$, a następnie redukcja względem wartości początkowej o $\geq 30\%$ lub 3) początkowy wzrost liczby zmian chorobowych będących celem terapii o $\geq 20\%$, a następnie brak progresji zdefiniowanej jako wzrost liczby zmian chorobowych

będących celem terapii i nowych zmian o dodatkowe 10% w ciągu 2 następnych wizyt, na których oceniano guza.

Niwolumab charakteryzował się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa niż docetaksel. Odróżnia to analizowany lek od cytotoksycznych chemioterapeutyków stosowanych w drugiej linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP. W grupie niwolumabu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z leczeniem, natomiast w grupie docetakselu wystąpiły 3 zgony związane z leczeniem (przyczyny: śródmiąższowa choroba płuc, krwotok płuczny i posocznica). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż niwolumabu (u **86%** pacjentów w grupie docetakselu i **56%** pacjentów w grupie niwolumabu). Stosowanie niwolumabu wiązało się także z redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby neutrofilii i zmniejszenie liczby białych krwinek oraz innych zdarzeń niepożądanych, tj. zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni czy neuropatia obwodowa. Jedynym zdarzeniem niepożądany, co do którego wykazano trend w kierunku częstszego występowania w grupie niwolumabu było zapalenie płuc, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Stosowanie niwolumabu pozwoliło również znacznie ograniczyć zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, które w tej grupie występowały sporadycznie (**55%** pacjentów w grupie docetakselu vs **7%** pacjentów w grupie niwolumabu).

Immunologiczne zdarzenia niepożądane w przypadku immunoterapii różnią się od obserwowanych w tradycyjnych cytotoksycznych terapiach. Zdarzenia takie jak zapalenie płuc występowały jednak rzadko w grupie osób leczonych niwolumabem i były leczone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

Skuteczność niwolumabu potwierdzają wyniki jednoramiennego badania oceniającego skuteczność analizowanego leku w 3 lub późniejszej linii leczenia płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca – CheckMate 063 (N=110). Przeżycie całkowite w 1. roku leczenia wyniosło 41% w porównaniu do 42% w badaniu CheckMate 017, a odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 15% w porównaniu do 20% w badaniu CheckMate 017. Odpowiedź również pojawiała się szybko – mediana do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 3,3 mies. (zakres 1,7-8,8). W badaniu trwającym od 16 listopada 2012 r. do zakończenia zbierania danych 23 lipca 2014 r. (minimalny okres obserwacji: 11 miesięcy) również nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (zakres od ponad 1,9 mies. do ponad 11,5 mies.). U chorych raportowano więcej zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem niż w badaniu CheckMate 017, jednak mogło to być spowodowane gorszym stanem zdrowia chorych (większość chorych stosowała niwolumab w 4 lub późniejszej linii leczenia).

Wyniki poprzednich badań oceniających stosowanie niwolumabu w zaawansowanym NDRP (CheckMate 063 i CheckMate 003) sugerowały również, że ekspresja PD-L1 w

komórkach guza lub w limfocytach naciekających guz może być czynnikiem predykcyjnym skuteczności leku. Wyniki badania CheckMate 017 potwierdziły jednak, że wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskiwany podczas terapii niwolumabem w porównaniu do stosowania docetakselu występuje zarówno w grupach z ekspresją ligandu PD-L1, jak i przy jej braku. W świetle tych wyników na podstawie poziomu ekspresji PDL-1 nie można wybrać grupy pacjentów, która najbardziej skorzysta z terapii niwolumabem.

Stosowanie niwolumabu wiąże się z dużymi korzyściami klinicznymi w zakresie wyższej przeżywalności i zmniejszenia ryzyka progresji choroby u pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu z docetakselem z bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano związku między ekspresją PD-L1 a skutecznością terapii w analizowanym wskazaniu.

Wyniki przeglądów systematycznych oceniających stosowanie niwolumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, które nie mogły być włączone do badania ze względu na brak przedstawienia wyników dla płaskonabłonkowej postaci choroby lub uwzględnienie dawek niezgodnych z ChPL, świadczą o wysokiej skuteczności niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca).^{34,35}

Wyniki badania klinicznego CheckMate 057 również wskazują na istotnie wyższą skuteczność i lepszą tolerancję niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP, o czym świadczy niedawna rejestracja leku przez FDA w tym wskazaniu 9 października 2015 r.³⁶ W badaniu CheckMate 057, podobnie jak w badaniu CheckMate 017, wykazano większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu pod względem przeżycia całkowitego (potwierdzono hipotezę *superiority*) i zdecydowano o wcześniejszym zakończeniu badania.^{37,38}

Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach. W obu wspomnianych powyżej badaniach dla niwolumabu komparator stanowi docetaksel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP, który obecnie jest jedyną dostępną w Polsce opcją terapeutyczną w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego.

W szerszym kontekście terapii immunomodulacyjnej, można przytoczyć opinię prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka z Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z którą: *„Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod*

leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia [...]. Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.”³⁹

Niwolumab jest nową, obiecującą, immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. czerniak, rak nerki). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2015), m.in. zwiększającej długość życia, co 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”.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane w Polsce od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

Niwolumab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie płaskonabłonkowym w porównaniu do chorych na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy, którzy aktualnie mają dostęp do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych.

Co więcej, zgodnie z algorytmem oceny wartości leku, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne⁴⁰, niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym otrzymał łącznie 9,5 pkt i został zakwalifikowany do najwyższej kategorii A, która oznacza „Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany” – patrz Analiza problemu decyzyjnego.[†]

[†] Należy zaznaczyć, że wykorzystanie parametrów względnych, tj. wartości ryzyka względnego (HR), zamiast wartości bezwzględnych dla PFS i OS, powoduje, że sumaryczna ocena niwolumabu wynosi aż 18 pkt i podobnie jak w przypadku miar bezwzględnych, lek powinien być zakwalifikowany do najwyższej kategorii (A).

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (badanie CheckMate 017 – porównanie niwolumab vs docetaksel) oraz 2 badań bez grupy kontrolnej (CheckMate 063 i CheckMate 003 – tylko chorzy stosujący niwolumab) dodatkowo włączonych do analizy przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (CheckMate 017) przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Do podstawowej analizy skuteczności włączono 272 chorych, z czego 135 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 137 – DOC. Do podstawowej analizy bezpieczeństwa włączono 260 chorych, z czego 131 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 129 – DOC.

Uzupełniając do analizy włączono dodatkowo 2 badania bez grupy kontrolnej (CheckMate 063 i CheckMate 003), w których chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) przyjmowali niwolumab. Skuteczność w badaniu CheckMate 063 oceniano w populacji 117 chorych, natomiast w badaniu CheckMate 003 - w grupie 18 chorych (brano pod uwagę jedynie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym przyjmujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Bezpieczeństwo w badaniu CheckMate 063 oceniano w populacji 117 chorych przyjmujących niwolumab. W badaniu CheckMate 003 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa w analizowanej populacji chorych.

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki badania CheckMate 017 - analiza okresowa, minimalny okres obserwacji - 11 mies.:

- stosowanie NIVO powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w porównaniu z DOC o **41%** (**HR=0,59** [$p<0,001$]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**9,2 mies. vs 6,0 mies.**); odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC i wynosił odpowiednio **42%** i **24%** (RR=4,82 [$p=0,002$], RD=0,33 [$p=0,01$], NNT_{1 rok}= 6);
- stosowanie NIVO powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z DOC o **38%** (**HR=0,62** [$p<0,001$]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**3,5 mies. vs 2,8 mies.**); odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i

wynosił odpowiednio **21%** i **6%** (RR=3,68 [p=0,0006], RD=0,16 [p=0,0001], NNT_{1 rok}= 7);

- odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC i wynosił odpowiednio **20%** i **9%** (RR=2,28 [p=0,01], RD=0,11 [p=0,008], NNT_{11 mies.}= 9);
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy (RR=2,20 [p=0,02], RD=0,11 [p=0,01], NNT_{11 mies.}= 10);
- nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC w zakresie odsetka pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, chorobą stabilną oraz progresją choroby; odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią na koniec badania był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (RR=4,32 [p=0,007], RD=0,10 [p=0,002], NNT_{11 mies.}= 11);
- mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,2 mies. (zakres od 1,6 do 11,8 mies.) w grupie NIVO i 2,1 mies. (zakres od 1,8 do 9,5 mies.) w grupie DOC;
- zakres długości odpowiedzi w grupie NIVO wynosił od 2,9 do 20,5+ miesięcy („+” oznacza odpowiedź trwającą w momencie analizy), nie uzyskano mediany; w grupie DOC mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 8,4 mies., a zakres od 1,4+ („+” oznacza dane ukryte z powodu otrzymywania przez pacjenta dodatkowej terapii) do 15,2+ mies. („+” oznacza odpowiedź trwającą podczas zbierania danych);
- wyniki ocen dotyczących jakości życia ocenianej w skali VAS zebranych w czasie trwania leczenia wskazują na poprawę HRQoL w grupie NIVO oraz pogorszenie HRQoL w grupie DOC - różnica istotna statystycznie na korzyść NIVO (6,7 [p<0,05] vs -5,5 [p=ns]; p<0,05); analiza jakościowa dotycząca HRQoL wykazała, że indeksy EQ-VAS oraz EQ-5D w grupie NIVO nie zmieniały się lub były istotnie statystycznie wyższe względem wartości początkowych (różnice istotne statystycznie odpowiednio w tygodniach: 12, 20-36 i 48 oraz 16-30 i 42-54; różnice wyższe od minimalnej istotnej różnicy odpowiednio w tygodniach: 24-36 i 48 oraz 42-54);
- w 12 tygodniu badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie poprawy w zakresie objawów (domena objawowo-specyficzna LCSS) oraz funkcjonowania pacjentów (domena funkcjonalno-specyficzna LCSS), jednak zgodnie z wynikami późniejszych ocen stosowanie NIVO nie powodowało zmian w zakresie domeny objawowo-specyficznej oraz funkcjonalno-specyficznej lub wiązało się z istotną ich poprawą (wyniki istotne statystycznie odpowiednio w tygodniach: 24-54 oraz 42-54, minimalna istotna różnica w tygodniach: 42-54 dla obu domen), natomiast stosowanie DOC powodowało brak zmian lub pogorszenie objawów i funkcjonowania pacjentów;
- w zakresie zmiany oceny LCSS przez okres leczenia stwierdzono istotną poprawę w zakresie obu domen LCSS w grupie NIVO w porównaniu z grupą DOC (domena

objawowo-specyficzna: redukcja o 4,4 pkt. [$p < 0,05$] w grupie NIVO i wzrost o 1,1 pkt. [$p = ns$] w grupie DOC [$p < 0,05$ dla porównania NIVO vs DOC na korzyść NIVO]; domena funkcjonalno-specyficzna: wzrost o 9,9 pkt. [$p = ns$] w grupie NIVO i redukcja o 12,2 pkt. [$p = ns$] w grupie DOC [$p < 0,05$ dla porównania NIVO vs DOC na korzyść NIVO]);

- na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia (przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby) w subpopulacjach podzielonych ze względu na ekspresję liganda PDL-1 ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$; $\geq 5\%$ lub $< 5\%$; $\geq 10\%$ lub $< 10\%$) stwierdzono, że skuteczność leczenia była wysoka niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i w każdej z subpopulacji utrzymywała się na poziomie bliskim populacji ogólnej.

Wyniki dalszej obserwacji, minimalny czas obserwacji 18 mies.:

- 
- 

Dodatkowe dowody:

- wyniki badań prowadzonych bez grupy kontrolnej – CheckMate 063 (N=140; minimalny okres obserwacji: 11 miesięcy) oraz CheckMate 003 (N=18; mediana czasu obserwacji: 39 miesięcy) dotyczące przeżycia całkowitego, odsetka obiektywnych odpowiedzi oraz przeżycia bez progresji choroby utrzymywały się na podobnym poziomie co w grupie leczonych NIVO, w badaniu CheckMate 017:
- odsetek przeżycia całkowitego w 1 roku w badaniu CheckMate 063: 41% [95% CI: 31,6; 49,7], w badaniu CheckMate 003: 49% [95% CI: 23, 71], w badaniu CheckMate 017: 42% [95% CI: 34; 50];
- odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu CheckMate 063: 15% [95% CI: 8,7; 22,2], w badaniu CheckMate 003: 22% [95% CI: 6,4; 47,6]), w badaniu CheckMate 017: 20%;

-
- przeżycie bez progresji choroby w 1 roku badania CheckMate 063: 20% [95% CI: 18,0; 34,6], w badaniu CheckMate 003: 30% [95% CI: 10; 53]), w badaniu CheckMate 017: 21% [95% CI: 14; 28]).

BEZPIECZEŃSTWO:

Wyniki badania CheckMate 017 - analiza okresowa, minimalny okres obserwacji – 11 mies.:

- w grupie niwolumabu nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z leczeniem, natomiast w grupie docetakselu wystąpiły 3 zgony związane z leczeniem, z następujących przyczyn: śródmiąższowa choroba płuc, krwotok płucny i posocznica;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem dowolnego stopnia i 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (odpowiednio: **86%** vs **58%** pacjentów, RR=0,67 [p<0,00001], RD=-0,28 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=4; **55%** vs **7%** pacjentów, RR=0,12 [p<0,00001], RD=-0,48 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=3);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (24% vs 7% pacjentów, RR=0,29 [p=0,0005], RD=-0,17 [p<0,0001], NNT_{11 mies.}=6); ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC niż w grupie NIVO (19% vs 2% pacjentów, RR=0,12 [p=0,0004], RD=-0,17 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=6); nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych 5 stopnia;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (10% vs 3% pacjentów, RR=0,30 [p=0,003], RD=-0,07 [p=0,02], NNT_{11 mies.}=15);
- wykazano trend w kierunku częstszego występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia związanych z leczeniem prowadzących do jego przerwania w grupie docetakselu w porównaniu z niwolumabem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (RR=0,25 [p=ns], RD=-0,05 [p<0,00001], NNT_{11 mies.}=22);
- hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów:
 - niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby neutrofilów występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
 - zmniejszenie liczby białych krwinek częściej występowało w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;

- spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów, tylko u 1 pacjenta w grupie NIVO wystąpiło zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia – leukopenia;
- neutropenia i gorączka neutropeniczna 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
- zmniejszenie liczby neutrofilów i zmniejszenie liczby białych krwinek 3-4 stopnia występowało częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów:
 - zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni, neuropatia obwodowa oraz łysienie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO;
 - wykazano trend w kierunku większej częstości występowania: zmniejszenia apetytu, obrzęków obwodowych i zapań w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
 - wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zapalenia płuc w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów 3-4 stopnia:
 - zmęczenie 3-4 stopnia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie DOC w porównaniu do grupy;
 - wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zmniejszenia apetytu 3-4 stopnia w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej;
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO oraz DOC w odniesieniu do częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u co najmniej 5% pacjentów oraz tych samych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe dowody:

- odsetki pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów w badaniu CheckMate 063 były wyższe niż w badaniu CheckMate 017 (łącznie każdego stopnia: 74% vs 58% i 3-4 stopnia: 17% vs 7%); największą różnicę obserwowano w zakresie zmęczenia (33% pacjentów w badaniu CheckMate 063 vs 16% pacjentów w badaniu CheckMate 017);
- w badaniu CheckMate 003 nie raportowano odrębnych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u pacjentów z płaskonabłonkową postacią NDRP.

11 Wnioski

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu oraz docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii ze stopniem sprawności 0-1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (minimalny okres obserwacji: 11 miesięcy).

Po 1 roku obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o **41%** oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu o **38%** w porównaniu z docetakselem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi, w tym częściowej odpowiedzi na leczenie występował ponad dwukrotnie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Wyniki zebrane po 18 mies. obserwacji wskazywały na redukcję ryzyka zgonu o **38%** w oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu o **37%** w porównaniu z docetakselem.

Na korzyść niwolumabu wskazują również wyniki dotyczące oceny jakości życia (HRQoL oceniane w kwestionariuszu EQ-5D oraz EQ-VAS) i objawów choroby (LCSS). Oceny te u pacjentów z grupy niwolumabu ulegały z czasem poprawie lub pozostawały na podobnym poziomie, natomiast w grupie docetakselu nie zmieniały się lub ulegały pogorszeniu.

Nie potwierdzono doniesień na temat prognostycznej lub predykcyjnej natury liganda receptora programowanej śmierci PD-L1 na skuteczność terapii niwolumabem. Analiza wyników dotyczących przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby w innych subpopulacjach chorych różniących się poziomem ekspresji PD-L1 wskazuje na podobne korzyści we wszystkich zdefiniowanych grupach chorych, w związku z czym nie można na jego podstawie wybrać grupy osób, która najbardziej skorzysta z leczenia.

Zaktualizowane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji (minimalny okres obserwacji: 18 miesięcy) oraz wyniki 2 dodatkowo włączonych do analizy badań prowadzonych bez grup kontrolnych są spójne z wynikami uzyskanymi w badaniu CheckMate 017 i stanowią wzmocnienie siły dowodów pochodzących z tego badania. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 017 oraz 2 pozostałych badaniach również są spójne.

Analiza często występujących w badaniach zdarzeń niepożądanych wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z docetakselem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie każdego stopnia (**86%** pacjentów vs **58%** pacjentów) oraz 3-4 stopnia (**55%** pacjentów vs **7%** pacjentów) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu niż niwolumabu.

Niwolumab różni się od cytotoksycznych schematów terapeutycznych przede wszystkim redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie docetakselu wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń hematologicznych (tj. niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby neutrofilii), jak i niehematologicznych (tj. zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błon śluzowych, bóle mięśni, neuropatia obwodowa oraz łysienie) w porównaniu z niwolumabem. Analiza bezpieczeństwa została dodatkowo potwierdzona w aktualizacji wyników z badania CheckMate 017. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w 1 z 2 dodatkowych badań – CheckMate 063 wskazują na nieco gorszy profil bezpieczeństwa niwolumabu, co jednak mogło być spowodowane gorszym stanem zdrowia chorych i poprzednio stosowanym leczeniem (w badaniu CheckMate 017 prawie wszyscy pacjenci przyjmowali niwolumab w 2 linii leczenia, a w badaniu CheckMate 063 ok. 65% pacjentów stanowili chorzy w 4 lub późniejszej linii leczenia).

Zgodnie z algorytmem oceny wartości leku, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne, niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym może być zakwalifikowany do najwyższej kategorii A, która oznacza „*Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany*”.

Podsumowując, stosowanie niwolumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie całkowitego przeżycia, odpowiedzi na leczenie i przeżycia bez progresji choroby, niezależnie od poziomu ekspresji liganda PD-L1. Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest znacznie lepszy w porównaniu docetakselem, szczególnie w zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.

Niwolumab w leczeniu raka płuca będzie również stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie płaskonabłonkowy w porównaniu do chorych na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy, którzy aktualnie mają dostęp do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych.

12 Aneks

12.1 Narzędzia do oceny skuteczności terapii

12.1.1 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.^{41,42}

Tab. 66. Skala sprawności ECOG.¹²

Stopień sprawności	
0	sprawność prawidłowa, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	występowanie objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

12.1.2 Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1⁴³ podobnie jak poprzednia wersja RECIST, opierają się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na 10 mm lub 20 mm (w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej). Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono także wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 67. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. ⁴⁴

Parametr	RECIST 1.0	RECIST 1.1
minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)
miar węzłów chłonnych	wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej)	w osi krótkiej
liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narzędziu)	5 (maksymalnie 2 w jednym narzędziu)
kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm
konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.

Odpowiedź częściowa– zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby– zwiększenie o > 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.

Choroba stabilna– sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.⁴⁴

12.1.3 Skala objawów raka płuca LCSS

Skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS) służy do mierzenia stopnia progresji objawów związanych z rakiem płuca. Sześć pierwszych punktów LCSS (jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból) jest zebranych w skalę objawową (domena objawowo-specyficzna) ocenianych w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym możliwym wynikiem, a 100 najgorszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna różnica wynosi 10 mm w skali VAS. Progresja objawów związanych z rakiem płuca w badaniu CheckMate 017 została zdefiniowana jako wzrost o 10 mm w skali LCSS VAS względem wyjściowej wartości LCSS i nie wraca poniżej tego punktu w dalszej części badania.

Domena funkcjonalno-specyficzna składa się z oceny 3 parametrów: objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności i jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia. Poszczególne składowe oceniane są również) w skali od 0 do 100, ale 0 jest najgorszym możliwym wynikiem, a 100 najlepszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna różnica dla tej domeny wynosi 30 mm w skali VAS.⁴⁵

12.1.4 Kwestionariusz EQ-5D i skala EQ-VAS

Kwestionariusz EQ-5D (*Euro-Quality of Life Questionnaire*), pozwala na samoocenę stanu zdrowia leczonych pacjentów i jest pomocny w ilościowym monitorowaniu zmian zdrowia fizycznego oraz psychicznego ankietowanych.

Pytania mające na celu ocenę HRQoL są zgrupowane w 5 dziedzinach i określają: możliwości poruszania się, samoopieki, prowadzenia zwykłej codziennej aktywności życiowej, a także obecność i stopień dolegliwości bólowych oraz zaburzeń nastroju. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.

Uzupełnieniem kwestionariusza jest 20-centymetrowa wizualna skala analogowa EQ-VAS, na której badany graficznie przedstawia ocenę swojego stanu zdrowia. Kwestionariusz jest dostępny w języku polskim.

Tab. 68 Kwestionariusz EQ-5D w języku polskim.

Inicjały uczestnika:	
Data oceny:	
ID badania:	
Badacz:	
Zaznaczając jedno pole w każdej grupie poniżej, proszę wskazać, które stwierdzenie najlepiej opisuje Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia	
1	Zdolność poruszania się
	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z chodzeniem
	<input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z chodzeniem
	<input type="checkbox"/> Jest zmuszony pozostawać w łóżku
2	Samoopieka
	<input type="checkbox"/> Nie ma żadnych problemów z samoopieką
	<input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z samoopieką
	<input type="checkbox"/> Nie może sam się umyć ani ubrać
3	Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)
	<input type="checkbox"/> Nie ma problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności
	<input type="checkbox"/> Ma trochę problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności
	<input type="checkbox"/> Nie może wykonywać swoich

Inicjały uczestnika:	
Data oceny:	
ID badania:	
Badacz:	
	zwykłych czynności
4	Ból/dyskomfort
	<input type="checkbox"/> Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu <input type="checkbox"/> Odczuwa umiarkowany ból lub dyskomfort <input type="checkbox"/> Odczuwa krańcowy ból lub dyskomfort
5	Niepokój/przygnębienie
	<input type="checkbox"/> Nie jest niespokojny ani przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony <input type="checkbox"/> Jest krańcowo niespokojny lub przygnębiony
VAS-Ocena obecnego stanu zdrowia	
Biorąc pod uwagę, że 0 na skali oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100- najlepszy wyobrażalny stan zdrowia proszę zaznaczyć na poniższej skali Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia	

Interpretacji kwestionariusza dokonać można przy pomocy dostępnych wytycznych. Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 oznacza brak ograniczeń, 3 – niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu). Przykładowy wynik będzie wyglądać następująco: 13213, tzn. w pierwszym pytaniu pacjent zaznaczył odpowiedź 1 („nie mam żadnych problemów z samoopieką”), w drugim – odpowiedź trzecią („nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności”) itd. Osobno podawany jest wynik zaznaczony na skali VAS. Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest również wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index), stosowanej w analizach farmakoekonomicznych.

Dzięki wynikom kwestionariusza EQ-5D można zorientować się, jak pacjent ocenia swoją HRQOL. Zmiany w stanie zdrowia, które powinny prowadzić do poprawy jakości życia, podobnie jak w przypadku kwestionariusza SF-36v.2, można monitorować śledząc zmiany w wynikach pacjenta.^{46,47,48}

12.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

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)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

12.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne (randomizowane)		
1	CheckMate 017	<p>Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2015 Jul 9;373(2):123-35.</p> <p>Reck et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. Abstract number: 3011, European Cancer Congress 2015, Vienna, 25 - 29 September, 2015.</p> <p>Reckamp et al. Phase 3, Global, Randomized Trial (CheckMate 017) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Oral presentation. IASLC World Conference on Lung Cancer, Denver, September 6-9, 2015.</p>
Badania pierwotne dodatkowo włączone do analizy (bez grupy kontrolnej)		
1	CheckMate 063	<p>Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Mennecier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet PJ, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT,</p>

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
2	CheckMate 003	<p>Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Mar;16(3):257-65.</p> <p>Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Jun 20;33(18):2004-12.</p> <p>Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Jun 28;366(26):2443-54.</p>

12.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Opracowania wtórne zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania		
1	Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. <i>Ann Pharmacother</i> . 2015 Aug;49(8):907-37.	1 baza danych (PubMed)
2	Carbognin L, Pilotto S, Milella M, Vaccaro V, Brunelli M, Calì A, Cuppone F, Sperduti I, Giannarelli D, Chilosì M, Bronte V, Scarpa A, Bria E, Tortora G. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers. <i>PLoS One</i> . 2015 Jun 18;10(6):e0130142.	brak oddzielnych wyników dla płaskonabłonkowego NDRP
3	Hall RD, Gray JE, Chiappori AA. Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer. <i>Cancer Control</i> . 2013 Jan;20(1):22-31.	brak wyszukiwania w bazach danych
4	Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. <i>J Thorac Dis</i> . 2015 Mar;7(3):455-61.	brak oddzielnych wyników dla płaskonabłonkowego NDRP i dawki nivolumabu 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie
5	NIHR Horizon Scanning Centre. Nivolumab for non-small cell lung cancer – second line. September 2013. http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-for-non-small-cell-lung-cancer-second-line/	brak wyszukiwania w bazach danych
6	Seetharamu N. The state of the art in non-small cell lung cancer immunotherapy. <i>Semin Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2014 Spring;26(1):26-35.	brak wyszukiwania w bazach danych
7	Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2015 Mar;7(2):85-96.	brak wyszukiwania w bazach danych
8	Swaika A, Hammond WA1, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. <i>Mol Immunol</i> . 2015 Oct;67(2 Pt A):4-17.	brak opisu metod wyszukiwania i kryteriów włączenia oraz wyłączenia

12.5 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę badania pierwotnego włączonego do przeglądu (CheckMate 017).

Tab. 69. Krytyczna ocena badania CheckMate 017.

CheckMate 017					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> bd na temat liczby ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa, Argentyna, Australia, Chile, Meksyk i Peru Sponsor badania: Bristol-Myers Squibb 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z płaskonabłonkowym NDRP w IIIB lub IV stadium choroby z nawrotem choroby po lub w trakcie 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, N=272 horyzont czasowy (minimalny okres obserwacji): 11 mies. (aktualizacja wyników w doniesieniach konferencyjnych: 18 mies.) 	<ul style="list-style-type: none"> NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=135 DOC, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=137 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) czas przeżycia wolny od progresji (PFS) skuteczność w subpopulacji PD-L1+/- (ORR i OS) czas do obiektywnej odpowiedzi czas trwania odpowiedzi odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi LCSS bezpieczeństwo i tolerancja na leczenie określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu w próbkach krwi i guza, ocena wpływu zróżnicowania naturalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w wybranych genach na punkty końcowe w badaniu oraz ZN ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią w odniesieniu do wybranych punktów końcowych charakterystyka immunogenności niwolumabu ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
<ul style="list-style-type: none"> Kryteria włączenia mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stopień sprawności 0-1 wg ECOG* histologicznie lub cytologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV* albo chorobą nawrotową po resekcji chirurgicznej lub radioterapii nawrót lub progresja choroby po lub w trakcie chemioterapii z udziałem pochodnych platyny choroba mierzalna z użyciem techniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; radiograficzna ocena 			<ul style="list-style-type: none"> Kryteria wykluczenia przerzuty do OUN; za wyjątkiem odpowiednio nowotworowe zapalenie opon mózgowych czynna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna konieczność leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 wcześniejsze leczenie w badaniu CA184104 wcześniejsze leczenie docetakselem historia choroby śródmiąższowej płuc inne aktywne choroby nowotworowe wymagające jednoczesnej interwencji 		

CheckMate 017	
<p>nowotworu w ciągu 28 dni od randomizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • blok parafinowy tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie (ang. <i>formalin fixed, paraffin-embedded</i>, FFPE) lub niewybarwione szkiełka z próbkami guza (dawne lub aktualne) 	<ul style="list-style-type: none"> • przebyte wcześniej nowotwory • wszystkie działania toksyczne przypisane wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, inne niż łysienie i zmęczenie, muszą zaliczać się do klasy 1 (NCI CTCAE, wersja 4) lub wartości początkowej przed podaniem leku • pacjenci muszą powrócić do zdrowia po poważnej operacji lub znacznym urazie co najmniej 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku • stosowanie któregoś z badanych leków w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem w badaniu
Komentarz	
-	

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*). Skala składa się z dwóch domen: objawowo-specyficznego (ocena 6 parametrów, tj. jadłowstręt, zmęczenie, kaszel, duszność, krwioplucie i ból) oraz funkcjonalno-specyficznego (ocena 3 parametrów: objawowy dystres, wpływ na poziom aktywności, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia). W zależności od stanu początkowego u pacjenta może wystąpić progresja, stabilność lub poprawa; NCI CTCAE - Kryteria Powszechnej Terminologii Kryteriów Zdarzeń Niepożądanych według Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; OUN– ośrodkowy układ nerwowy; ZN – zdarzenia niepożądane;

*zgodnie z siódmą wersją Podręcznika Międzynarodowego Stowarzyszenia Badań nad Oceną Stopnia Zaawansowania Raka Płuc w Onkologii Klatki piersiowej (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology*).

Tab. 70. Krytyczna ocena badania CheckMate 063.

CheckMate 063					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie jednoramienne	<ul style="list-style-type: none"> 27 ośrodków w USA, Niemczech, Francji i Włoszech <u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III lub IV stadium choroby z nawrotem choroby po 2 wcześniejszych terapiach, N=140 <u>horyzont czasowy (mediana okresu obserwacji): 8 mies.</u> 	NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=117	<ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie badacza bezpieczeństwo i tolerancja na leczenie przeżycie całkowite (OS) czas przeżycia wolny od progresji (PFS) skuteczność w subpopulacji PD-L1+/- 	wg AOTM: IVA wg JADAD: 1*
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat udokumentowany płaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV* albo nawrotem choroby lub resekcją chirurgiczną stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1 stan choroby mierzalny przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego progresja lub nawrót choroby po 2 terapiach: chemioterapii z użyciem pochodnych platyny i co najmniej 1 innej terapii systemowej leczeni pacjenci z przerzutami nowotworu do mózgu, którzy z nuerologicznego punktu widzenia wrócili do normy co najmniej 2 tygodnie przed rekrutacją do badania mogli być włączeni do badania 			<ul style="list-style-type: none"> czynna, znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna schorzenia wymagające stosowania systemowych leków immunosupresyjnych wcześniejsza terapia z użyciem przeciwciała lub leku skierowanego specyficznie na kostymulację limfocytów T lub szlaków kontrolnych zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, śródmiąższowa choroba płuc (pacjenci z przebyłym zapaleniem płuc nie byli wykluczani wcześniejsze terapie antynowotworowe, radioterapie lub leczenie radiochirurgiczne musiało być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku 		
Komentarz					
-					

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; *badanie prowadzone bez grupy kontrolnej; podano liczbę pacjentów, którzy przerwali leczenie.

Tab. 71. Krytyczna ocena badania CheckMate 003.

CheckMate 003					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, otwarte randomizowane badanie ustalające zakresy dawkowania niwolumabu	<ul style="list-style-type: none"> 12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych <u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po intensywnym leczeniu ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1, N=18 (129 – inne wskazania i dawki)* <u>horyzont czasowy (mediana okresu obserwacji): 39 mies.</u> 	NIVO, 1, 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=129 (N=18 włączono do analizy)*	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii zgodnie z zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0 ORR podczas pierwszych 3 cykli leczenia najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie dla każdego wskazania i wszystkich wskazań łącznie* współczynnik kontrolowania choroby** czas przeżycia wolny od progresji (PFS) czas do obiektywnej odpowiedzi czas trwania odpowiedzi przeżycie całkowite (OS) zastosowanie immunozależnych kryteriów odpowiedzi (irRECIST) odnoszących się do wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie 	wg AOTM: IVA wg JADAD: 0***
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat udokumentowany czerniak, NDRP, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, rak nerki oraz rak jelita grubego zaawansowany (nieoperacyjny) lub nawracający z progresją po ostatniej terapii przeciwnowotworowej, dla którego nie ma alternatywnej terapii leczniczej stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1 szacowany czas przeżycia ≥ 12 tygodni co najmniej 1 mierzalne ognisko nowotworowe nowe lub w stanie progresji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST od czasu ostatniej terapii antynowotworowej 			<ul style="list-style-type: none"> ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie choroba autoimmunologiczna lub udokumentowana choroba autoimmunologiczna albo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów w wywiadzie (poza bielactwem lub wyleczoną dziecięcą postacią astmy/atopii) przebyta terapia przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub CTLA-4 		

CheckMate 003

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• od 1 do 5 wcześniejszych terapii systemowych przeciwko zaawansowanej/nawracającej oraz postępującej chorobie nowotworowej• wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia musiała być przerwana co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania niwolumabu• stosowanie immunosupresyjnych dawek leków systemowych, tj. steroidy czy steroidy wchłaniane miejscowo musiało być przerwane 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu• Kryteria włączenia do badania specyficzne dla NDRP:• nawracający lub oporny na leczenie NDRP potwierdzony histologicznie lub cytologicznie• nowotwór uznany za nieoperacyjny• niepowodzenie co najmniej 1 terapii z udziałem pochodnych platyny/taksanów• mierzalna choroba z co najmniej 1 mierzalnym zgodnie z kryteriami RECIST ogniskiem nowotworowym | <ul style="list-style-type: none">• zakażenie wirusem HIV• aktywna terapia wymagająca leczenia, pozytywny wynik na obecność antygenów powierzchniowych WZW typu B lub RNA wirusa WZW typu C• stany medyczne, które w ocenie badacza mogą wiązać się z ryzykiem podczas podawania leku lub zakłócać interpretację zdarzeń niepożądanych lub toksyczności badanego leku |
|---|---|

Komentarz

-

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca;

* do badania włączono 129 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących niwolumab w dawkach 1 lub 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, z czego jedynie 18 pacjentów miało płaskonabłonkową postać choroby i przyjmowało niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie; ** liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną podzielona przez liczbę leczonych pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania; *** badanie prowadzone bez grupy kontrolnej.



12.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

Nr	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?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.4)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 8)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	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?	4.2	tak
6	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.3.1, 7.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.3.1, 7.1	tak
7	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt 6,	12.3	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,	4.1, 12.4	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.3.1, 7.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.3.3, 7.1	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.3.1, 4.3.2, 7.1	tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.3.4, 7.1	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.3.1, 7.1	wskazano liczebność i dawkowanie
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.3.5, 7.1	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.3.6, 7.1	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.3.1, 7.1	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?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Skuteczność niwolumabu w badaniach włączonych do analizy (wybrane wyniki).....	7
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	18
Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.....	20
Tab. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.....	21
Tab. 5. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.....	23
Tab. 6. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	24
Tab. 7. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.....	25
Tab. 8. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant z RSS.....	25
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.09.2015 r.....	29
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 28.09.2015 r.....	30
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> ; dane na dzień 28.09.2015 r.....	31
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 28.09.2015 r.....	32
Tab. 13. Metodyka badania CheckMate 017, cz. 1.....	40
Tab. 14. Metodyka badania CheckMate 017, cz. 2.....	41
Tab. 15. Ocena jakości badania CheckMate 017 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	41
Tab. 16. Kluczowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania CheckMate 017.....	42
Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 017.....	44
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 017.....	46
Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu CheckMate 017.....	47
Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują leczenie – CheckMate 017.....	49
Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali leczenie i kontynuowali badanie podczas analizy okresowej – CheckMate 017.....	50
Tab. 22. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia CheckMate 017, cz. 1.*.....	52
Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia CheckMate 017, cz. 2.*.....	52
Tab. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) (analiza po 1 roku obserwacji).....	55
Tab. 25. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji).....	56
Tab. 26. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) (analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	56
Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	57
Tab. 28. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji docelowej (analiza po 1 roku obserwacji).....	58
Tab. 29. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; analiza po 1 roku obserwacji).....	59

Tab. 30. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; analiza po 18 miesiącach obserwacji)	60
Tab. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).....	61
Tab. 32. Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie	62
Tab. 33. Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie	62
Tab. 34. Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna	63
Tab. 35. Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby.....	64
Tab. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – mediana czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi	65
Tab. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią	66
	
	
Tab. 40. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	74
Tab. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC –zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.....	79
Tab. 42. Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.....	83
Tab. 43. Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem.....	87
Tab. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów.....	91
Tab. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RR)	92
Tab. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RD)	93
Tab. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RR)	94
Tab. 48. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RD)	95
Tab. 49. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RR)	96
Tab. 50. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RD)	97
Tab. 51. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów.....	98
Tab. 52. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RR).....	99
Tab. 53. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 1 (RD).....	100
Tab. 54. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RR).....	101
Tab. 55. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 2 (RD).....	102
Tab. 56. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RR).....	103
Tab. 57. Wyniki porównania NIVO vs DOC – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów, cz. 3 (RD).....	104

Tab. 59. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania.	119
Tab. 60. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – cd.	119
Tab. 61. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniach CheckMate 063 i CheckMate 003.	125
Tab. 62 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 063.	128
Tab. 63. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.	130
Tab. 64 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 003.*	130
Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa NIVO – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów – badanie CheckMate 063.	131
Tab. 66. Skala sprawności ECOG.	147
Tab. 67. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.	148
Tab. 68 Kwestionariusz EQ-5D w języku polskim.	149
Tab. 69. Krytyczna ocena badania CheckMate 017.	154
Tab. 70. Krytyczna ocena badania CheckMate 063.	156
Tab. 71. Krytyczna ocena badania CheckMate 003.	157

Spis rycin

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2017.....	21
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2017.	22
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA).	36
Ryc. 4 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podczas analizy okresowej (RR).....	50
Ryc. 5 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podczas analizy okresowej (RD).....	50
Ryc. 6 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie podczas analizy okresowej (RR).....	50
Ryc. 7 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie podczas analizy okresowej (RD).....	51
Ryc. 8. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza po 1 roku obserwacji).....	55
Ryc. 9 Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji; RR).	56
Ryc. 10 Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (analiza po 1 roku obserwacji; RD).	56
Ryc. 11. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	57
Ryc. 12 Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (RR; analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	57
Ryc. 13 Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (RD).....	57
Ryc. 14. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (analiza po 1 roku obserwacji).	58
Ryc. 15 Wyniki porównania NIVO vs DOC – – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RR; analiza po 1 roku obserwacji).....	59
Ryc. 16 Wyniki porównania NIVO vs DOC - – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RD; analiza po 1 roku obserwacji).....	59
Ryc. 17. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (analiza po 18 miesiącach obserwacji).	60
Ryc. 18 Wyniki porównania NIVO vs DOC – – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RR; analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	60
Ryc. 19 Wyniki porównania NIVO vs DOC - – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; RD; analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	60
Ryc. 20 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RR).....	61
Ryc. 21 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RD).....	61
Ryc. 22 Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie (RR).....	62
Ryc. 23 Wyniki porównania NIVO vs DOC - całkowita odpowiedź na leczenie (RD).....	62
Ryc. 24 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RR).....	63
Ryc. 25 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RD).	63
Ryc. 26 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RR).....	64
Ryc. 27 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RD).	64
Ryc. 28 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RR).....	65
Ryc. 29 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RD).....	65
Ryc. 30 Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi.	66
Ryc. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RR; analiza po 18 miesiącach obserwacji).....	66
Ryc. 32 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RD).	67



Ryc. 40. Wyniki porównania NIVO vs DOC – skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza.....	74
Ryc. 41 Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RR).....	75
Ryc. 42 Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RD).....	76
Ryc. 43 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).....	80
Ryc. 44 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).....	81
Ryc. 45 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).....	84
Ryc. 46 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).....	85
Ryc. 47 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RR).....	88
Ryc. 48 Wyniki porównania NIVO vs DOC – hematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem, występujące u co najmniej 5% pacjentów ogółem (RD).....	89



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Piśmiennictwo


² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁴ Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.

⁵ World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [dostęp 05.10.2015 r.].

⁶ American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 3rd edition 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

⁷ American Lung Association. Lung Cancer Fact Sheet. <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html> [dostęp 05.10.2015 r.].

⁸ GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Lung Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [dostęp 05.10.2015 r.].

⁹ European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf [dostęp 05.10.2015 r.].

¹⁰ Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J.Oncol.* 2011;61(6):554-562.

¹¹ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf [dostęp 05.10.2015 r.].

¹² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

-
- ¹³ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/> [dostęp 05.10.2015 r.].
- ¹⁴ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 05.10.2015 r.].
- ¹⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
- ¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztwou do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztwou do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN: 590999120518. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/4223-zlecenie-155-2015> [dostęp 10.11.2015 r.].
- ¹⁷ Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.
- ¹⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 05.10.2015 r.].
- ¹⁹ International Association for the Study of Lung Cancer. 16th World Conference on Lung Cancer. Virtual Library http://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=1 [dostęp 23.10.2015 r.].
- ²⁰ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 28.09.2015 r.].
- ²¹ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 28.09.2015 r.].
- ²² Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 28.09.2015 r.].
- ²³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- ²⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ²⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ²⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- ²⁹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 21.10.2015 r.].
- ³⁰ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 21.10.2015 r.].
- ³¹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 21.10.2015 r.].
- ³² U.S. Food and Drug Administration. Opdivo highlights. 2014; Dec, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125554lbl.pdf [dostęp 23.10.2015 r.].
- ³³ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- ³⁴ Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015 Mar;7(3):455-61.
- ³⁵ Carbognin L, Pilotto S, Milella M, Vaccaro V, Brunelli M, Caliò A, Cuppone F, Sperduti I, Giannarelli D, Chilosì M, Bronte V, Scarpa A, Bria E, Tortora G. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers. *PLoS One.* 2015 Jun 18;10(6):e0130142.
- ³⁶ U.S. Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm466413.htm> [dostęp 19.10.2015 r.].
- ³⁷ Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate 057). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673867?term=checkmate+057&rank=1> [dostęp 25.06.2015 r.].
- ³⁸ Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, Chow LQM, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Rodríguez O, Burgio MA, Fayette J, Gettinger SN, Harbison C, Dorange C, Finckenstein FG, Brahmer JR. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA109). <http://meetinglibrary.asco.org/content/154634-156> [dostęp 25.06.2015 r.].
- ³⁹ Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2015; 11 (2): 76-86.
-

⁴⁰ Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15

⁴¹ *Eastern Cooperative Oncology Group*. ECOG Performance Status.
http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp 21.10.2015 r.].

⁴² Agencja Oceny Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439, Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD - 10 C64)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/041/AWA/041_AWA_OT_4351_2_Inlyta_%5Baksytynib%5D_RCC_2013.05.29.pdf [dostęp 21.10.2015 r.].

⁴³ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47.

⁴⁴ Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03:39.
http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D [dostęp 21.10.2015 r.].

⁴⁵ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.

⁴⁶ Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farm Pol.* 2009, 65(8): 572-580.

⁴⁷ Puto G, Ocetkiewicz T, Zawisza K. Wpływ depresji i funkcji poznawczych na subiektywną ocenę jakości życia pacjentów z chorobą niedokrwinną serca po 80. roku życia. *Gerontologia Polska.* tom 15, nr 3, 90–96.

⁴⁸ Agencja Oceny Medycznych. Analiza kliniczna do zlecenia 078/2012 na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Nplate®.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/AW/078_AW_12_4351_2_Nplate_ITP_analiza_kliniczna.pdf [dostęp 22.10.2015 r.].