

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

**Analiza kliniczna**



Warszawa  
wrzesień 2016



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, opis wyników, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED]: formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax: +48 22 468 05 34, [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**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]

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

[REDACTED]

**Cytowanie:**

[REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.

## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Cel analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>16</b>
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	16
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	16
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	17
2.3.1 Liczebność populacji docelowej.....	19
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania.....	19
<b>3 Metody</b> .....	<b>23</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	23
3.2 Źródła danych.....	24
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	24
3.4 Selekcja informacji.....	28
3.5 Ocena wiarygodności badań.....	29
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	29
3.7 Analiza statystyczna.....	30
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>31</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania badań.....	31
4.2 Badania wtórne.....	33
4.3 Badania pierwotne.....	33
4.3.1 Metodyka badania.....	33
4.3.2 Ocena jakości badania.....	36
4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	38
4.3.4 Charakterystyka populacji.....	39
4.3.5 Zestawienie punktów końcowych.....	42
4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	44
<b>5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności</b> .....	<b>47</b>

5.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	48
5.1.1	Minimalny okres obserwacji - 13,2 mies. ....	48
5.1.2	Minimalny okres obserwacji - 17,2 mies. ....	51
5.1.3	Minimalny okres obserwacji - 24 mies. ....	53
5.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	54
5.2.1	Minimalny okres obserwacji – 13,2 mies. ....	54
5.2.2	Minimalny okres obserwacji – 24 mies. ....	57
5.3	Odpowiedź na leczenie – min. 13,2 mies. obserwacji .....	59
5.3.1	Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie .....	59
5.3.2	Całkowita odpowiedź na leczenie .....	59
5.3.3	Częściowa odpowiedź na leczenie .....	60
5.3.1	Choroba stabilna .....	61
5.3.2	Progresja choroby .....	61
5.3.3	Czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	62
5.4	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta - min. 13,2 mies. obserwacji .....	64
5.4.1	Jakość życia .....	64
5.4.2	Zmiana objawów choroby w skali LCSS .....	64
5.5	Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 .....	66
5.5.1	Minimalny okres obserwacji - 13,2 mies. ....	66
5.5.2	Minimalny okres obserwacji - 24 mies. ....	72
<b>6</b>	<b>Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>76</b>
6.1	Minimalny okres obserwacji - 13,2 mies. ....	78
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów .....	78
6.1.2	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów .....	96
6.1.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów .....	101
6.1.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów .....	113
6.2	Minimalny okres obserwacji - 24 mies. ....	116
<b>7</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe .....</b>	<b>125</b>
7.1	Charakterystyka badania .....	125

---

7.2	Ocena skuteczności .....	131
7.3	Ocena bezpieczeństwa .....	132
<b>8</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>133</b>
<b>9</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>135</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>140</b>
<b>11</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>145</b>
<b>12</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>147</b>
12.1	Skala sprawności wg ECOG .....	147
12.2	Kryteria RECIST .....	147
12.3	Skala objawów raka płuca LCSS .....	148
12.4	Kwestionariusz EQ-5D i skala EQ-VAS .....	149
12.5	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	151
12.6	Spis badań włączonych do przeglądu .....	151
12.7	Spis badań wykluczonych z przeglądu .....	152
12.8	Krytyczna ocena badań.....	152
12.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	157
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>159</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>162</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>165</b>

## 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	A 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>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
MID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>minimally important difference</i> )
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NIVO	niwolumab (ang. <i>niwolumab</i> )
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie (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 określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i> ); w indeksie dolnym podano okres obserwacji w badaniu
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



## 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 innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii 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: ██████████

██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2016.

### 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 27 czerwca 2016 r. (aktualizacja przeglądu 8 września 2016 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 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

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (CheckMate 057), bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Do analizy skuteczności włączono 582 chorych, z czego 292 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 290 – DOC. Do analizy bezpieczeństwa włączono 555 chorych, z czego 287 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 268 – DOC.

Uzupełniająco do analizy włączono badanie bez grupy kontrolnej (CheckMate 003), w którym chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) przyjmowali niwolumab. Skuteczność w badaniu CheckMate 003 oceniono w grupie 19 chorych (brano pod uwagę jedynie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym przyjmujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). W badaniu CheckMate 003 nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa w analizowanej populacji chorych.

---

## SKUTECZNOŚĆ

### Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.:

- NIVO w porównaniu z DOC w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy, prowadząc do **27%** redukcji ryzyka zgonu (HR=0,73 [p=0,002]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (12,2 mies. vs 9,4 mies.):
  - w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR obserwowano o 34% większą redukcję ryzyka zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (HR=0,66 [p<0,05]);
  - w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  obserwowano o 41% większą redukcję ryzyka zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (HR=0,59 [p<0,05]);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **51%** i **39%** (RR=1,31 [p=0,004], RD=0,12 [p=0,003], NNT=9);
- znamienne przewagę NIVO w porównaniu z DOC wykazano w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie; odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosił odpowiednio **19%** i **12%** (RR=1,54 [p=0,03], RD=0,07 [p=0,02], NNT=15);
- odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **52%** i **14%** (RR=3,73 [p=0,002], RD=0,38 [p<0,0001], NNT=3);
- **jakość życia w grupie NIVO ulegała poprawie**; użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby.

### Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 17,2 mies.:

- NIVO w porównaniu z DOC w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite prowadząc do **28%** redukcji ryzyka zgonu (HR=0,72 [p<0,001]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**12,2 mies. vs 9,4 mies.**);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **39%** i **23%** (RR=1,69 [p<0,0001], RD=0,16 [p<0,0001], NNT=7).

### Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 24 mies.:

- NIVO w porównaniu z DOC w istotny statystycznie sposób wydłużał przeżycie całkowite, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy, prowadząc do **25%** redukcji ryzyka zgonu (HR=0,75 [p<0,05]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**12,2 mies. vs 9,5 mies.**);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **29%** i **16%** (RR=1,84 [p=0,0002], RD=0,13 [p=0,0001], NNT=8);

**Dodatkowe dowody – badanie CheckMate 003, N=19; mediana czasu obserwacji – 39 miesięcy:**

- wyniki badania CheckMate 003 dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO wskazują na jeszcze większą skuteczność leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 057:
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok i 2 lata w badaniu CheckMate 003 wyniósł odpowiednio 62% i 48%, natomiast w badaniu CheckMate 057 – odpowiednio 51% i 29%;
  - mediana przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 003 wyniosła 18,2 mies., natomiast w badaniu CheckMate 057 – 12,2 mies.;
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok i 2 lata bez progresji choroby lub zgonu w badaniu CheckMate 003 wyniósł odpowiednio 30% i 0%, natomiast w badaniu CheckMate 057 - 19% i 12%;
  - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 003 wyniósł 26%, natomiast w badaniu CheckMate 057 - 19%;
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 003 wyniosła 13,6 mies., natomiast w badaniu CheckMate 057 – 17,2 mies.;

**BEZPIECZEŃSTWO:**

**Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.:**

- zdarzenia niepożądane **związane z leczeniem 3-4 stopnia** łącznie (**10% vs 54%**), zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz leukopenia związane z leczeniem 3-4 stopnia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC.

**Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 24 mies.:**

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia łącznie (**11% vs 54%**) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia 3-4 stopnia i zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski**

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu została oparta na wynikach badania klinicznego o najwyższym poziomie dowodów naukowych (badanie randomizowane III fazy prowadzone w schemacie grup równoległych – CA209-057), bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną niwolumabu z obecnym standardem leczenia w Polsce – docetakselem (DOC).

W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę

---

skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

Po min. 13,2 mies. obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o **27%** w porównaniu do leczenia docetakselem (wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o **2,8 mies.**), a odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok wynosił odpowiednio **51%** i **39%**.

Dane zebrane po min. 17,2 mies. oraz min. 24 mies. obserwacji potwierdziły wcześniejsze wyniki i wskazały na większą redukcję ryzyka zgonu oraz wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był znacznie większy w grupie leczonej niwolumabem i wyniósł **29% vs 16%** w grupie leczonej docetakselem. Oznacza to dodatkową korzyść niwolumabu, która płynie z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć u chorych na zaawansowanego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy.

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie, jak również odsetek chorych z trwającą odpowiedzią na leczenie występował istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Ponadto, obserwowano skrócenie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Na korzyść niwolumabu wskazuje również analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby, dodatkowo wyniki dotyczące oceny objawów choroby w chorobowo specyficznej skali LCSS u pacjentów z grupy niwolumabu ulegały z czasem poprawie, natomiast w grupie docetakselu - pogorszeniu.

Wyniki dodatkowo włączonego do analizy badania CheckMate 003 dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wskazują na jeszcze większą skuteczność leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 057. Korzyści z leczenia niwolumabem obserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania, natomiast dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa skuteczność leczenia niwolumabem.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na znacząco lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z docetakselem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia (**69% vs 88%**) i 3-4 stopnia (**10% vs 54%**) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu do docetakselu potwierdziły również wyniki badania po min. 24 mies. obserwacji.

Niwolumab różni się od cytotoksycznych schematów terapeutycznych przede wszystkim redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych - stosowanie docetakselu wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem niedokrwistości, neutropenii, gorączki neutropenicznej, leukopenii oraz zmniejszenia liczby neutrofilów i leukocytów w porównaniu z niwolumabem. Z drugiej strony, u pacjentów leczonych niwolumabem mogą wystąpić zdarzenia

niepożądane pochodzenia immunologicznego, które zostały szczegółowo opisane w Analizie problemu decyzyjnego oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Podsumowując, wszystkie dane kliniczne dotyczące niwolumabu w raku płuca cechuje spójność i powtarzalność uzyskiwanych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.**

Dane kliniczne z badania CA209-057 zostały uznane przez światowych ekspertów w tej dziedzinie za przełomowe. Stosowanie niwolumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia. Tak korzystne wyniki leczenia uzyskano przy znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 odnotowano u 10% pacjentów leczonych niwolumabem oraz aż u 54% leczonych DOC).

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1-go roku zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle długość obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych (2 lata w badaniu randomizowanym i 3 lata z badania 1-szej fazy) wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

## **Słowa kluczowe**

niwolumab, niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kliniczna

## **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 innym niż płaskonabłonkowy 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 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 *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>1</sup>

## 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.<sup>1</sup>

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>2,3</sup> Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.<sup>1</sup>

### 2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej 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.<sup>4</sup>

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy* po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	docetaksel
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie</li> <li>• choroba stabilna</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>• punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) – jakość życia i zmiana objawów choroby w skali LCSS</li> <li>• skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1</li> </ul>



Kryterium	Charakterystyka
	bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie i 3-4 stopnia występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie i 3-4 stopnia występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów</li> </ul>
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne (RCT)**

LCSS - skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) – patrz aneks 12.3.

\*niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca (niepłaskonabłonkowy NDRP);\*\* w celu umocnienia dowodów w analizie dodatkowo uwzględniono prospektywne badanie 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).<sup>5</sup>

**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).<sup>6</sup>

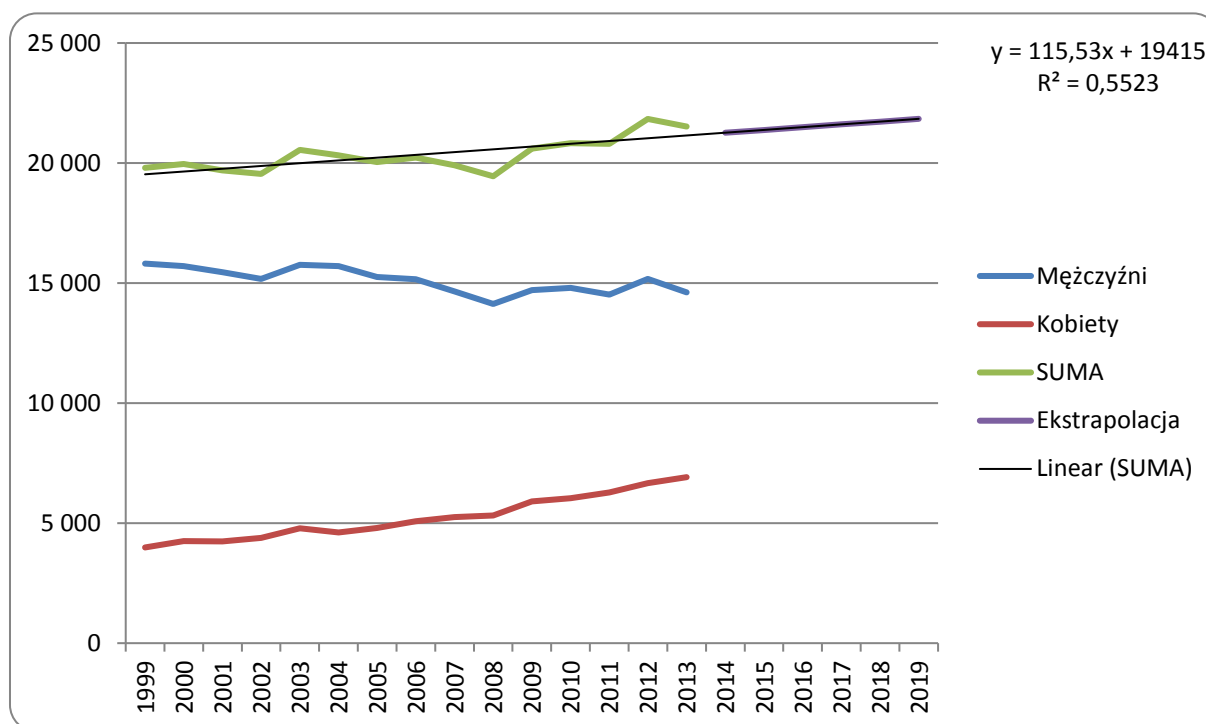
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)<sup>7</sup> w Polsce w 2013 r. raportowano 14 609 nowych przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 915 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane wg wieku wynosiły odpowiednio 48,06 oraz 18,25 na 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. 2. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.<sup>7</sup>**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
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	14 609
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	6 915
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	21 524

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 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.<sup>7</sup>**



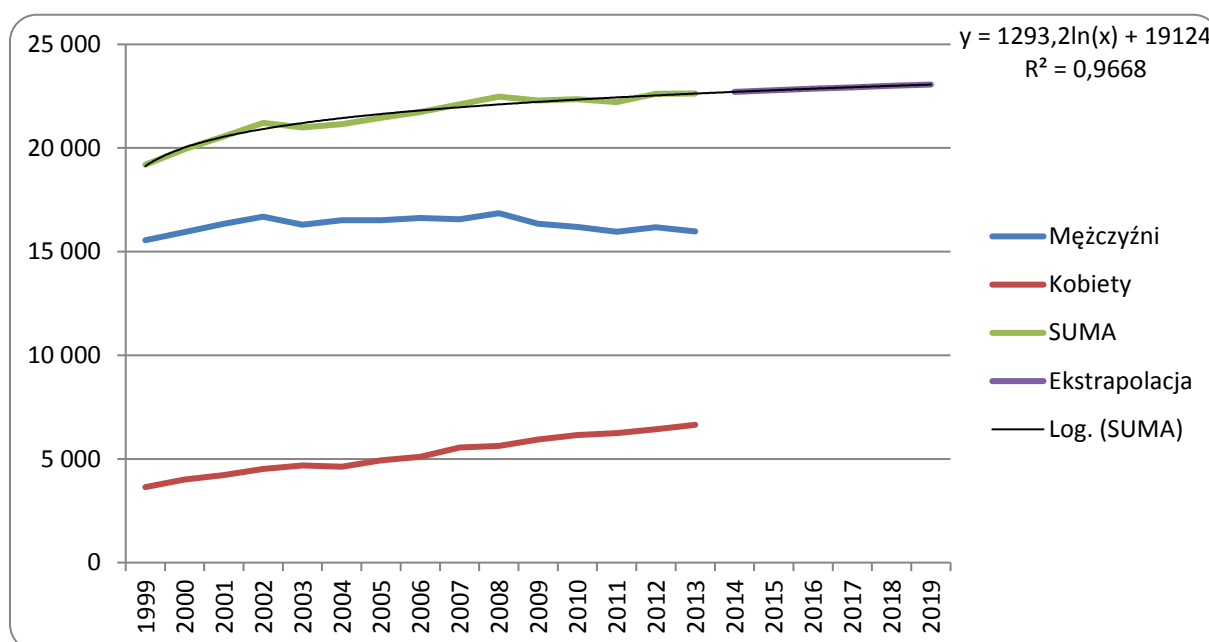
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2013 r. raportowano 15 981 zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 647 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane wg wieku wynosiły odpowiednio 51,71 oraz 16,67 na 100 000 osób. Podobnie jak w przypadku zachorowalności, **obserwowana jest względna stabilizacja umieralności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost umieralności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.<sup>7</sup>**

**Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.<sup>7</sup>**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
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	15 981
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	6 647
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	22 628

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 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2019.<sup>7</sup>**



### 2.3.1 Liczebność populacji docelowej

Liczbę chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy kwalifikujących się do terapii niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii oszacowano na [REDAKTOWANE] 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*.<sup>1</sup>

### 2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).<sup>8</sup>

Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP.<sup>8</sup>

Docetaksel aktualnie finansowany jest w ramach katalogu C. Leki, 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.<sup>8</sup>

**Tab. 4. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.<sup>8</sup>**

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.po 1 ml	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	1474,29	1548	1548	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	59,4	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	237,6	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	475,2	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiol.po 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiol.po 6 ml	221,94	233,04	233,04	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiol.po 8 ml	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiol.po 9 ml	332,91	349,56	349,56	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	54,00	56,7	56,7	bezpłatny	0

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.<sup>4</sup>

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

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.<sup>9</sup>

**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 40 mg i 100 mg leku przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie [REDACTED]

**Tab. 5. 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 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol.a 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[REDACTED]

**Tab. 6. 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			dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN			z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN			z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN			koszt dla NFZ

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

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz

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

## 3 Metody

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

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem, tj. poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie niwolumabu oraz docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii, bez dodatkowych warunków ograniczających.<sup>4</sup>

**Tab. 8. Kryteria włączenia i wykluczenia.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowym NDRP) po wcześniejszej chemioterapii	populacja inna niż wskazana, np. pacjenci <18 rż., pacjenci z innym stopniem zaawansowania lub typem histologicznym NDRP, pacjenci nieleczeni wcześniej za pomocą chemioterapii
Interwencja (I)	niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 2 tygodnie	niwolumab w dawce innej niż wskazana
Komparatory (C)	docetaksel w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> podawanej dożylnie co 3 tygodnie	docetaksel w dawce innej niż wskazana
Punkty końcowe (O)	Co najmniej 1 z następujących: przeżycie całkowite przeżycie wolne od progresji choroby obiektywna odpowiedź na leczenie całkowita odpowiedź na leczenie częściowa odpowiedź na leczenie choroba stabilna progresja choroby czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie czas trwania odpowiedzi na leczenie jakość życia zmiana objawów choroby wg skali LCSS zdarzenia niepożądane	brak raportowania wskazanych punktów końcowych
Rodzaj badań (S)	badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT)* opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj.	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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	badania retrospektywne, serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów
	badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	badania opublikowane w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski

LCSS - skala objawów raka płuc (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*) – patrz aneks 12.3.

\* w ramach analizy dodatkowej włączono także prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz z datą odcięcia 27 czerwca 2016 r.:

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

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 27 czerwca 2016 r.



Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 9-Tab. 12, 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).<sup>10</sup> 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*<sup>11</sup>, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)<sup>12</sup>. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Aktualizację przeglądu przeprowadzono 8 września 2016 r.

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	carcinoma, non-small-cell lung [mh]	37 554
#2	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	50 464
#3	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	3 307 091
#4	#2 AND #3	50 464
#5	<u>#1 OR #4</u>	<u>50 464</u>
#6	nivolumab [nm]	166
#7	nivolumab [tw]	548
#8	Opdivo [tw]	18
#9	MDX-1106 [tw] OR MDX 1106 [tw]	3
#10	ONO-4538 [tw] OR ONO 4538 [tw]	6
#11	BMS-936558 [tw] OR BMS 936558 [tw]	21
#12	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>556</u>
#13*	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized	1 035 696

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14**	<p>[tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]</p> <p>(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR</p> <p>health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR</p> <p>((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]))</p> <p>AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR</p> <p>evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook))</p> <p>OR</p> <p>((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR</p> <p>(predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR</p> <p>standard of care [tw] OR standards of care [tw])</p> <p>AND</p> <p>(survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR</p> <p>handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR</p> <p>(reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))</p> <p>AND</p> <p>(literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR</p> <p>unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR</p> <p>references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR</p> <p>(clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook))</p> <p>NOT</p> <p>(letter [pt] OR newspaper article [pt])</p>	288 050
#15	#13 OR #14	1 263 220
#16	#5 AND #12 AND #15	37

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);<sup>10</sup>

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.<sup>11</sup>

**Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non small cell lung cancer'/exp	98 800
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	82 903
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 570 449
#4	#2 AND #3	82 899
#5	<u>#1 OR #4</u>	<u>100 792</u>
#6	nivolumab/exp	1 931
#7	nivolumab	1 988
#8	opdivo	126
#9	mdx-1106 OR 'mdx 1106'	252
#10	ono-4538 OR 'ono 4538'	146
#11	bms-936558 OR 'bms 936558'	363
#12	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>2 009</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	1 323 257
#14**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 387 345
#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'	160 127
#16**	#14 AND #15	118 373
#17**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	180 147
#18	<u>#13 OR #16 OR #17</u>	<u>1 475 460</u>
#19	<b>#5 AND #12 AND #18</b>	<b>326</b>

\* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);<sup>10</sup>

\*\* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).<sup>12</sup>

**Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy *Cochrane Library*; dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2 767
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	5 674
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	124 697
#4	#2 AND #3	5 673
#5	<u>#1 OR #4</u>	<u>5 673</u>
#6	nivolumab	69
#7	opdivo	10
#8	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	3
#9	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	3
#10	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	6
#11	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>72</u>
#12	<b>#5 AND #11</b>	<b>18</b>
	#12 in Trials	13
	#12 in Technology Assessments	5

**Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	<b>(nivolumab) OR (opdivo)</b>	<b>24</b>

### 3.4 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). 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 (██████).

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad: opis skali – aneks 12.5.<sup>13</sup>

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. 15 w rozdziale 4.3.2.

W aneksie 12.8 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 (██████), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████) 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.

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.<sup>14</sup>

## **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 8 września 2016 r. zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu (CheckMate 057);
- 1 badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej (CheckMate 003), które włączono do analizy jako dodatkowe dowody naukowe.

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

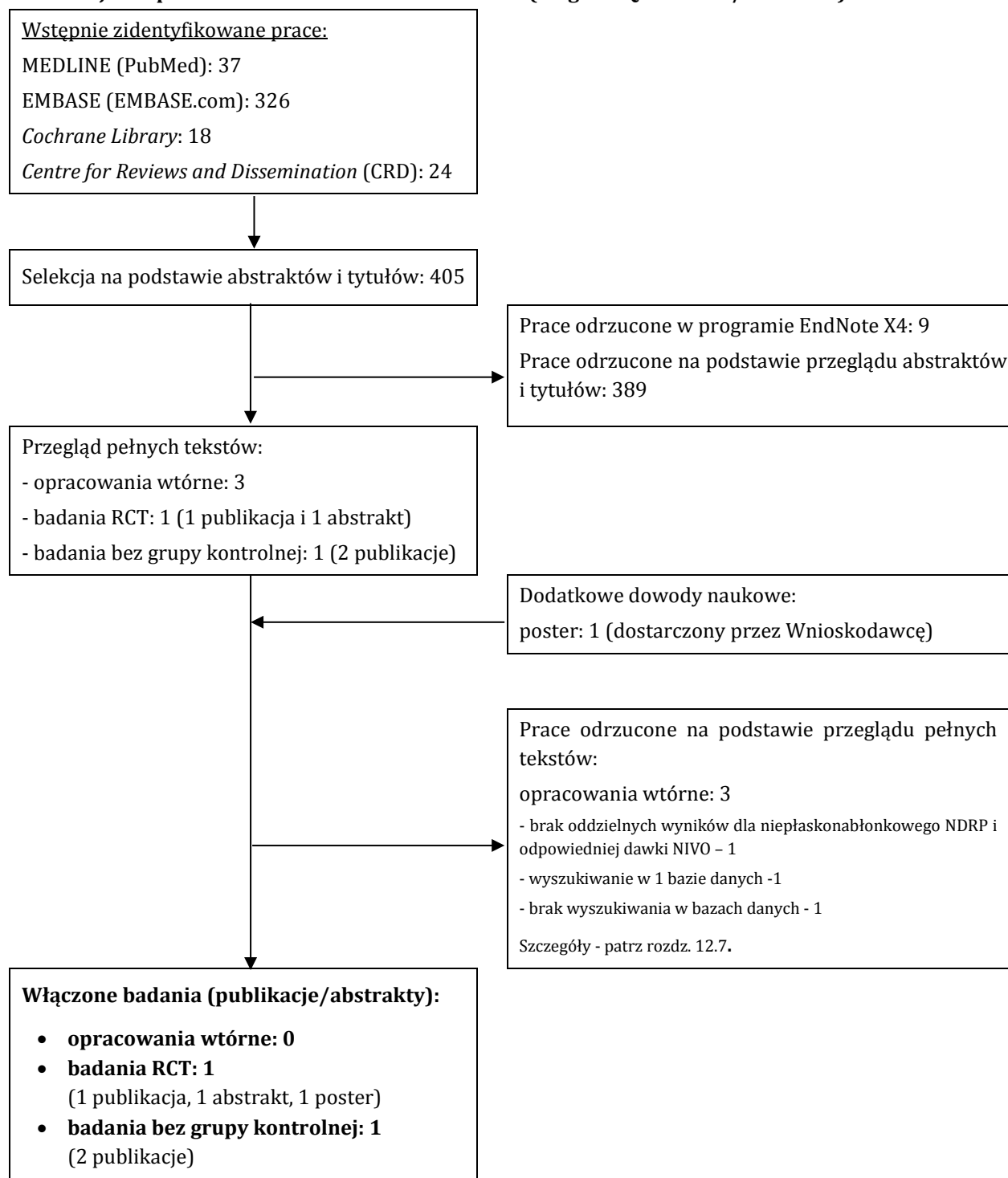
Diagram wg QUOROM<sup>15</sup>/PRISMA<sup>16</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 12.6.

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.7.

**Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (diagram QUOROM<sup>15</sup>/PRISMA<sup>16</sup>).**





## 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 27 czerwca 2016 r. (aktualizacja 8 września 2016 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.

W wyniku wyszukiwania 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 niepłaskonabłonkowego NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

## 4.3 Badania pierwotne

### 4.3.1 Metodyka badania

W tabelach poniżej przedstawiono metodykę randomizowanego, kontrolowanego, otwartego 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii – CheckMate 057 (NCT01673867).

CheckMate 057 było badaniem wieloośrodkowym i międzynarodowym (m.in. Stany Zjednoczone, Kanada, Europa).

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 792 pacjentów, z czego randomizowano 582 z nich: 292 pacjentów do grupy niwolumabu i 290 pacjentów do grupy docetakselu. Zastosowano metodę randomizacji warstwowej (ang. *stratified randomization*) względem wcześniejszego stosowania terapii podtrzymującej (tak lub nie) oraz linii terapii (II lub III linia). 95% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (287 chorych w grupie niwolumabu i 268 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/m<sup>2</sup> pc. również dożylnie.

Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby albo przerwania terapii z powodu działań toksycznych leku lub innych powodów. W przypadku pacjentów w

grupie niwolumabu leczenie można było kontynuować pomimo początkowej progresji choroby, jeśli w ocenie badacza u pacjenta obserwowano korzyść kliniczną oraz brak nieakceptowalnych efektów ubocznych. Zmniejszenie dawki niwolumabu w trakcie trwania badania było niedozwolone. 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.

W dostępnych raportach z badania przedstawiono formalną hipotezę kliniczną - *superiority*: dla przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w czasie analizy okresowej założono wartość  $p < 0,0408$  zgodnie z funkcją rozkładu wielkości alfa O'Brien-Fleming (*alpha-spending function*).

W publikacji przedstawiono wyniki analizy okresowej z datą odcięcia 18 marca 2015 r. (okres obserwacji min. 13,2 mies.). Dla przeżycia całkowitego dodatkowo przedstawiono wartość po min. 17,2 miesiącach obserwacji (data odcięcia 02.07.2015).

Ponadto, w niniejszej analizie przedstawiono najnowsze 2-letnie dane kliniczne zaprezentowane podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego (*American Society of Clinical Oncology*; ASCO 2016, Chicago). Dane pochodzą z poprawnie zaprojektowanego i przeprowadzonego (również w Polsce) randomizowanego badania III fazy (CheckMate 057).

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z tym rozpoznaniem wynosi ok. 10%, zaś u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku zaś przeżycia, 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle **długość obserwacji pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym (2 lata) wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem.**

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 057, cz. 1.**

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Okres obserwacji	Populacja	Interwencje, dawka, N
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	bd na temat liczby ośrodków (m.in. Stany Zjednoczone, Kanada, Europa)	582*	min. 13,2 mies. (dalsza obserwacja: min. 17,2 mies.)**	dorośli chorzy z niepłaskonabłonkowym NDRP 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"> <li>• NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=292</li> <li>• DOC, 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie, N=290</li> </ul>

DOC – docetaksel, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; NIVO – niwolumab.

\* 5 pacjentów z grupy NIVO oraz 22 pacjentów z grupy DOC nie otrzymało żadnej dawki leku; \*\* wszystkie wyniki przedstawione w publikacji uzyskano do 18.03.2015 r., wyniki dalszej obserwacji przedstawiono jedynie dla przeżycia całkowitego (data odcięcia: 02.07.2015); \*\*\* pacjenci z mutacją genu *EGFR* lub translokacjami genu *ALK* mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej, ponadto wszyscy pacjenci mogli wcześniej stosować terapię podtrzymującą z udziałem pemetreksedu, bewacyzumabu lub erlotynibu.

**Tab. 14. Metodyka badania CheckMate 057, cz. 2.**

Szczegółowy protokół	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 (w protokole)

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; \*\* granicą do uznania wyższości niwolumabu nad docetakselem pod względem przeżycia całkowitego była wartość poziomu istotności statystycznej poniżej 0,0408 na podstawie funkcji rozkładu wartości alfa O'Brien Fleming.

### 4.3.2 Ocena jakości badania

Jakość badania pierwotnego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>13</sup> 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 057 charakteryzowało się umiarkowaną jakością – badanie otrzymało 3 punkty w skali Jadad. Opis zastosowanej metody randomizacji i utraty pacjentów z badania uznano za wystarczający, a metodę randomizacji – za prawidłową. Obniżenie oceny badania wynika z otwartego charakteru badania (braku zaślepienia).

Zaślepienie ma na celu wyeliminowanie błędów wynikających z subiektywności oceny danego zdarzenia. Należy zauważyć, iż pierwszorzędowym punktem końcowym badania CA209-057 był – twardy (obiektywny) punkt końcowy w postaci całkowitego przeżycia (OS). Z definicji i w praktyce jest to parametr, który jest niezależny od interpretacji osób oceniających. **Zaślepienie badania w tym przypadku, jak również w każdym innym, gdzie ocenie podlega przeżycie całkowite, nie ma wpływu na uzyskane wyniki badania.**

W tym przypadku zaślepienie badania niosłoby dodatkowe konsekwencje, na które składają się:

#### 1. Schemat podanie - badanie prowadzone było w schemacie:

- niwolumab podawany dożylnie co 2 tygodnie;
- docetaksel – podawany dożylnie co 3 tygodnie.

Ponieważ schematy te różnią się częstotliwością podawania (2 vs 3 tygodnie), w celu zaślepienia badania konieczne byłoby podawanie leku lub placebo z częstotliwością co 1 tydzień, aby zachować warunki zaślepienia.

## **2. Sposób podawania leków:**

Niwolumab jest przeciwciałem monoklonalnym i ze względów bezpieczeństwa wymaga podawania w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 um.

## **3. Różna postać farmaceutyczna leków:**

Docetaksel: koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest przezroczystym lepkiem roztworem o barwie żółtej do brązowożółtej.

Niwolumab: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.

Przed każdym podaniem leku należy sprawdzić, czy spełnia on kryteria opisane w ChPL – jeśli wygląd odbiega od opisu leku nie należy podawać. Zaślepienie badania uniemożliwiłoby taką ocenę, co mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo leczenia.

## **4. Premedykacja przed podaniem leku:**

W przypadku niwolumabu premedykacja nie jest zalecana.

W przypadku docetakselu – zalecana premedykacja (deksametazon 2 x/ dobę przez 3 dni). Dodatkowo możliwość profilaktycznego podania G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej –

Zaślepienie dodatkowo komplikowałoby schemat leczenia (podanie premedykacji lub placebo przed każdym podaniem leku lub placebo – czyli co tydzień).

## **5. Profil bezpieczeństwa**

Ze względu na zupełnie odmienny mechanizm działania obu leków i związany z tym profil zdarzeń niepożądanych, zaślepienie badania mogłoby nieść dodatkowe ryzyko związane z bagatelizowaniem objawów które mogłyby świadczyć o rozwoju powikłań ze strony układu immunologicznego, które są zupełnie odmienne od tych, które powoduje chemioterapia.

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 057 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 terapii podtrzymującej (tak lub nie) oraz linii terapii (II lub III linia) z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (*Interactive Voice Response System*).

### 4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Do badania CheckMate 057 włączano dorosłych chorych z potwierdzonym niepłaskonabłonkowym 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 dwulekowej z udziałem pochodnych platyny. Pacjenci z mutacją genu *EGFR* lub translokacjami genu *ALK* mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej. Stosowanie terapii podtrzymującej w postaci kontynuacji lub zmiany terapii z udziałem pemetreksedu, bewacyzumabu lub erlotynibu było dozwolone dla wszystkich pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu CheckMate 057.

**Tab. 16. Kluczowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania CheckMate 057.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony niepłaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV albo choroba nawrotowa po radioterapii lub resekcji chirurgicznej oraz nawrót lub progresja choroby po lub w trakcie chemioterapii dwulekowej z udziałem pochodnych platyny</li> <li>pacjenci z mutacją genu <i>EGFR</i> lub translokacjami genu <i>ALK</i> mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej</li> <li>stosowanie terapii podtrzymującej w postaci kontynuacji lub zmiany terapii z udziałem pemetreksedu, bewacyzumabu lub erlotynibu było dozwolone</li> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg ECOG</li> <li>prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek</li> <li>pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego byli włączani, jeśli przerzuty były leczone i stabilne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba autoimmunologiczna;</li> <li>objawowa śródmiąższowa choroba płuc</li> <li>ogólnoustrojowa immunosupresja</li> <li>wcześniejsze leczenie immunostymulującymi czynnikami przeciwnowotworowymi, w tym czynnikami ukierunkowanymi na punkty kontroli</li> <li>wcześniejsze leczenie docetakselem</li> </ul>

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

#### 4.3.4 Charakterystyka populacji

W badaniu CheckMate 057 populację stanowili chorzy w wieku 21-85 lat (mediana wieku pacjentów w grupie niwolumabu wynosiła 61 lat, a w grupie docetakselu - 64 lata) z niepłaskonabłonkowym NDRP ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG\* oraz nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii dwulekowej z udziałem pochodnych platyny.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do obu ramion badania była zbliżona z niewielkimi różnicami w zakresie odsetka pacjentów w poszczególnych przedziałach wiekowych, odsetka kobiet i mężczyzn oraz stanu sprawności w skali ECOG, jednak nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu przeważali palący wcześniej lub obecnie mężczyźni. Większość pacjentów miała IV stopień zaawansowania choroby i stopień sprawności w skali ECOG równy 1. Ponad 90% populacji stanowili pacjenci z gruczolakorakiem. Niemal 90% pacjentów stosowało wcześniej tylko 1 terapię systemową (chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnych platyny). Mutacje genów *EGFR*, *ALK*, *MET* i *KRAS* wykryto u odpowiednio 14%, 3,5%, 1% i 11% pacjentów, stąd niektórzy pacjenci przed rozpoczęciem badania oprócz chemioterapii dwulekowej stosowali dodatkowo terapię z udziałem EGFR-TKI, inhibitorów ALK oraz inne terapie eksperymentalne – odpowiednio 9%, 1% oraz 7% pacjentów.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 057.

Parametr	NIVO, N=292	DOC, N=290
Lata, mediana [zakres]	61 [37-84]	64 [21-85]
< 65 lat, n (%)	184 (63)	155 (53)
≥ 65 i < 75 lat, n (%)	88 (30)	112 (39)
≥ 75 lat, n (%)	20 (7)	23 (8)
Płeć, n (%)		
mężczyźni	151 (52)	168 (58)
kobiety	141 (48)	122 (42)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)		
biała	267 (91)	266 (92)
żółta	9 (3)	8 (3)

\* 1 pacjent w grupie docetakselu w momencie włączania do badania miał stopień sprawności 1, który uległ pogorszeniu do stopnia 3 po randomizacji – pacjent ten został włączony do analizy, ponieważ brał udział w randomizacji i był częścią populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention-to-treat analysis*).

Parametr	NIVO, N=292	DOC, N=290
czarna	7 (2)	9 (3)
inna	9 (3)	7 (2)
Region geograficzny, n (%)		
Stany Zjednoczone/Kanada	105 (36)	110 (38)
Europa	135 (46)	134 (46)
Reszta świata	52 (18)	46 (16)
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	84 (29)	95 (33)
1	208 (71)	193 (67)
2	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	1 (<1)*
Stopień zaawansowania choroby, n (%)		
IIIB	20 (7)	24 (8)
IV	272 (93)	266 (92)
Liczba miejsc z $\geq 1$ ogniskiem choroby, n (%)		
1	44 (15)	46 (16)
2	81 (28)	85 (29)
3	88 (30)	86 (30)
4	42 (14)	43 (15)
$\geq 5$	36 (12)	28 (10)
Suma średnic zmian docelowych, mm		
N	290	287
mediana (zakres)	71,5 (10-298)	70,0 (12-219)
Typ komórek, n (%)		
gruczolakorak	268 (92)	273 (94)
rak wielkokomórkowy	7 (2)	7 (2)
rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	5 (2)	0 (0)
inne	12 (4)	10 (3)
Przerzuty do OUN, n (%)		
tak	34 (12)	34 (12)
nie	258 (88)	256 (88)
Palenie tytoniu, n (%)		
obecnie/dawniej	231 (79)	227 (78)



Parametr	NIVO, N=292	DOC, N=290
nigdy	58 (20)	60 (21)
nieznane	3 (1)	3 (1)
Mutacje genu <i>EGFR</i> , n (%)		
pozytywne	44 (15)	38 (13)
nie wykryto	168 (58)	172 (59)
nie raportowano	80 (27)	80 (28)
Translokacje genu <i>ALK</i> , n (%)		
pozytywne	13 (4)	8 (3)
nie wykryto	113 (39)	130 (45)
nie raportowano	166 (57)	152 (52)
Stan receptora <i>MET</i> , n (%)		
pozytywny	2 (1)	3 (1)
nie wykryto	6 (2)	5 (2)
nie raportowano	284 (97)	282 (97)
Mutacje genu <i>KRAS</i> , n (%)		
pozytywne	28 (10)	34 (12)
nie wykryto	60 (21)	63 (22)
nie raportowano	204 (70)	193 (67)
Wcześniejsza terapia, n (%)		
zabieg chirurgiczny	201 (69)	218 (75)
radioterapia	139 (48)	138 (48)
podtrzymująca	122 (42)	111 (38)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych		
1	256 (88)	259 (89)
2	35 (12)	31 (11)
inna liczba	1 (<1)	0 (0)
Typ wcześniejszej terapii systemowej, n (%)		
terapia oparta na pochodnych platyny	292 (100)	290 (100)
inhibitor ALK	1 (<1)	2 (1)
EGFR-TKI	29 (10)	24 (8)
inna – terapia ekperymentalna	23 (8)	18 (6)
Najlepsza odpowiedź na ostatnio stosowane leczenie systemowe wg badacza, n (%)		
całkowita lub częściowa odpowiedź	73 (25)	68 (23)

Parametr	NIVO, N=292	DOC, N=290
choroba stabilna	103 (35)	96 (33)
progresja choroby	111 (38)	116 (40)
nieznana lub nie raportowano	5 (2)	10 (3)
Czas od zakończenia ostatniej terapii systemowej, n (%)		
< 3 miesiące	181 (62)	183 (63)
3-6 miesięcy	59 (20)	56 (19)
> 6 miesięcy	52 (18)	51 (18)

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*).

### 4.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 057.

**Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był – twardy (obiektywny) punkt końcowy w postaci całkowitego przeżycia (OS).**

**Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 057.**

Punkty końcowe	
pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>
drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>• całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>• punkty końcowe raportowane przez pacjenta – jakość życia i zmiana objawów choroby w skali LCSS</li> <li>• skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1</li> </ul>

Punkty końcowe	
eksploracyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo i tolerancja leczenia</li> <li>• określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu (ORR, PFS i OS) poprzez analizowanie próbek pod względem obecności białek biorących udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej (PD-1 i PD-L2)</li> <li>• 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 i/lub występowanie zdarzeń niepożądanych</li> <li>• ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią (ekspozycja-bezpieczeństwo i ekspozycja-skuteczność) w odniesieniu do wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</li> <li>• charakterystyka immunogenności niwolumabu</li> <li>• ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej</li> </ul>

LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*).

Poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych.

**Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu CheckMate 057.**

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu. Dane pacjentów, u których nie raportowano zgonu były ocenzone z uwzględnieniem ostatniej znanej daty życia.
Przeżycie bez progresji (PFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (wg oceny niezależnej komisji zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu. Dane pacjentów, u których nie raportowano zgonu i progresji choroby były ocenzone z uwzględnieniem ostatniej daty przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie lub daty randomizacji w przypadku braku oceny. Dane pacjentów, którzy zaczęli późniejszą terapię bez wcześniejszej progresji były ocenzone z użyciem daty ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem kolejnej terapii.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> , patrz rozdz. 12.2)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Ocena tylko na podstawie pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny guza przed zastosowaniem kolejnej terapii (wartości cenzurowane). Ocena tylko na podstawie pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.
zmiana objawów choroby wg skali LCSS	patrz rozdz. 12.3

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

18 marca 2015 roku, 43 (15%) pacjentów w grupie niwolumabu, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku kontynuowało leczenie, natomiast w grupie docetakselu nie było pacjentów kontynuujących leczenie.

Główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, która wystąpiła u 68% chorych z grupy NIVO i 67% z grupy DOC. Z powodu toksyczności leku udział w badaniu przerwało 6% pacjentów w grupie NIVO i 16% pacjentów w grupie DOC, a z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem - 7% pacjentów w grupie NIVO i 4% pacjentów w grupie DOC. Jeden pacjent w grupie NIVO i 1 pacjent w grupie DOC zmarł w czasie trwania badania, jednak zgony te nie były związane z leczeniem.

Niewielki odsetek chorych, którzy kontynuują badanie może być związany ze stosunkowo długim czasem obserwacji, jak dla chorych w zaawansowanym stadium raka płuca.

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 przegrali oraz kontynuują badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015).**

Parametr	NIVO, N=287*	DOC, N=268*
Progresja choroby, n (%)	194 (68)	179 (67)
Toksyczność leku, n (%)	17 (6)	42 (16)
Zgon, n (%)	1 (<1)	1 (<1)
ZN niezwiązane z leczeniem, n (%)	19 (7)	11 (4)
Prośba pacjenta o przerwanie leczenia, n (%)	5 (2)	16 (6)
Wycofanie zgody, n (%)	4 (1)	6 (2)
Maksymalna korzyść kliniczna, n (%)	0 (0)	10 (4)
Pacjent nie spełnia dłużej kryteriów, n (%)	2 (1)	0 (0)

Parametr	NIVO, N=287*	DOC, N=268*
Inne, n (%)	2 (1)	3 (1)
Chorzy kontynuujący badanie, n (%)	43 (15)	0 (0)

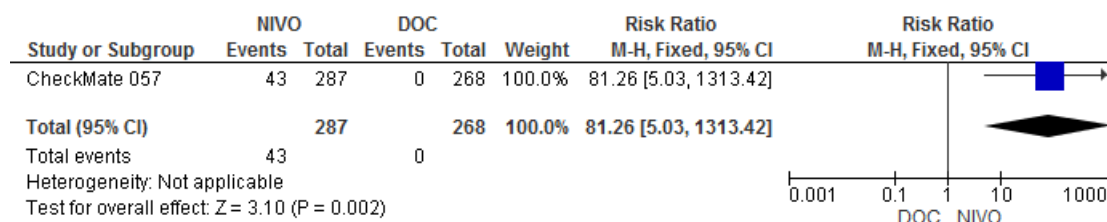
ZN – zdarzenia niepożądane; \* pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych z grupy niwolumabu kontynuowało leczenie po min. 13,2 mies. obserwacji w porównaniu do grupy docetakselu (RR=81,26 [95%CI: 5,03; 1313,42],  $p=0,002$ , RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19],  $p<0,00001$ ; NNT $_{\geq 13,2}$  mies.=7 [6; 10]).

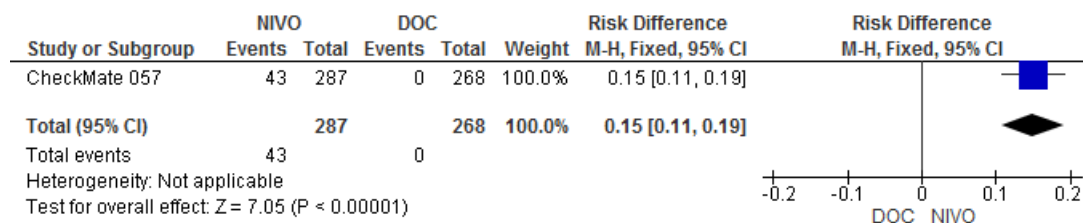
Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015).

NIVO, n (%) / N	DOC, n (%) / N	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
43 (15)/287	0 (0)/268	81,26 [5,03; 1313,42]	0,002	0,15 [0,11; 0,19]	<0,00001	7 [6; 10]

Ryc. 4 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015) (RR).



Ryc. 5 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015) (RD).



Po przerwaniu leczenia w grupie NIVO 26% chorych stosowało radioterapię, a 42% chorych - leczenie systemowe. W grupie DOC odsetki te wynosiły odpowiednio 30% i 50%. Chemioterapię, inhibitory ALK/EGFR, inhibitory VEGFR, immunoterapię i terapię eksperymentalną stosowało odpowiednio 61%, 12%, 4%, <1% i 6% w grupie niwolumabu oraz 55%, 24%, 3%, 2% i 4% w grupie docetakselu.

**Tab. 22. Odsetek pacjentów, stosujących poszczególne terapie po przerwaniu badania CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015).**

Parametr	NIVO, N=292	DOC, N=290
Radioterapia, n (%)	76 (26)	87 (30)
Terapia systemowa, n (%)	123 (42)	144 (50)
Chemioterapia, n (%)	179 (61)	159 (55)
taksany	86 (29)	26 (9)
antymetabolity	49 (17)	78 (27)
związki platyny	24 (8)	22 (8)
winka-alkaloidy	15 (5)	29 (10)
związki alkilujące	2 (1)	1 (<1)
inhibitory topoizomerazy	3 (1)	3 (1)
Inhibitory ALK/EGFR, n (%)	35 (12)	69 (24)
erlotynib	19 (7)	50 (17)
afatynib	10 (3)	7 (2)
kryzotynib	3 (1)	4 (1)
gefitynib	0 (0)	5 (2)
inne	3 (1)	3 (1)
Inhibitory VEGFR, n (%)	12 (4)	7 (3)
Immunoterapia	1 (<1)	6 (2)
ANTI CA6	1 (<1)	0 (0)
MEDI4736	0 (0)	1 (<1)
MPDL3280A	0 (0)	2 (1)
niwolumab	0 (0)	1 (<1)
pembrolizumab	0 (0)	1 (<1)
inne	0 (0)	1 (<1)
Terapia eksperymentalna (bez immunoterapii), n (%)	18 (6)	12 (4)

## 5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności niwolumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii w porównaniu do docetakselu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego CheckMate 057.

W badaniu CheckMate 057 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło:

- **przeżycie całkowite (OS).**

W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Osiągnięcie założonego celu pozwala na wiarygodną ocenę danych, tym samym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu. Wykazane w badaniu przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

Dodatkowo oceniano drugorzędowe punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR);
- całkowita odpowiedź na leczenie;
- częściowa odpowiedź na leczenie;
- choroba stabilna;
- progresja choroby;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- jakość życia;
- zmiana objawów choroby w skali LCSS (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*);
- skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Do badania włączono 792 pacjentów, z czego randomizowano 582 z nich: 292 pacjentów do grupy niwolumabu i 290 pacjentów do grupy docetakselu.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy okresowej z datą odcięcia 18 marca 2015 r. (okres obserwacji min. 13,2 mies.; publikacja Borghaei 2015). Dla przeżycia całkowitego dodatkowo przedstawiono wartość po min. 17,2 miesiącach obserwacji (data odcięcia 02.07.2015; publikacja Borghaei 2015). Ponadto, przedstawiono wyniki dla min. 24-miesięcznego okresu obserwacji (OS, PFS)<sup>17</sup> oraz punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (jakość życia; zmiana objawów choroby w skali LCSS)<sup>19</sup>.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych z tym rozpoznaniem wynosi ok. 10%, zaś u chorych w stadium IV

(z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku zaś przeżycia, 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle **2-letnia długość obserwacji pacjentów w badaniu wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem.**

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

## 5.1 Przeżycie całkowite (OS)

### 5.1.1 Minimalny okres obserwacji - 13,2 mies.

Analiza przeprowadzona po min. 13,2 mies. obserwacji (data odcięcia: 18 marzec 2015 r.) wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało **istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 27%** (HR=0,73 [95% CI: 0,59; 0,89], p=0,002). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,4 mies.).

**Tab. 23. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji.**

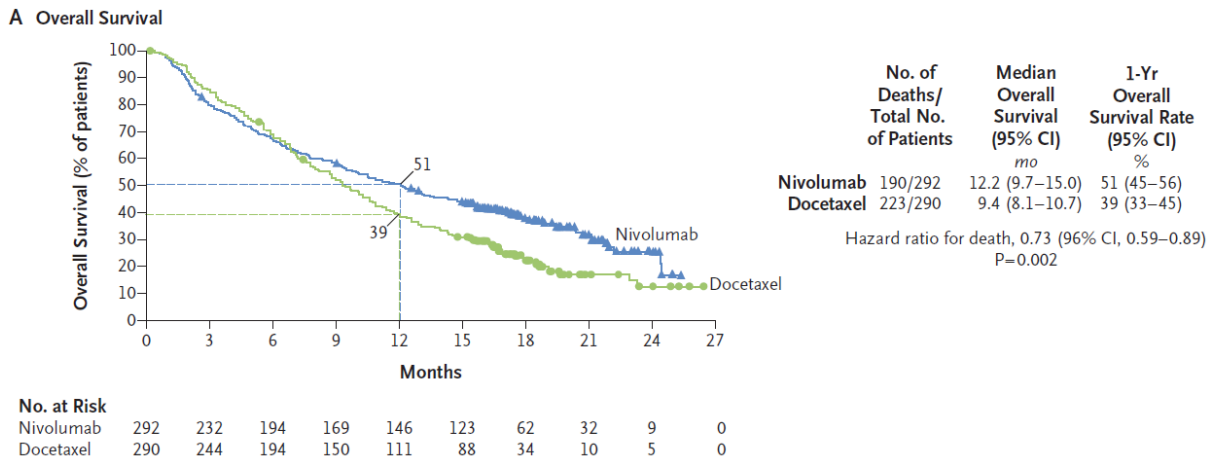
NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,0]	9,4 [8,1; 10,7]	0,73 [0,59; 0,89]	0,002

W horyzoncie pierwszych 6 miesiącach w obu ramionach raportowano zbliżoną liczbę zgonów – ok. 33% zgonów w grupie niwolumabu i docetakselu (97/292 vs 93/290). Przy czym w badaniu raportowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem (59/292, 20,2%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (44/290, 15,2%), i niższy odsetek zgonów w okresie między 3 a 6 miesiącem w grupie leczonej niwolumabem (38/232, 16,4%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (49/244, 20,1%).

Wyniki wieloczynnikowej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej *post hoc* wskazują, że pacjenci leczeni niwolumabem z gorszą prognozą i (lub) agresywną postacią choroby w połączeniu z niską ekspresją PD-L1 na komórkach guza (np. < 50%) lub brakiem ekspresji mogą być bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii.<sup>4</sup>



**Ryc. 6. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji.**

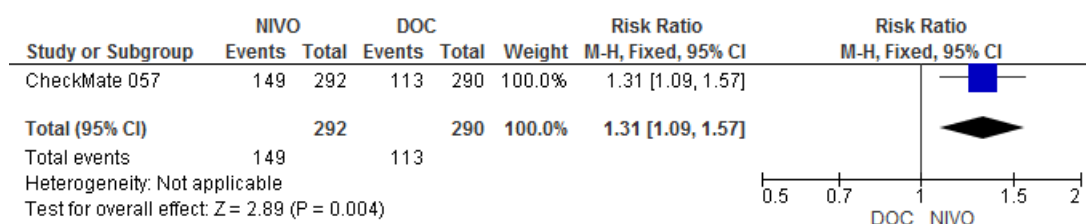


**Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok** był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **51%** (95% CI: 45; 56) oraz **39%** (95% CI: 33; 45) (RR=1,31 [95% CI: 1,09; 1,57], p=0,004, RD=0,12 [95% CI: 0,04; 0,20], p=0,003, NNT<sub>12 mies.</sub>= 9 [95% CI: 5; 25]).

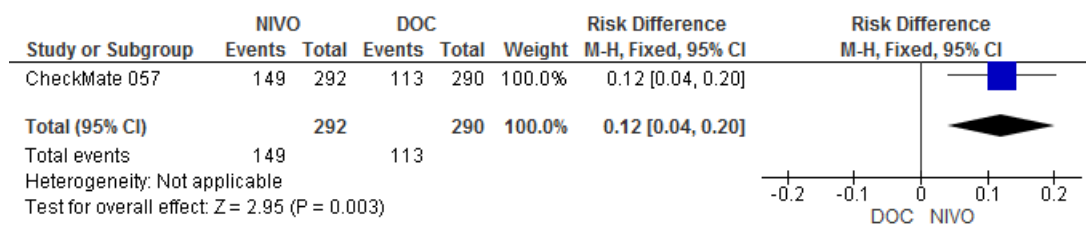
**Tab. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
149/292 (51)	113/290 (39)	1,31 [1,09; 1,57]	0,004	0,12 [0,04; 0,20]	0,003	9 [5; 25]

**Ryc. 7 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. (RR).**



**Ryc. 8 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. (RD).**



Po min. 13,2 mies. obserwacji (data odcięcia: 18 marzec 2015 r.) stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem

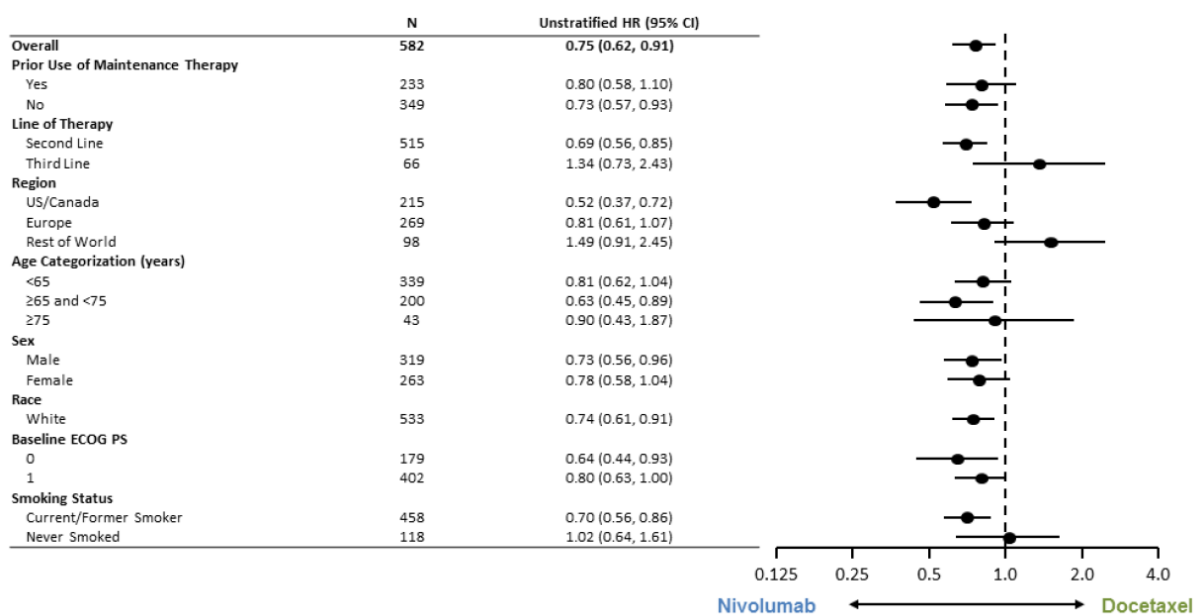
o 34% w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu *EGFR* (HR=0,66 [95% CI: 0,51; 0,86],  $p<0,05$ ), natomiast w subpopulacji chorych, u których nie raportowano statusu mutacji genu *EGFR* wynik HR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

**Tab. 25. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR.**

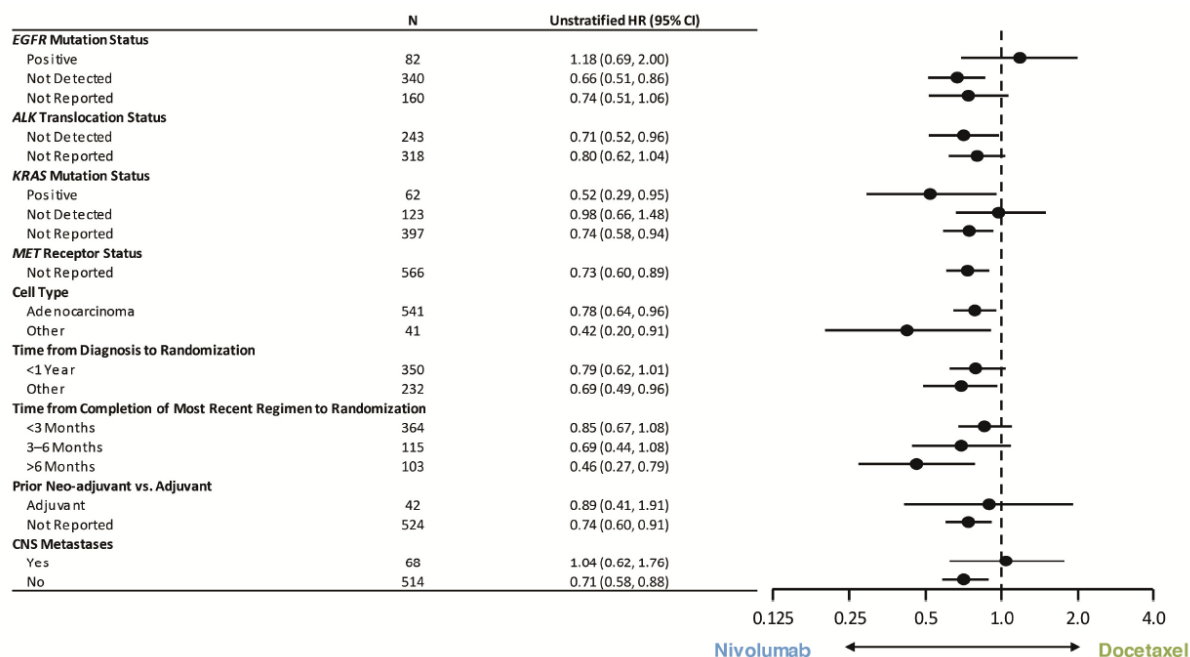
Subpopulacja	HR [95% CI]	p
nie wykryto mutacji genu EGFR	0,66 [0,51; 0,86]	<0,05
nie raportowano mutacji genu EGFR	0,74 [0,51; 1,06]	>0,05

Ponadto, przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu w subpopulacji chorych niestosujących wcześniej terapii podtrzymującej, stosujących niwolumab w drugiej linii, w regionie USA/Kanada, w wieku  $\geq 65$  lat i  $< 75$  lat, u mężczyzn, u chorych z rasą białą, ze stopniem sprawności 0 wg ECOG, u wcześniejszych lub obecnych palaczy, bez mutacji genu *ALK*, z mutacją genu *KRAS*, gdzie nie raportowano statusu dotyczącego mutacji genów *KRAS* i *MET*, u pacjentów z gruczolakorakiem i innymi typami komórek nowotworowych, gdzie czas od diagnozy do randomizacji wynosił  $\geq 1$  rok, gdzie czas od zakończenia poprzedniego leczenia do randomizacji wynosił  $> 6$  miesięcy, gdzie nie raportowano wcześniejszego stosowania terapii neoadjuwantowej vs adjuwantowej, u chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki w pozostałych analizowanych subpopulacjach chorych były nieistotne statystycznie.

**Ryc. 9. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji.**



Ryc. 10. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji, cd.



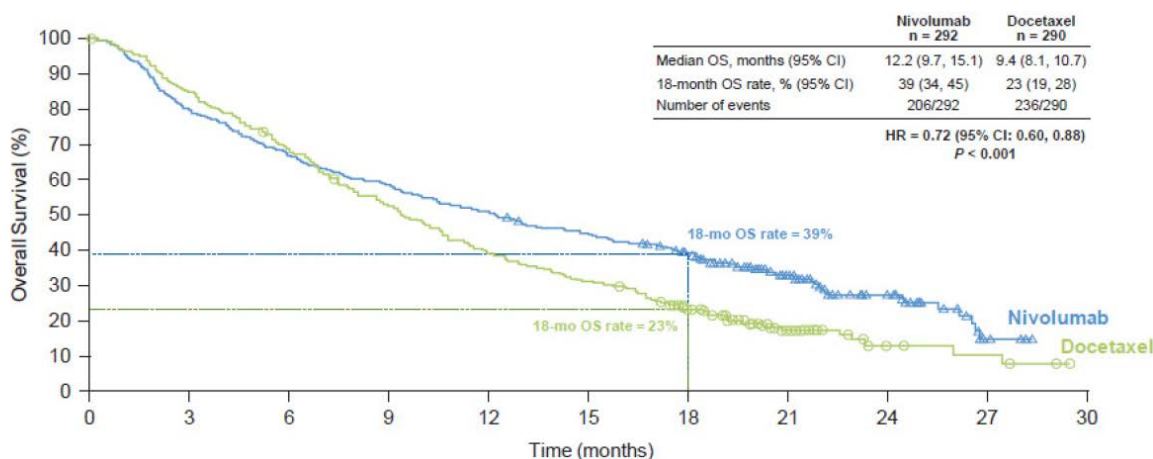
### 5.1.2 Minimalny okres obserwacji - 17,2 mies.

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej. Analiza przeprowadzona po min. 17,2 miesiącach obserwacji (data odcięcia: 02 lipiec 2015 r.) wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie **redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetaksem o 28%** (HR=0,72 [95% CI: 0,60; 0,88], p<0,001). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,4 mies.).

Tab. 26. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) (analiza po min. 17,2 miesiącach obserwacji).

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,1]	9,4 [8,1; 10,7]	0,72 [0,60; 0,88]	<0,001

**Ryc. 11. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 17,2 miesiącach obserwacji.**



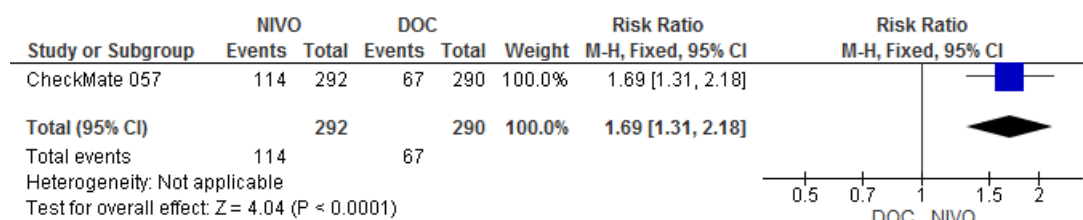
Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	292	233	195	171	148	128	107	55	27	4	0	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	89	61	23	6	4	4	0

Odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 39% (95% CI: 34; 45) oraz 23% (95% CI: 19; 28) (RR=1,69 [95% CI: 1,31; 2,18], p<0,0001, RD=0,16 [95% CI: 0,09; 0,23], p<0,0001, NNT<sub>18 mies.</sub>= 7 [95% CI: 5; 12]).

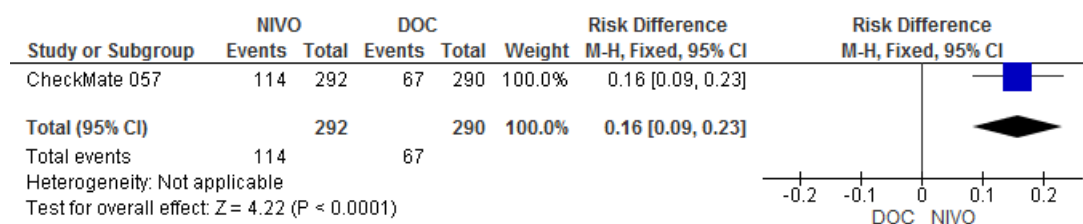
**Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
114/292 (39)	67/290 (23)	1,69 [1,31; 2,18]	<0,0001	0,16 [0,09; 0,23]	<0,0001	7 [5; 12]

**Ryc. 12 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. (RR).**



**Ryc. 13 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. (RD).**



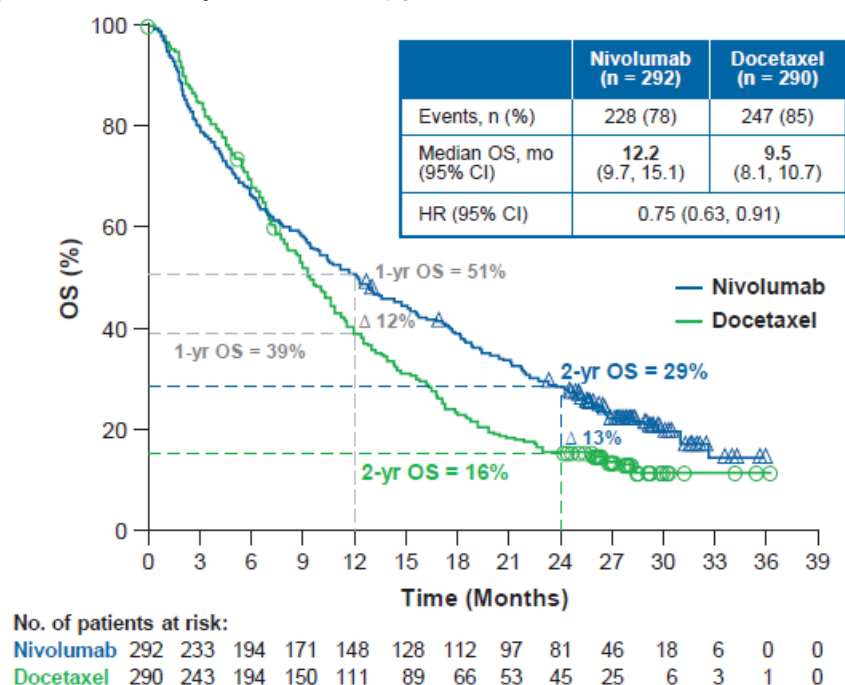
### 5.1.3 Minimalny okres obserwacji - 24 mies.

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej. Analiza przeprowadzona po min. 24 miesiącach obserwacji wykazała, że stosowanie niwolumabu powodowało **istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 25%** (HR=0,75 [95% CI: 0,63; 0,91], p<0,05). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (12,2 mies. vs 9,5 mies.).

Tab. 28. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 24 mies. obserwacji.

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
12,2 [9,7; 15,1]	9,5 [8,1; 10,7]	0,75 [0,63; 0,91]	<0,05

Ryc. 14. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza po min. 24 miesiącach obserwacji).

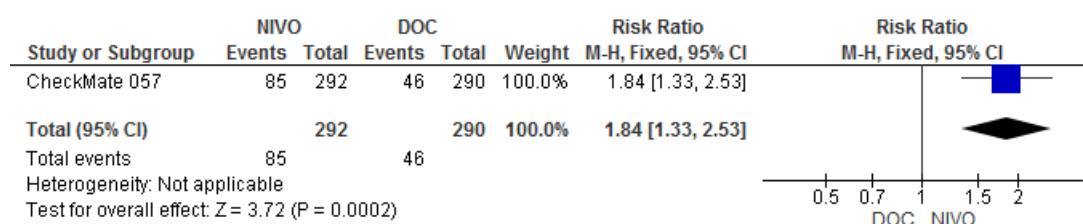


**Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies.** był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio **29%** oraz **16%** (RR=1,84 [95% CI: 1,33; 2,53], p=0,0002, RD=0,13 [95% CI: 0,07; 0,20], p=0,0001, NNT<sub>24</sub> mies.= 8 [95% CI: 6; 16]).

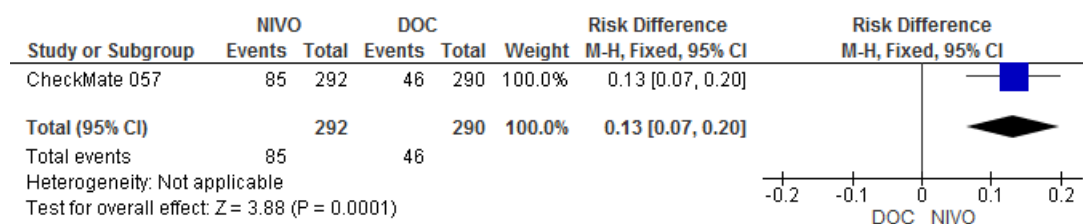
Tab. 29. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies.

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
85/292 (29)	46/290 (16)	1,84 [1,33; 2,53]	0,0002	0,13 [0,07; 0,20]	0,0001	8 [6; 16]

**Ryc. 15. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. (RR).**



**Ryc. 16. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. (RD).**



## 5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

### 5.2.1 Minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.

Po min. 13,2 mies. (data odciążenia: 18 marzec 2015 r.) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem niwolumabu i docetakselu pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,92 [95% CI: 0,77; 1,11], p=0,39). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (4,2 mies. vs 2,3 mies.).

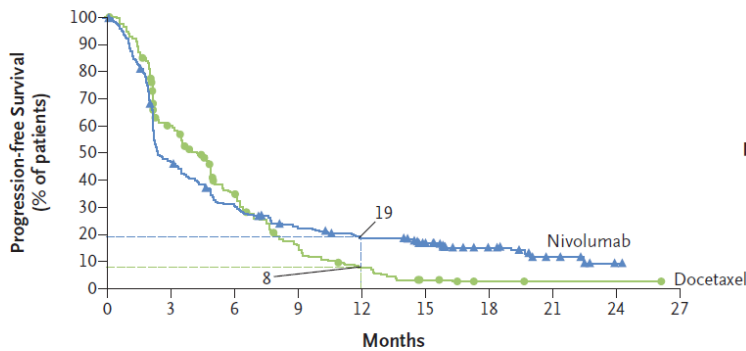
71 (24%) pacjentów w grupie niwolumabu kontynuowało leczenie po stwierdzeniu początkowej progresji choroby, u 16 (23%) obserwowano korzyści kliniczne.

**Tab. 30. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji.**

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
2,3 [2,2; 3,3]	4,2 [3,5; 4,9]	0,92 [0,77; 1,11]	0,39

**Ryc. 17. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji.**

**C Progression-free Survival**



	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo	1-Yr Progression-free Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
Docetaxel	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

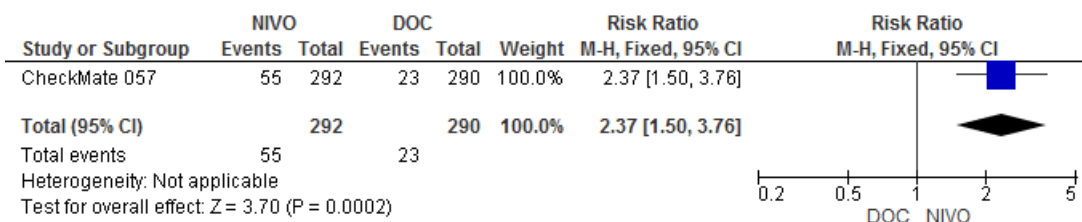
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

**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 **19%** (95% CI: 14; 23) i **8%** (95% CI: 5; 12) (RR=2,37 [95% CI: 1,50; 3,76], p=0,0002, RD=0,11 [95% CI: 0,05; 0,16], p<0,0001, NNT<sub>12 mies.</sub>=10 [95% CI: 7; 19]).

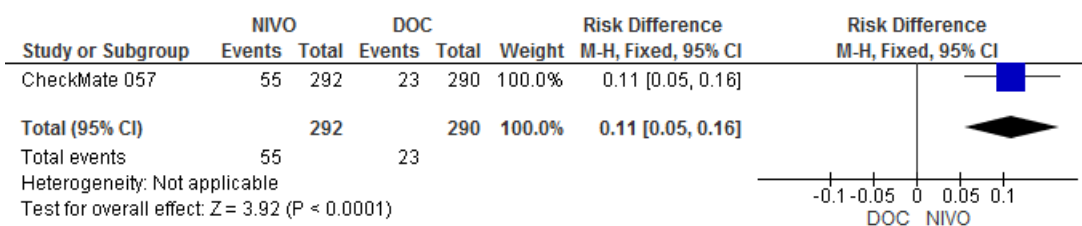
**Tab. 31. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
55/292 (19)	23/290 (8)	2,37 [1,50; 3,76]	0,0002	0,11 [0,05; 0,16]	<0,0001	10 [7; 19]

**Ryc. 18 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. (RR).**



**Ryc. 19 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. (RD).**



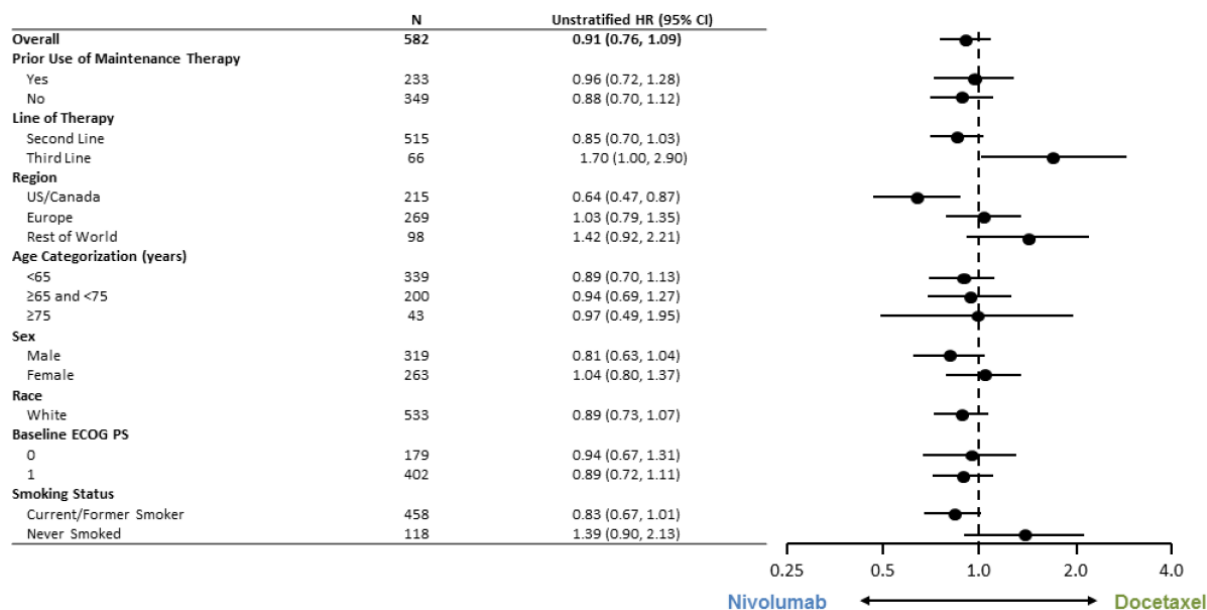
W subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu *EGFR* po min. 13,2 mies. obserwacji (data odcięcia: 18 marzec 2015 r.) ryzyko progresji choroby lub zgonu było mniejsze w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, jednak wyniki HR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej – patrz tabela poniżej.

**Tab. 32. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie bez progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR.**

Subpopulacja	HR [95% CI]	p
nie wykryto mutacji genu EGFR	0,83 [0,65; 1,06]	>0,05
nie raportowano mutacji genu EGFR	0,83 [0,59; 1,17]	>0,05

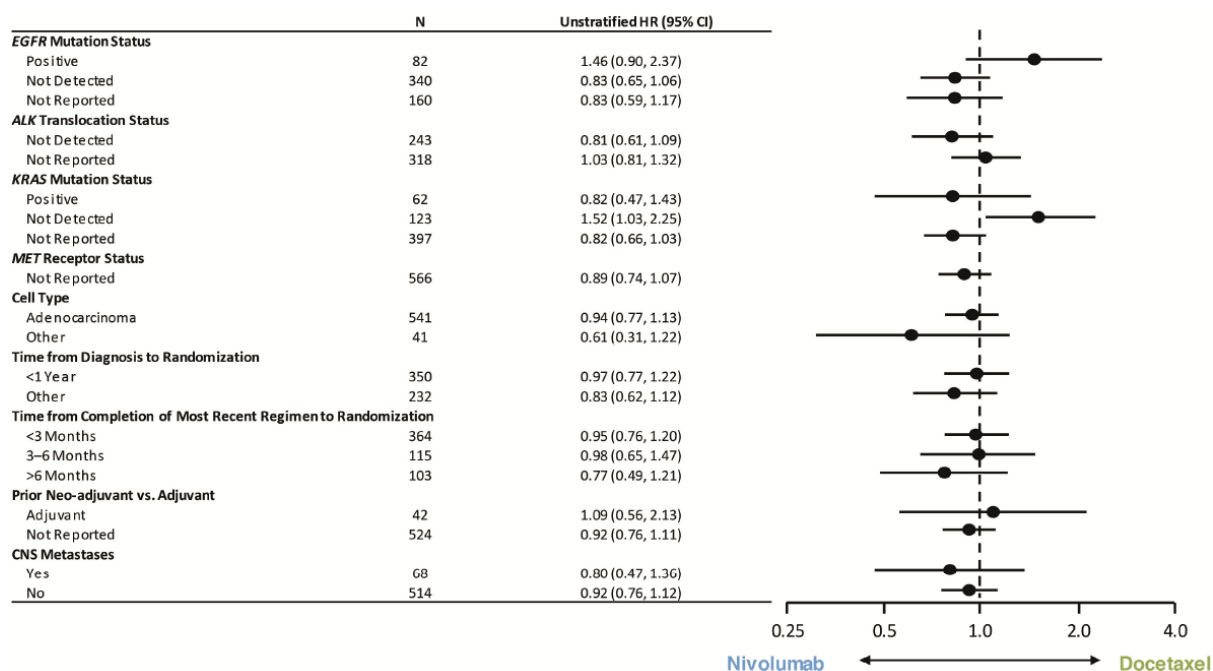
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było istotnie statystycznie większe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu w subpopulacji chorych pochodzących z ośrodków w USA lub Kanadzie. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było istotnie statystycznie większe w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu w subpopulacji chorych, u których nie wykryto mutacji genu *KRAS*. Wyniki w pozostałych analizowanych subpopulacjach chorych były nieistotne statystycznie.

**Ryc. 20. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w predefiniowanych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji.**





**Ryc. 21. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w predefiniowanych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji, cd.**



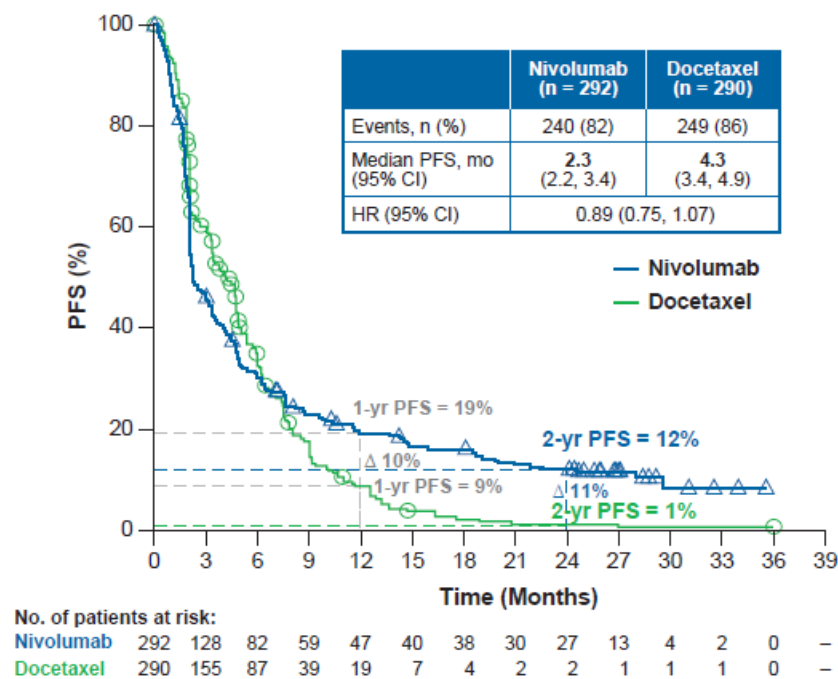
### 5.2.2 Minimalny okres obserwacji – 24 mies.

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej. Po min. 24 mies. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem niwolumabu i docetakselu pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,89 [95% CI: 0,75; 1,07],  $p>0,05$ ). Wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (4,3 mies. vs 2,3 mies.).

**Tab. 33. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie bez progresji choroby lub zgonu (PFS) po min. 24 miesiącach obserwacji.**

NIVO, mediana [95% CI], mies.	DOC, mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
2,3 [2,2; 3,4]	4,3 [3,4; 4,9]	0,89 [0,75; 1,07]	>0,05

Ryc. 22. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie bez progresji choroby lub zgonu (PFS) po min. 24 miesiącach obserwacji.



Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu i wyniósł odpowiednio 12% oraz 1% [RR=11,59 [95% CI: 3,60; 37,25], p<0,0001, RD=0,11 [95% CI: 0,07; 0,15], p<0,00001, NNT<sub>24 mies.</sub>= 10 [95% CI: 7; 15]].

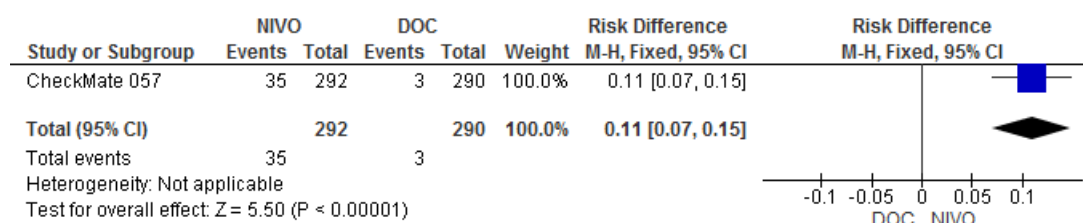
Tab. 34. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies.

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
35/292 (12)	3/290 (1)	11,59 [3,60; 37,25]	<0,0001	0,11 [0,07; 0,15]	<0,00001	10 [7; 15]

Ryc. 23. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. (RR).



**Ryc. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. (RD).**



### 5.3 Odpowiedź na leczenie – min. 13,2 mies. obserwacji

U 33 (11%) pacjentów w grupie niwolumabu i 47 (16%) pacjentów w grupie docetakselu nie było możliwe ustalenie najlepszej odpowiedzi ogółem.

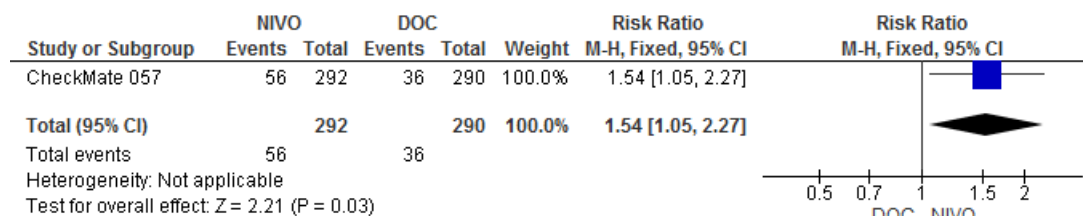
#### 5.3.1 Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu niż w grupie docetakselu (RR=1,54 [95% CI: 1,05; 2,27], p=0,03, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,13], p=0,02, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=15 [95% CI: 8; 116]).

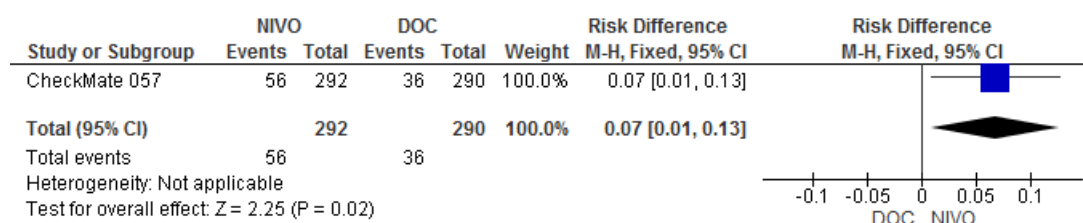
**Tab. 35 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
56/292 (19)	36/290 (12)	1,54 [1,05; 2,27]	0,03	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	15 [8; 116]

**Ryc. 25 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RR).**



**Ryc. 26 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RD).**



#### 5.3.2 Całkowita odpowiedź na leczenie

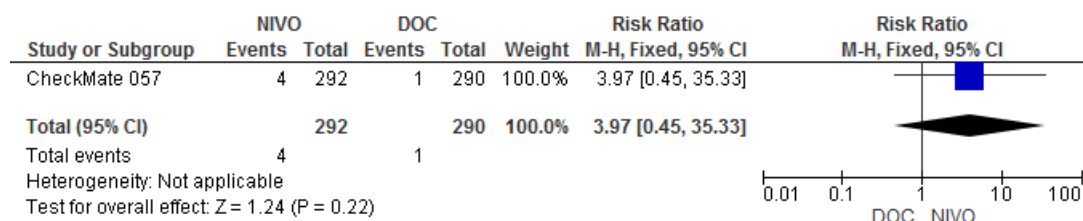
Wśród najlepszych odpowiedzi na leczenie ogółem nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie odpowiedzi całkowitej między grupą niwolumabu i docetakselu

(RR=3,97 [95% CI: 0,45; 35,33], p=ns, RD=0,01 [95% CI: -0,005; 0,03], p=ns, NNT<sub>≥13,2</sub> mies.=na).

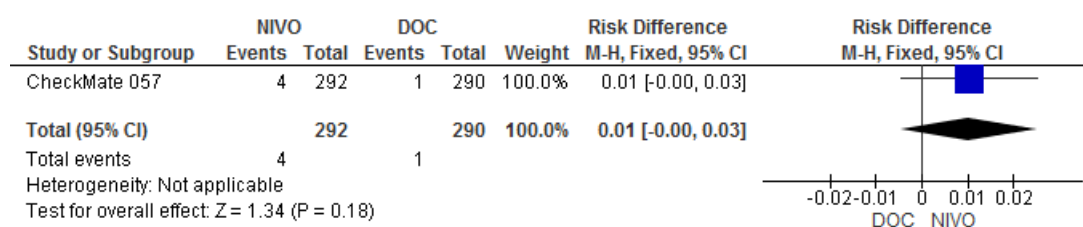
**Tab. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
4/292 (1)	1/290 (<1)	3,97 [0,45; 35,33]	ns	0,01 [-0,005; 0,03]	ns	na

**Ryc. 27 Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie (RR).**



**Ryc. 28 Wyniki porównania NIVO vs DOC - całkowita odpowiedź na leczenie (RD).**



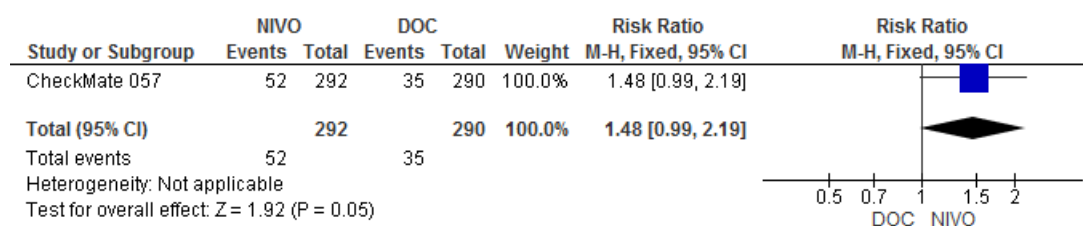
### 5.3.3 Częściowa odpowiedź na leczenie

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu pod względem częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (RR=1,48 [95% CI: 0,99; 2,19], p=ns, RD=0,06 [95% CI: -0,0003; 0,12], p=ns, NNT<sub>≥13,2</sub> mies.=na).

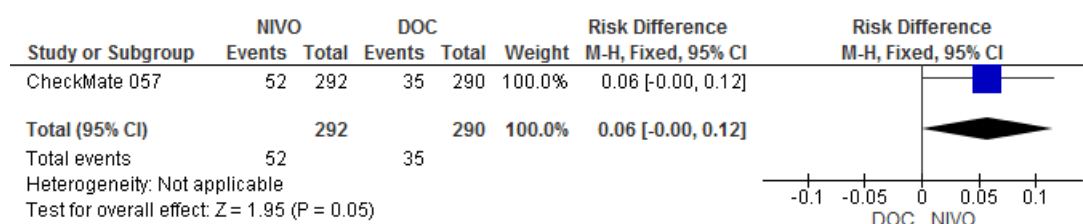
**Tab. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
52/292 (18)	35/290 (12)	1,48 [0,99; 2,19]	ns	0,06 [-0,0003; 0,12]	ns	na

**Ryc. 29 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RR).**



**Ryc. 30 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RD).**



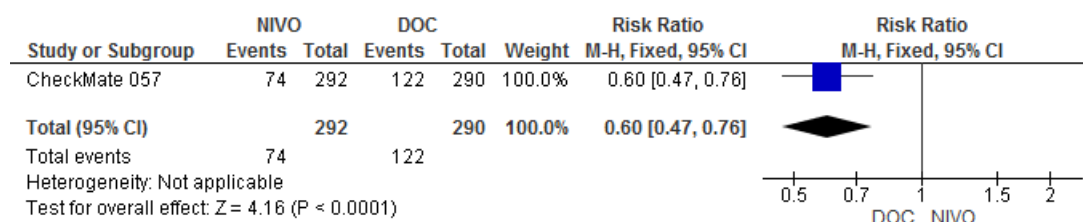
### 5.3.1 Choroba stabilna

Chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (RR=0,60 [95% CI: 0,47; 0,76], p<0,0001, RD=-0,17 [95% CI: -0,24; -0,09], p<0,0001, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=na).

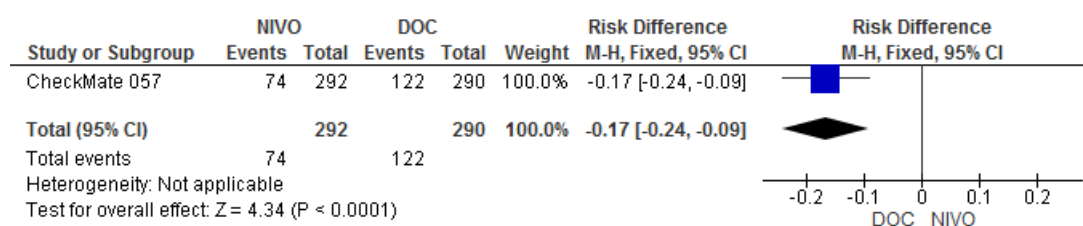
**Tab. 38. Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
74/292 (25)	122/290 (42)	0,60 [0,47; 0,76]	<0,0001	-0,17 [-0,24; -0,09]	<0,0001	na
			1		1	

**Ryc. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RR).**



**Ryc. 32 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RD).**



### 5.3.2 Progresa choroby

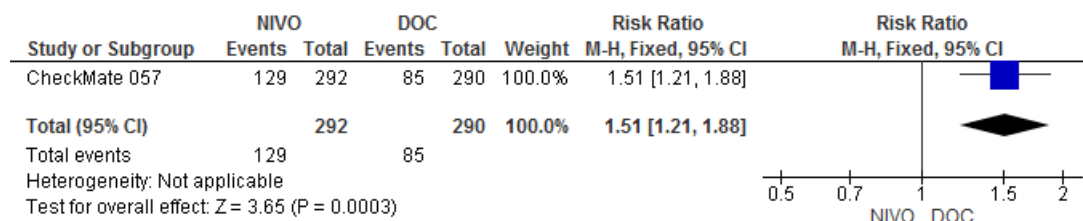
Progresa choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (RR=1,51 [95% CI: 1,21; 1,88], p=0,0003, RD=0,15 [95% CI: 0,07; 0,23], p=0,0002, NNH<sub>≥13,2 mies.</sub>=6 [95% CI: 4; 14].).

**Tab. 39. Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresa choroby.**

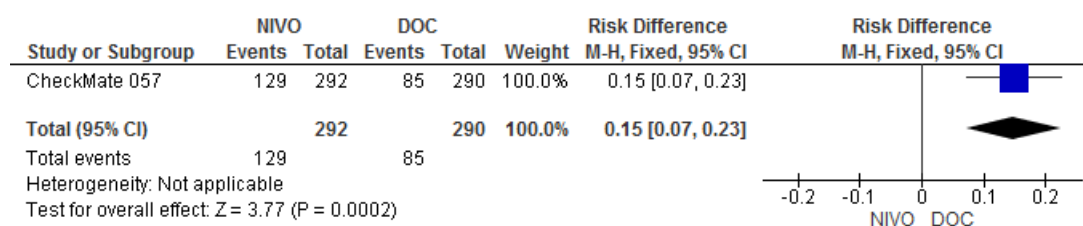
NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

129/292 (44)	85/290 (29)	1,51 [1,21; 1,88]	0,0003	0,15 [0,07; 0,23]	0,0002	6 [4; 14]
--------------	-------------	-------------------	--------	-------------------	--------	-----------

**Ryc. 33 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RR).**



**Ryc. 34 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RD).**



### 5.3.3 Czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 2,1 mies. (zakres od 1,2 do 8,6) w grupie niwolumabu i 2,6 mies. (zakres od 1,4 do 6,3) w grupie docetakselu.

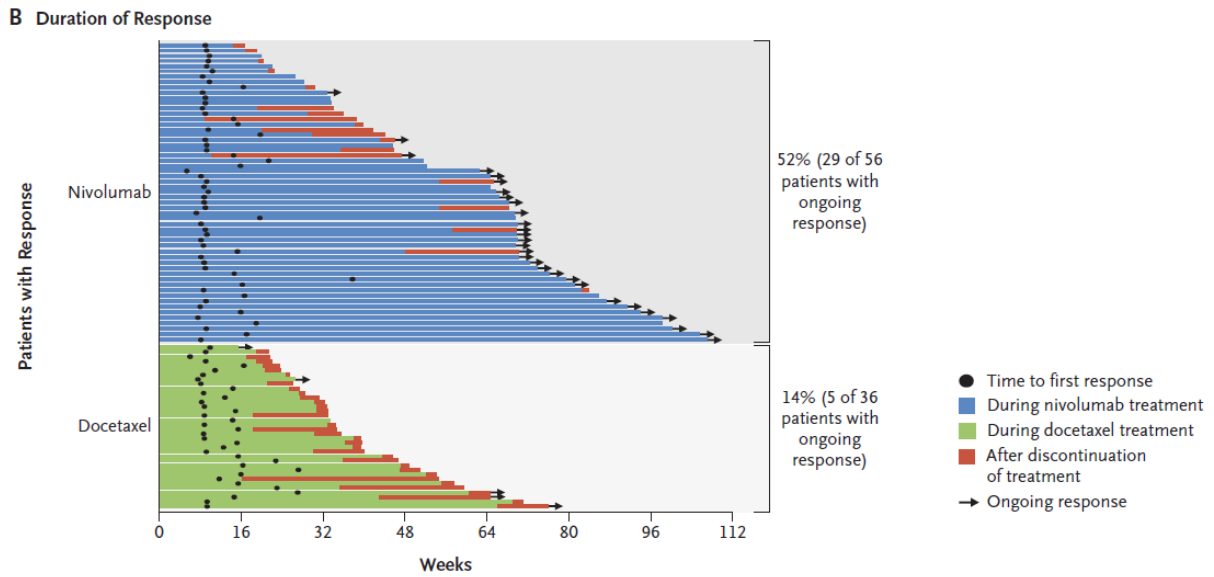
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wyniosła 17,2 mies. (zakres od 1,8 do 22,6+ miesięcy, gdzie „+” oznacza odpowiedź trwającą w momencie analizy). W grupie docetakselu mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 5,6 mies. (zakres od 1,2+, gdzie „+” oznacza dane ukryte z powodu otrzymywania przez pacjenta dodatkowej terapii, do 15,2+ mies., gdzie „+” oznacza odpowiedź trwającą podczas zbierania danych).

**Tab. 40. 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	2,1 (1,2-8,6)	2,6 (1,4-6,3)
trwania odpowiedzi	17,2 (1,8 – 22,6+)	5,6 (1,2+ – 15,2+)

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu jest znacznie dłuższa w porównaniu do wyników uzyskanych w grupie docetakselu (17,2 mies. vs 5,6 mies.).

**Ryc. 35 Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi na leczenie.**



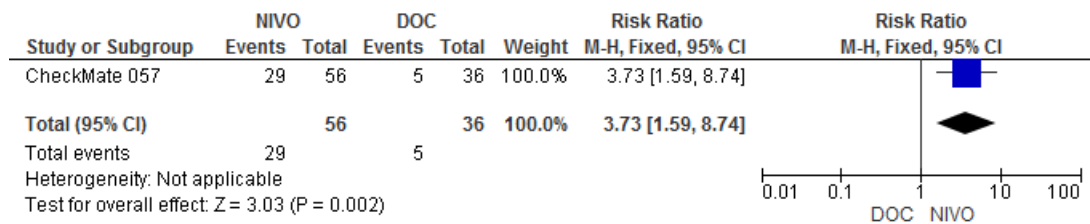
Charakterystyka odpowiedzi i progresji na chorobę zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*. Słupki oznaczają długość odpowiedzi na leczenie. Strzałki oznaczają trwającą odpowiedź podczas zbierania danych.

Odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (RR=3,73 [95% CI: 1,59; 8,74], p=0,002, RD=0,38 [95% CI: 0,21; 0,55], p<0,0001, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>= 3 [95% CI: 2; 5]).

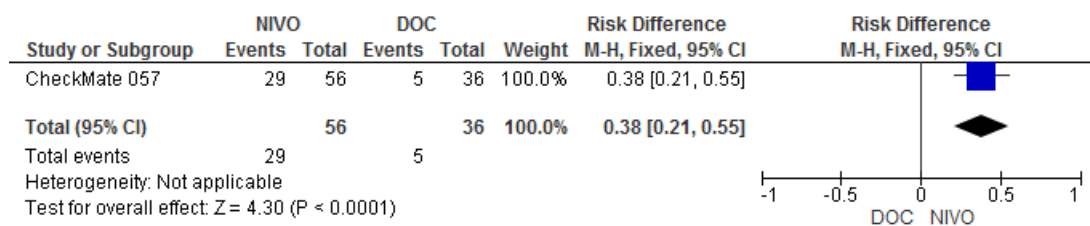
**Tab. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią.**

NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
29/56 (52)	5/36 (14)	3,73 [1,59; 8,74]	0,002	0,38 [0,21; 0,55]	<0,0001	3 [2; 5]

**Ryc. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RR).**



**Ryc. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RD).**



## 5.4 Punkty końcowe oceniane przez pacjenta - min. 13,2 mies. obserwacji

### 5.4.1 Jakość życia

Zgodnie z protokołem w badaniu CheckMate 057 jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz w skali VAS. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza EQ-5D w grupie niwolumabu i docetakselu w stanie bez progresji choroby oraz w stanie progresji choroby przeliczone z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski<sup>18</sup> (dane dostarczone przez Wnioskodawcę). **Użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby.**

Tab. 42. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 057 dla Polski (dane Wnioskodawcy).

Stan zdrowia	Niwolumab	Docetaksel
Ogółem	■	■
PFS - SD/PR/CR	■	■
PD	■	■

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); PD – progresja choroby (ang. *progressed disease*); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*).

### 5.4.2 Zmiana objawów choroby w skali LCSS

Domena objawowo-specyficzna (*Average Symptom Burden Index, ASBI*) w skali LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) ocenia intensywność 6 objawów choroby: jadłowstrętu, zmęczenia, kaszlu, duszności, krwioplucia i bólu w skali od 0 do 100, gdzie 0 jest najlepszym, a 100 najgorszym możliwym wynikiem. Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference, MID*) wynosi 10. Szczegółowy opis skali objawów raka płuca LCSS zamieszczono w aneksie 12.3.

**W grupie niwolumabu obserwowano poprawę objawów choroby w skali LCSS ASBI względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie docetakselu – pogorszenie (patrz rycina poniżej).**

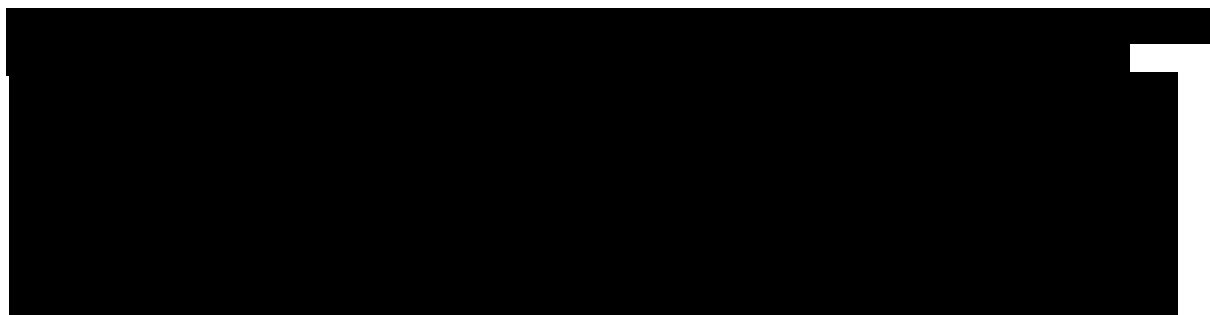
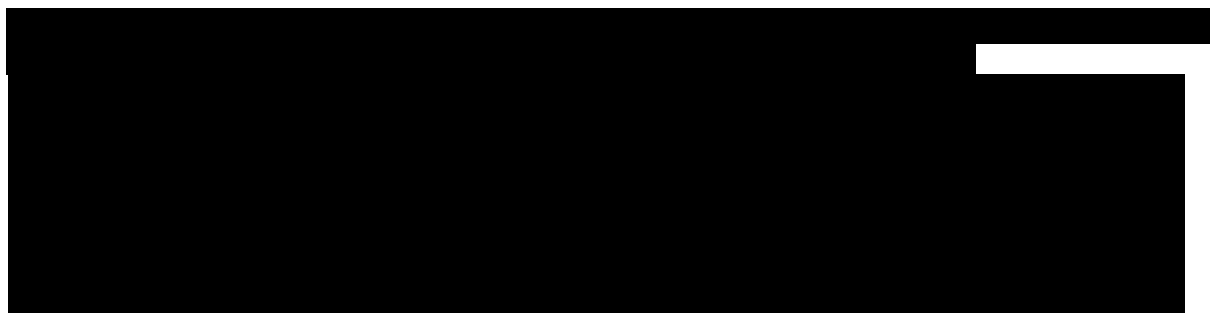


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



## 5.5 Skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1

### 5.5.1 Minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.

U 455 (78%) z 582 randomizowanych pacjentów określono ilościowo ekspresję liganda receptora programowanej śmierci PD-L1. Udział pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 w obu leczonych grupach był podobny – patrz wykres poniżej. Na podstawie różnic w zakresie skuteczności leczenia w podgrupach podzielonych ze względu na ekspresję PD-L1 ( $\geq 1\%$  lub  $< 1\%$ ;  $\geq 5\%$  lub  $< 5\%$ ;  $\geq 10\%$  lub  $< 10\%$ ) stwierdzono, że ekspresja PD-L1 była silnym czynnikiem predykcyjnym dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia.

Redukcja ryzyka zgonu:

- przy ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ : HR=0,59 [95% CI: 0,43; 0,82],
- przy ekspresji PD-L1  $\geq 5\%$ : HR=0,43 [95% CI: 0,30; 0,63],
- przy ekspresji PD-L1  $\geq 10\%$ : HR=0,40 [95% CI: 0,26; 0,59],

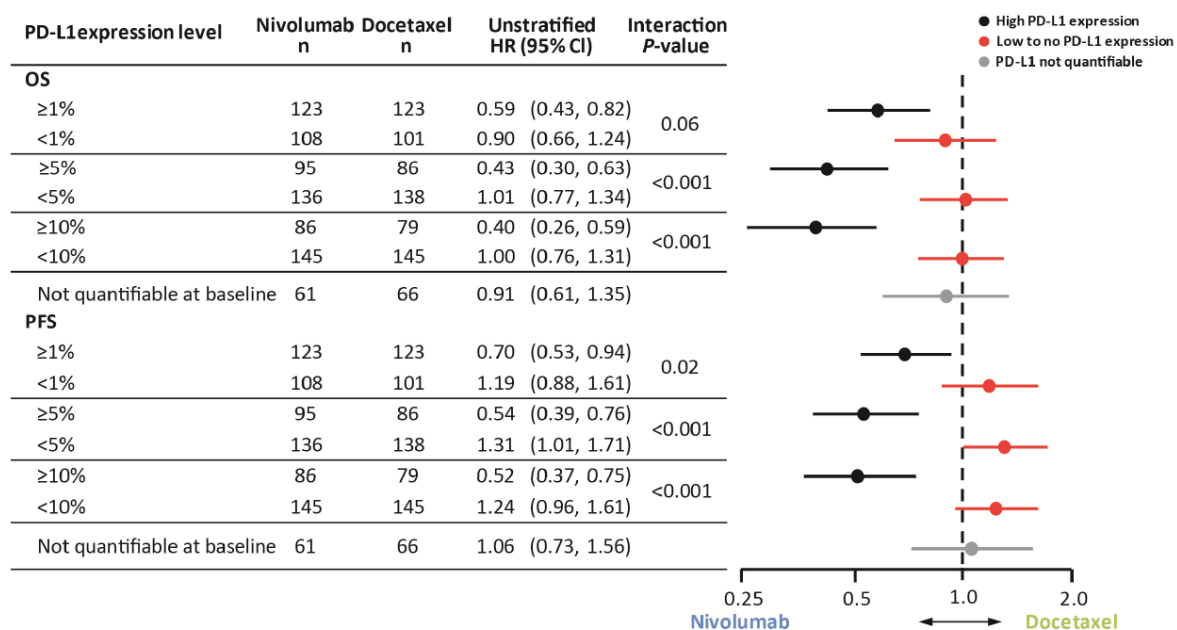
oraz redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu:

- przy ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ : HR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,94],
- przy ekspresji PD-L1  $\geq 5\%$ : HR=0,54 [95% CI: 0,39; 0,76],
- przy ekspresji PD-L1  $\geq 10\%$ : HR=0,52 [95% CI: 0,37; 0,75].

W subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  oraz  $\geq 10\%$  oba powyższe parametry wskazywała na istotną statystycznie przewagę w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, podczas gdy w subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie  $< 1\%$ ,  $< 5\%$  oraz  $< 10\%$  nie obserwowano istotnych

statystycznie różnic pomiędzy grupami, a nawet obserwowano większą korzyść ze stosowania docetakselu pod względem PFS w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie <5%. Im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa redukcja ryzyka zgonu oraz redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

**Ryc. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC – skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza.**



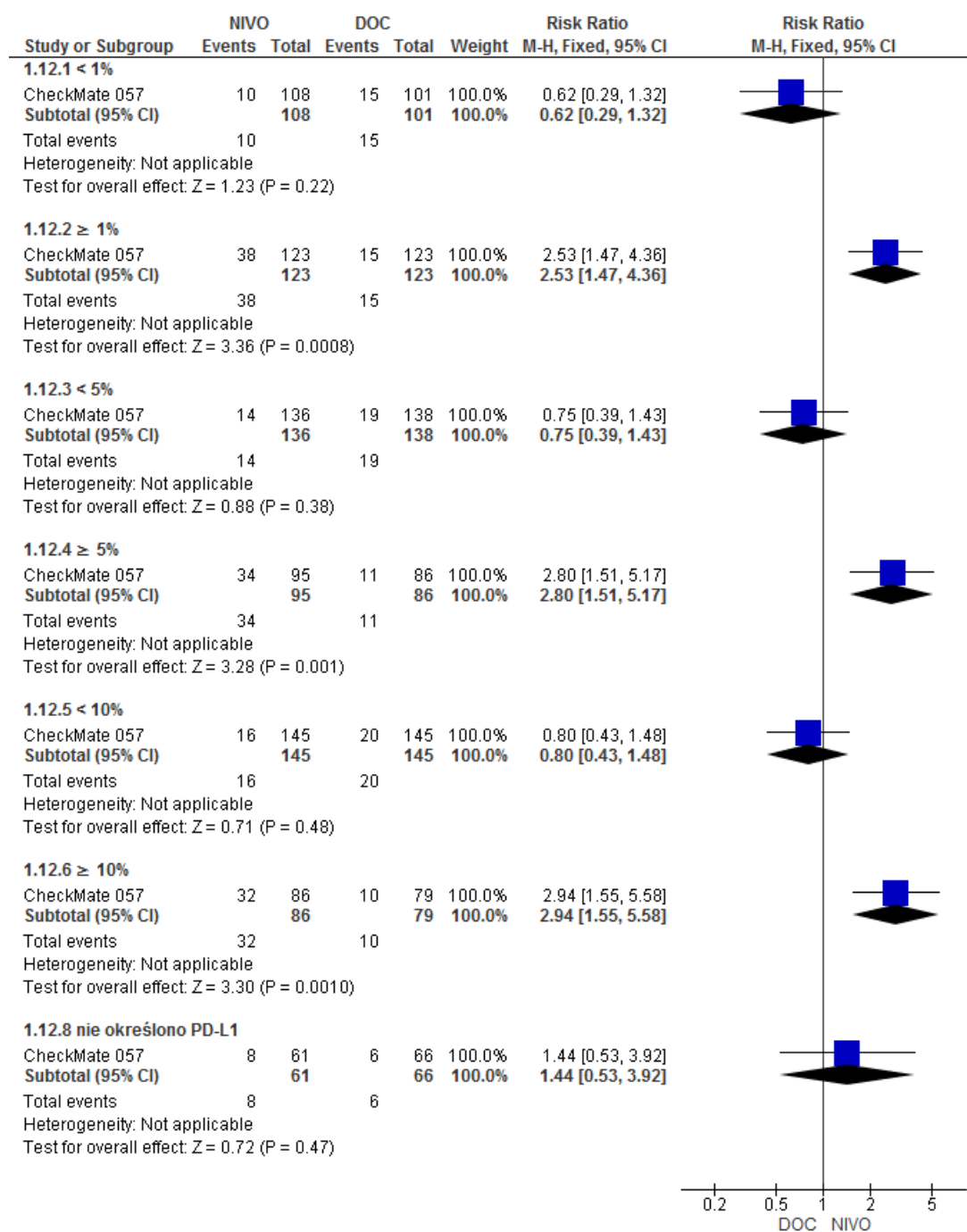
Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 ≥1%, ≥5% oraz ≥10% (odpowiednio: RR=2,53 [95% CI: 1,47; 4,36], p=0,0008, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], p=0,0002, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=6 [95% CI: 4; 12]; RR=2,80 [95% CI: 1,51; 5,17], p=0,001, RD=0,23 [95% CI: 0,11; 0,35], p=0,0002, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=5 [95% CI: 3; 10] oraz RR=2,94 [95% CI: 1,55; 5,58], p=0,001, RD=0,25 [95% CI: 0,12; 0,37], p=0,0001, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=5 [95% CI: 3; 9]), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w subpopulacjach chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie <1%, <5% oraz <10%. Im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

**Tab. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.**

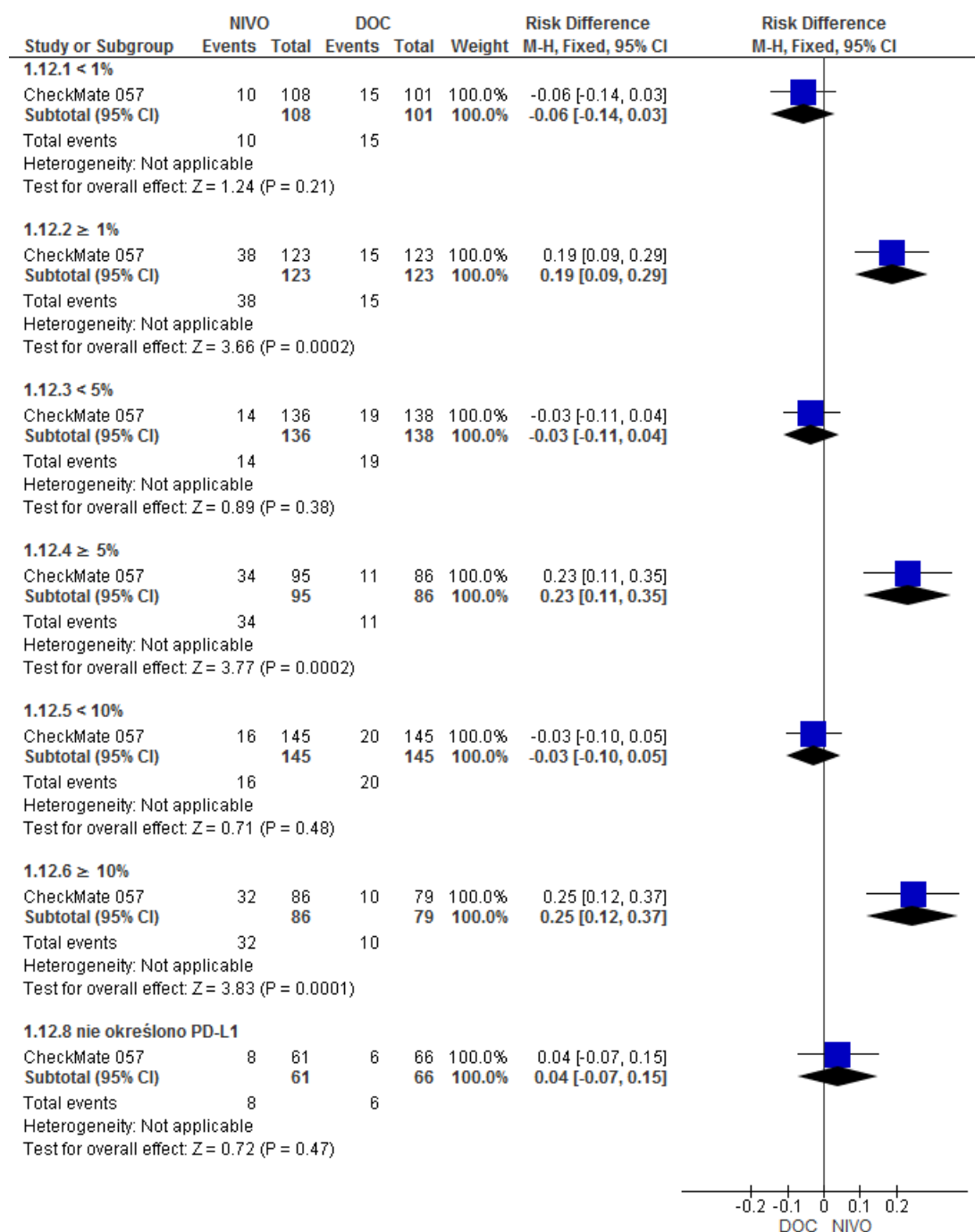
PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<1%	10/108 (9)	15/101 (15)	0,62 [0,29; 1,32]	ns	-0,06 [-0,14; 0,03]	ns	na
≥1%	38/123 (31)	15/123 (12)	2,53 [1,47; 4,36]	0,0008	0,19 [0,09; 0,29]	0,0002	6 [4; 12]
<5%	14/136 (10)	19/138 (14)	0,75 [0,39; 1,43]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na
≥5%	34/95 (36)	11/86 (13)	2,80 [1,51; 5,17]	0,001	0,23 [0,11; 0,35]	0,0002	5 [3; 10]
<10%	16/145 (11)	20/145 (14)	0,80 [0,43; 1,48]	ns	-0,03 [-0,10; 0,05]	ns	na
≥10%	32/86 (37)	10/79 (13)	2,94 [1,55; 5,58]	0,001	0,25 [0,12; 0,37]	0,0001	5 [3; 9]
na	8/61 (13)	6/66 (9)	1,44 [0,53; 3,92]	ns	0,04 [-0,07; 0,15]	ns	na

\* dane z ChPL.

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



**Ryc. 43. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RD).**

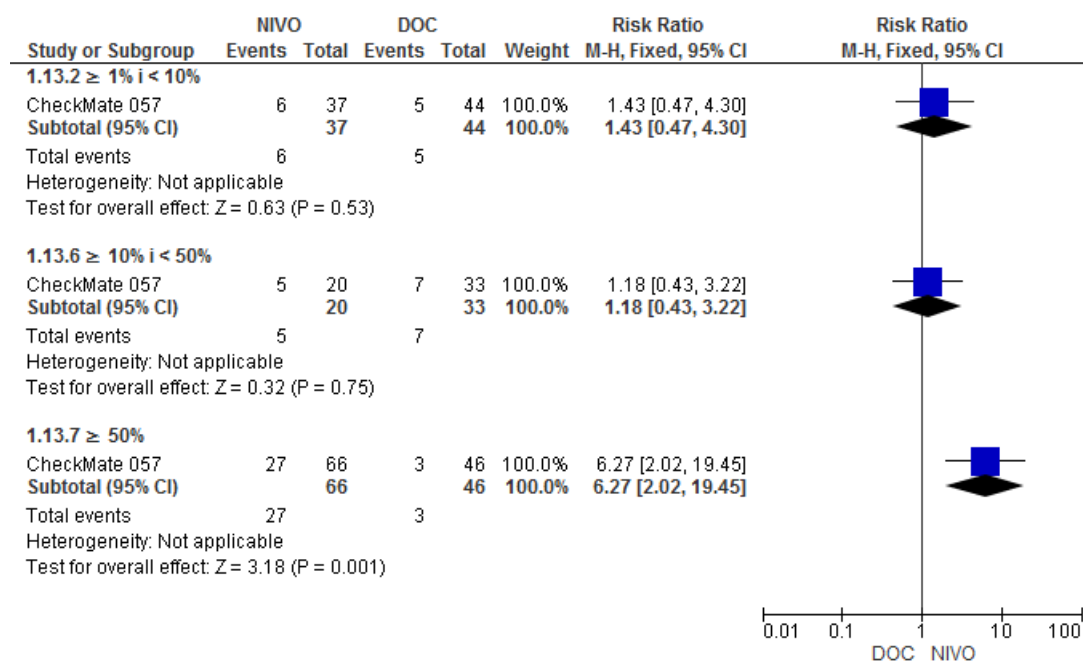


Odsetek odpowiedzi obiektywnych raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  (RR=6,27 [95% CI: 2,02; 19,45], p=0,001, RD=0,34 [95% CI: 0,21; 0,48], p<0,00001, NNT $\geq 13,2$  mies.=3 [95% CI: 3; 5]).

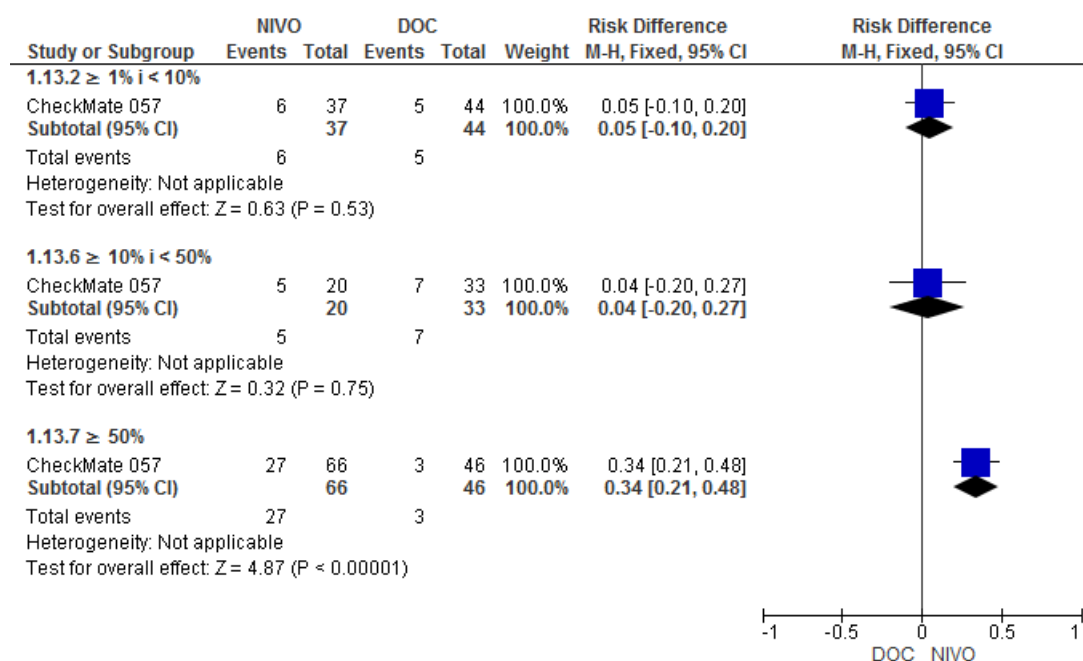
**Tab. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza *post hoc*).**

PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
≥1% i <10%	6/37 (16)	5/44 (11)	1,43 [0,47; 4,30]	ns	0,05 [-0,10; 0,20]	ns	na
≥10% i <50%	5/20 (25)	7/33 (21)	1,18 [0,43; 3,22]	ns	0,04 [-0,20; 0,27]	ns	na
≥50%	27/66 (41)	3/46 (7)	6,27 [2,02; 19,45]	0,001	0,34 [0,21; 0,48]	<0,00001	3 [3; 5]

**Ryc. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza *post hoc*) (RR).**



**Ryc. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza *post hoc*) (RD).**



Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie chorych z ekspresją PD-L1 <1% vs ≥1%, <5% vs ≥5% oraz <10% vs ≥10% o 2,3 mies. (18,3 mies. vs 16,0 mies.). Poziom ekspresji PD-L1 nie miał wpływu na medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie docetakselu, która wynosiła 5,6 mies. i była znacznie niższa w porównaniu do grupy niwolumabu.

**Tab. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.**

Ekspresja PD-L1	NIVO, mediana [95% CI], mies./n	DOC, mediana [95% CI], mies./n
<1%	18,3 (4,2-NE)/10	5,6 (4,2-9,9)/15
≥1%	16,0 (8,4-NE)/38	5,6 (3,0-5,7)/15
<5%	18,3 (5,5-NE)/14	5,6 (4,2-7,1)/19
≥5%	16,0 (8,4-NE)/34	5,6 (3,0-7,0)/11
<10%	18,3 (7,5-NE)/16	5,6 (4,2-7,1)/20
≥10%	16,0 (6,9-NE)/32	5,6 (1,6-6,2)/10
na	7,3 (2,2-NE)/8	6,6 (2,8-14,2)/6

### 5.5.2 Minimalny okres obserwacji – 24 mies.

W pełnej populacji po min. 24 miesiącach obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 25% (HR=0,75 [95% CI: 0,63; 0,91], p<0,05). Podobnie w podgrupach chorych z ekspresją PD-L1 ≥1%, ≥5% oraz ≥10% obserwowano istotnie statystycznie większą



redukcję ryzyka zgonu dla niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu (odpowiednio HR=0,62 [95% CI: 0,47; 0,83], HR=0,48 [95% CI: 0,34; 0,68] oraz HR=0,43 [95% CI: 0,30; 0,62]). U chorych z PD-L1 <1% nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa redukcja ryzyka zgonu w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

**Tab. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po 24 mies. obserwacji w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.**

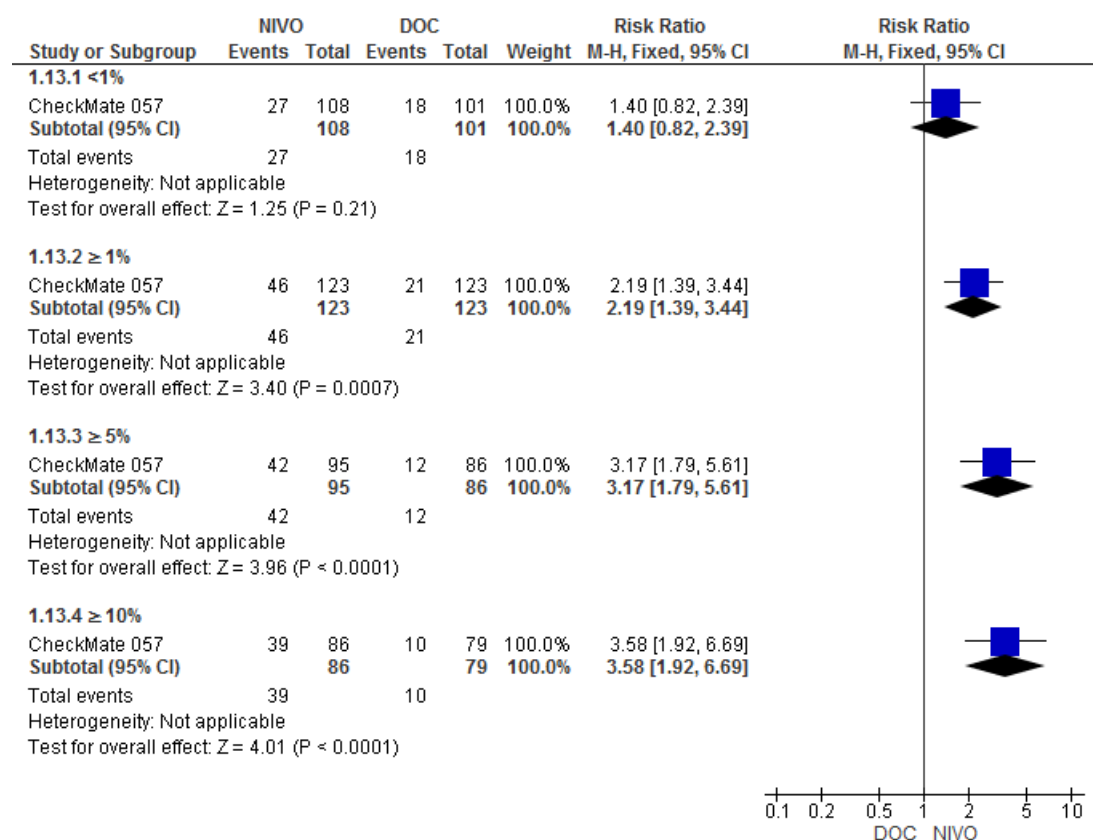
Ekspresja PD-L1	HR [95%CI]	p
<1%	0,91 [0,67; 1,22]	ns
≥1%	0,62 [0,47; 0,83]	<0,05
≥5%	0,48 [0,34; 0,68]	<0,05
≥10%	0,43 [0,30; 0,62]	<0,05

Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu u chorych z ekspresją PD-L1 ≥1%, ≥5% oraz ≥10% (odpowiednio: RR=2,19 [95% CI: 1,39; 3,44], p=0,0007, RD=0,20 [95% CI: 0,09; 0,31], p=0,0002, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=5 [95% CI: 4; 11]; RR=3,17 [95% CI: 1,79; 5,61], p<0,0001, RD=0,30 [95% CI: 0,18; 0,43], p<0,00001, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=4 [95% CI: 3; 6] oraz RR=3,58 [95% CI: 1,92; 6,69], p<0,0001, RD=0,33 [95% CI: 0,20; 0,46], p<0,00001, NNT<sub>≥13,2 mies.</sub>=4 [95% CI: 3; 6]), podczas gdy u chorych z PD-L1 <1% nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

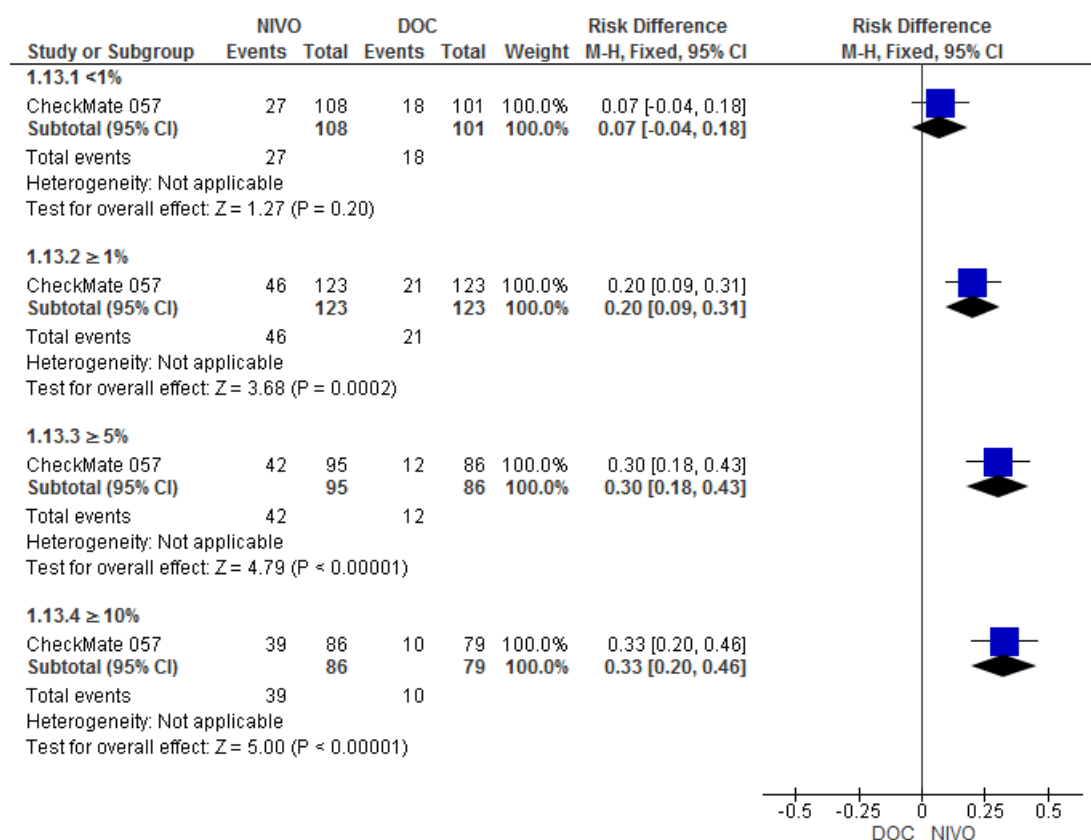
**Tab. 48. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.**

PD-L1	NIVO, n/N (%)	DOC, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<1%	27/108 (25)	18/101 (18)	1,40 [0,82; 2,39]	ns	0,07 [-0,04; 0,18]	ns	na
≥1%	46/123 (37)	21/123 (17)	2,19 [1,39; 3,44]	0,0007	0,20 [0,09; 0,31]	0,0002	5 [4; 11]
≥5%	42/95 (44)	12/86 (14)	3,17 [1,79; 5,61]	<0,0001	0,30 [0,18; 0,43]	<0,00001	4 [3; 6]
≥10%	39/86 (45)	10/79 (13)	3,58 [1,92; 6,69]	<0,0001	0,33 [0,20; 0,46]	<0,00001	4 [3; 6]

**Ryc. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RR).**



**Ryc. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. 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 niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii w porównaniu do docetakselu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego CheckMate 057.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>1</sup> 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 *European Medicines Agency* (EMA) lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).<sup>20,21</sup>

*U.S. Food and Drug Administration* (FDA) wydała dotychczas 3 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa niwolumabu – w październiku 2015 r., listopadzie 2015 r. oraz maju 2016 r. Wszystkie komunikaty dotyczyły sekcji *Ostrzeżenia i środki ostrożności* i informowały o możliwości wystąpienia zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek, wysypki, zapalenia mózgu i innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w wyniku stosowania niwolumabu, jak również reakcji na wlew oraz komplikacji allo-HSCT po stosowaniu niwolumabu.<sup>22</sup> Wszystkie wymienione ostrzeżenia znajdują się w ChPL niwolumabu.<sup>4</sup>

Informacje na temat nowych ostrzeżeń i środków ostrożności, jak również zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych niwolumabem w ramach badań klinicznych lub w rzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA,<sup>23</sup> jak i EMA (patrz ChPL<sup>4</sup>).

Informacje na temat bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.<sup>24</sup> Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do czerwca 2016 roku odnotowano ogółem 2 477 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej niwolumab oraz 1 860 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Opdivo®. Większość zdarzeń, podobnie jak w przypadku docetakselu, dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – patrz Tab. 49 poniżej. W przypadku niwolumabu częściej raportowane są nowotwory niezłośliwe,

złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, natomiast w przypadku docetakselu - zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia skóry i tkanek podskórnych.

**Tab. 49. Zgłoszenia dla niwolumabu i docetakselu w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków do czerwca 2016 r.**

Najczęściej raportowane DN	Niwolumab (Opdivo®)	Docetaksel
Liczba zgłoszeń	2 477 (1 860)	20 846
1	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
2	nowotwory niezłośliwe, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	zaburzenia krwi i układu limfatycznego
3	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
4	urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia skóry i tkanek podskórnych
5	zaburzenia układu pokarmowego	zaburzenia układu pokarmowego

Wśród zgłoszeń działań niepożądanych do FDA, publikowanych na stronie DrugLib, nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®). Wynika to z faktu, iż niwolumab został zarejestrowany przez FDA 22 grudnia 2014 roku, a najbardziej aktualne dane na stronie DrugLib obejmują okres od października 2011 r. do września 2012 r.<sup>25</sup>

W badaniu CheckMate 057 oceniano następujące punkty końcowe związane z bezpieczeństwem ocenianych terapii:

- zdarzenia niepożądane łącznie i 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie i 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 057 obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, tj. 287 chorych w grupie niwolumabu i 268 chorych w grupie docetakselu.

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

## **6.1 Minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.**

### **6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów**

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, nudności, biegunka, niedokrwistość, obrzęk obwodowy, ból mięśni, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, rumień, łysienie, łzawienie, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilów, gorączka neutropeniczna, ciężka gorączka neutropeniczna, leukopenia oraz zmniejszona liczba leukocytów występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu.

Ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, wysypka, świąd, ból kończyn, progresja nowotworu złośliwego, suchość skóry, niedoczynność tarczycy, podwyższony poziom ALAT oraz niepokój występowały istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zmniejszonego apetytu u chorych przyjmujących niwolumab w porównaniu do chorych leczonych docetakselem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zmęczenia, kaszlu, zaparć, duszności, astenii, bólu stawów, wymiotów, gorączki, bólu głowy, zawrotów głowy, bólu, zmniejszenia masy ciała, bezsenności, zapalenia płuc, infekcji górnych dróg oddechowych, wysięku opłucnowego, krwioplucia, niesercowego bólu w klatce piersiowej, bólu brzucha, produktywnego kaszlu, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej, hiperglikemii, bólu gardła i duszności wysiłkowej.

**Tab. 50. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u ≥ 5% pacjentów.**

Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
ZN łącznie	280 (98)	265 (99)	0,99 [0,96; 1,01]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
ciężkie ZN łącznie	21 (7)	53 (20)	0,37 [0,23; 0,60]	<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,07]	<0,0001	9 [6; 15]
ZN prow. do przerw. leczenia	14 (5)	40 (15)	0,33 [0,18; 0,59]	0,0002	-0,10 [-0,15; -0,05]	<0,0001	10 [7; 20]
zmęczenie	91 (32)	102 (38)	0,83 [0,66; 1,05]	ns	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	na
zmniejszony apetyt	83 (29)	58 (22)	1,34 [0,999; 1,79]	ns	0,07 [0,001; 0,14]	0,05	13 [6; 1262]
kaszel	76 (26)	62 (23)	1,14 [0,86; 1,53]	ns	0,03 [-0,04; 0,11]	ns	na
zaparcia	66 (23)	45 (17)	1,37 [0,97; 1,92]	ns	0,06 [-0,004; 0,13]	ns	na
duszność	65 (23)	63 (24)	0,96 [0,71; 1,31]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
nudności	63 (22)	80 (30)	0,74 [0,55; 0,98]	0,03	-0,08 [-0,15; -0,01]	0,03	13 [7; 161]
astenia	59 (21)	62 (23)	0,89 [0,65; 1,22]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
ból stawów	46 (16)	32 (12)	1,34 [0,88; 2,04]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
biegunka	45 (16)	73 (27)	0,58 [0,41; 0,80]	0,001	-0,12 [-0,18; -0,05]	0,0008	9 [6; 21]
ból mięśniowo-szkieletowy	39 (14)	12 (4)	3,03 [1,62; 5,67]	0,0005	0,09 [0,04; 0,14]	0,0001	10 [7; 22]
ból pleców	36 (13)	17 (6)	1,98 [1,14; 3,44]	0,02	0,06 [0,01; 0,11]	0,01	16 [9; 72]
wysypka	36 (13)	13 (5)	2,59 [1,40; 4,77]	0,002	0,08 [0,03; 0,12]	0,001	12 [8; 32]
wymioty	36 (13)	30 (11)	1,12 [0,71; 1,77]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
gorączka	35 (12)	42 (16)	0,78 [0,51; 1,18]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na
niedokrwistość	34 (12)	68 (25)	0,47 [0,32; 0,68]	<0,0001	-0,14 [-0,20; -0,07]	<0,0001	8 [6; 15]
świąd	33 (11)	5 (2)	6,16 [2,44; 15,55]	0,0001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
obrzęk obwodowy	31 (11)	45 (17)	0,64 [0,42; 0,99]	0,04	-0,06 [-0,12; -0,00]	0,04	17 [9; 398]
ból głowy	29 (10)	32 (12)	0,85 [0,53; 1,36]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na

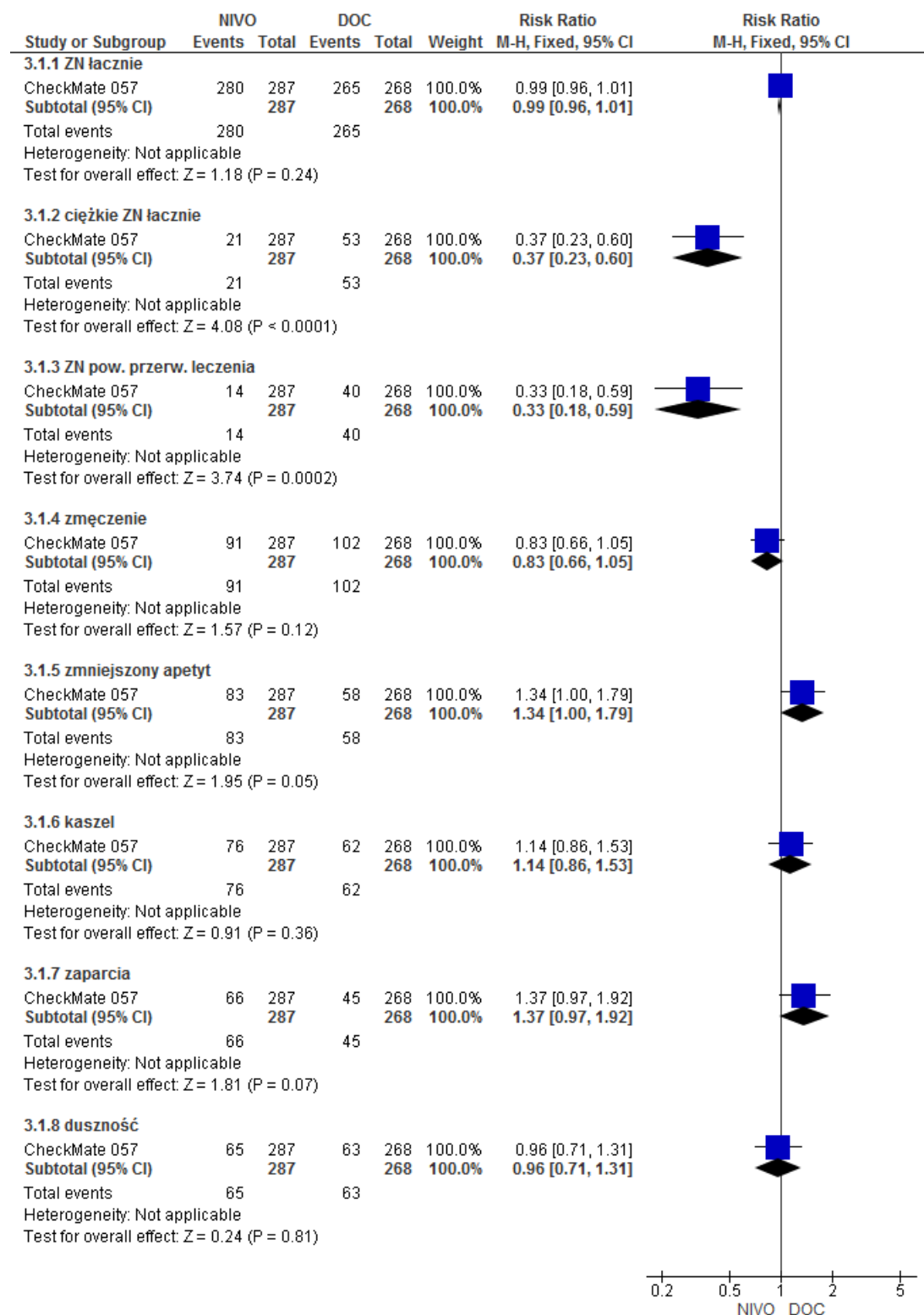
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
ból kończyn	27 (9)	2 (1)	12,61 [3,03; 52,50]	0,0005	0,09 [0,05; 0,12]	<0,00001	11 [8; 19]
progresja nowotworu złośliwego	25 (9)	8 (3)	2,92 [1,34; 6,36]	0,007	0,06 [0,02; 0,10]	0,004	17 [10; 53]
zawroty głowy	25 (9)	24 (9)	0,97 [0,57; 1,66]	ns	-0,002 [-0,05; 0,04]	ns	na
ból	23 (8)	21 (8)	1,02 [0,58; 1,80]	ns	0,002 [-0,04; 0,05]	ns	na
zmniejszenie masy ciała	22 (8)	16 (6)	1,28 [0,69; 2,39]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
suchość skóry	20 (7)	8 (3)	2,33 [1,05; 5,21]	0,04	0,04 [0,004; 0,08]	0,03	25 [13; 248]
bezsenna	20 (7)	22 (8)	0,85 [0,47; 1,52]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
niedoczynność tarczycy	19 (7)	0 (0)	36,43 [2,21; 600,35]	0,01	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	15 [10; 27]
ból mięśni	18 (6)	35 (13)	0,48 [0,28; 0,83]	0,008	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,007	15 [9; 54]
zapalenie płuc	17 (6)	23 (9)	0,69 [0,38; 1,26]	ns	-0,03 [-0,07; 0,02]	ns	na
infekcje górnych dróg oddechowych	17 (6)	12 (4)	1,32 [0,64; 2,72]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
wysięk opłucnowy	16 (6)	7 (3)	2,13 [0,89; 5,11]	ns	0,03 [-0,003; 0,06]	ns	na
krwioplucie	16 (6)	16 (6)	0,93 [0,48; 1,83]	ns	-0,004 [-0,04; 0,03]	ns	na
niesercowy ból w klatce piersiowej	16 (6)	15 (6)	1,00 [0,50; 1,97]	ns	-0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
podwyższony poziom ALAT	16 (6)	5 (2)	2,99 [1,11; 8,04]	0,03	0,04 [0,01; 0,07]	0,02	26 [14; 166]
niepokój	16 (6)	5 (2)	2,99 [1,11; 8,04]	0,03	0,04 [0,01; 0,07]	0,02	26 [14; 166]
ból brzucha	15 (5)	17 (6)	0,82 [0,42; 1,62]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
produktywny kaszel	15 (5)	10 (4)	1,40 [0,64; 3,06]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
mięś.-szkieł. ból w klatce piersiowej	15 (5)	12 (4)	1,17 [0,56; 2,45]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
hiperglikemia	13 (5)	15 (6)	0,81 [0,39; 1,67]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	ns
parestezje	12 (4)	23 (9)	0,49 [0,25; 0,96]	0,04	-0,04 [-0,08; -0,00]	0,03	23 [12; 308]
ból gardła	11 (4)	15 (6)	0,68 [0,32; 1,46]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na



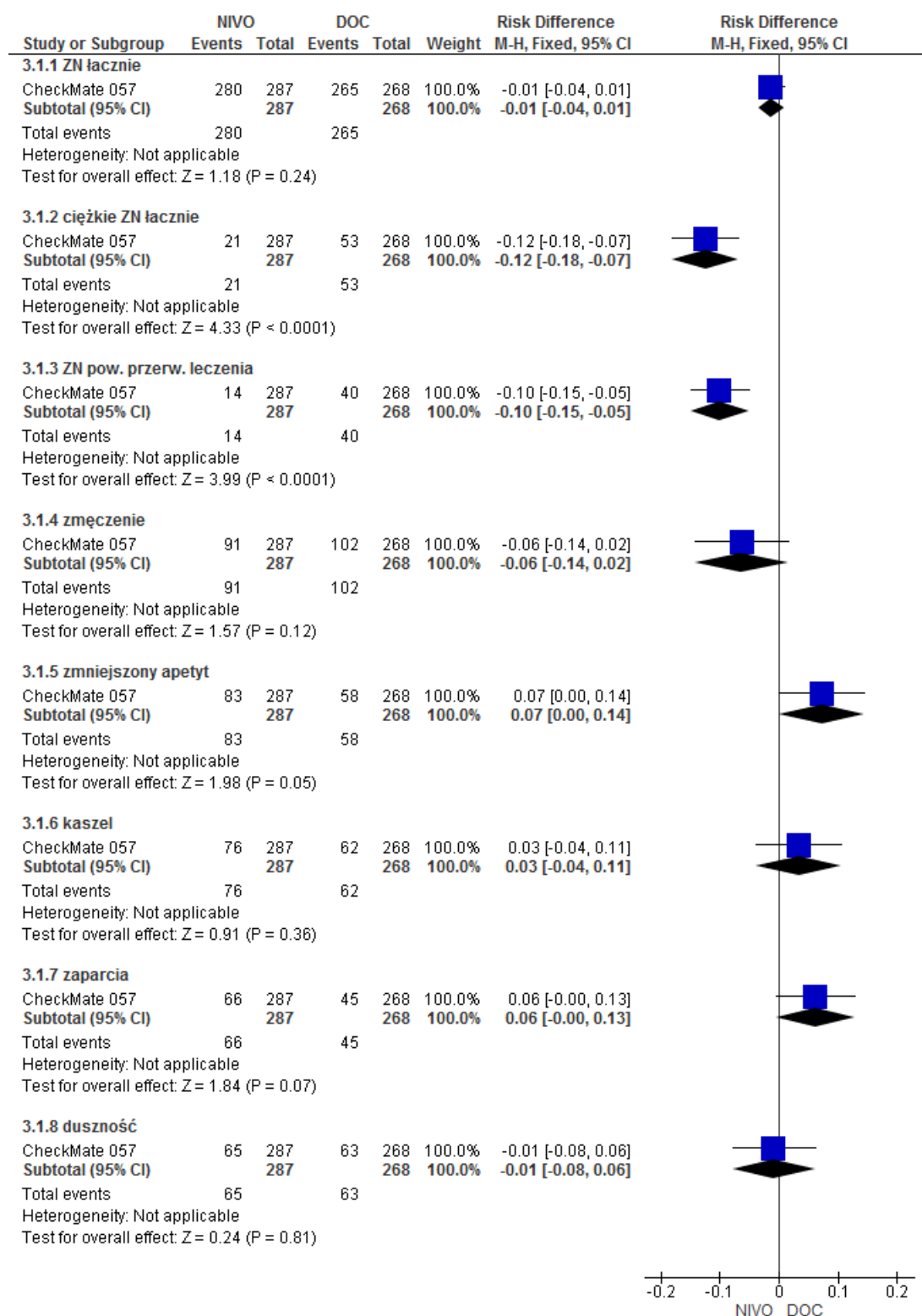
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
neuropatia obwodowa	9 (3)	25 (9)	0,34 [0,16; 0,71]	0,004	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,003	17 [10; 47]
duszność wysiłkowa	8 (3)	16 (6)	0,47 [0,20; 1,07]	ns	-0,03 [-0,07; 0,002]	ns	na
zaburzenia smaku	7 (2)	27 (10)	0,24 [0,11; 0,55]	0,0006	-0,08 [-0,12; -0,04]	0,0002	14 [9; 28]
zapalenie jamy ustnej	6 (2)	24 (9)	0,23 [0,10; 0,56]	0,001	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0004	15 [10; 33]
zapalenie błon śluzowych	6 (2)	21 (8)	0,27 [0,11; 0,65]	0,004	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,002	18 [11; 48]
rumień	6 (2)	18 (7)	0,31 [0,13; 0,77]	0,01	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,008	22 [13; 84]
łyśnienie	4 (1)	70 (26)	0,05 [0,02; 0,14]	<0,00001	-0,25 [-0,30; -0,19]	<0,00001	5 [4; 6]
łzawienie	3 (1)	22 (8)	0,13 [0,04; 0,42]	0,0007	-0,07 [-0,11; -0,04]	<0,0001	14 [10; 28]
neutropenia	2 (1)	87 (32)	0,02 [0,01; 0,09]	<0,00001	-0,32 [-0,37; -0,26]	<0,00001	4 [3; 4]
zmniejszona liczba neutrofilii	1 (<1)	19 (7)	0,05 [0,01; 0,36]	0,003	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001	15 [11; 28]
gorączka neutropeniczna	0 (0)	30 (11)	0,02 [0,00; 0,25]	0,003	-0,11 [-0,15; -0,07]	<0,00001	9 [7; 14]
ciężka gorączka neutropeniczna	0 (0)	22 (8)	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	13 [9; 21]
leukopenia	0 (0)	29 (11)	0,02 [0,00; 0,26]	0,004	-0,11 [-0,15; -0,07]	<0,00001	10 [7; 15]
zmniejszona liczba leukocytów	0 (0)	22 (8)	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	13 [9; 21]

NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie; NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie; ZN – zdarzenia niepożądane.

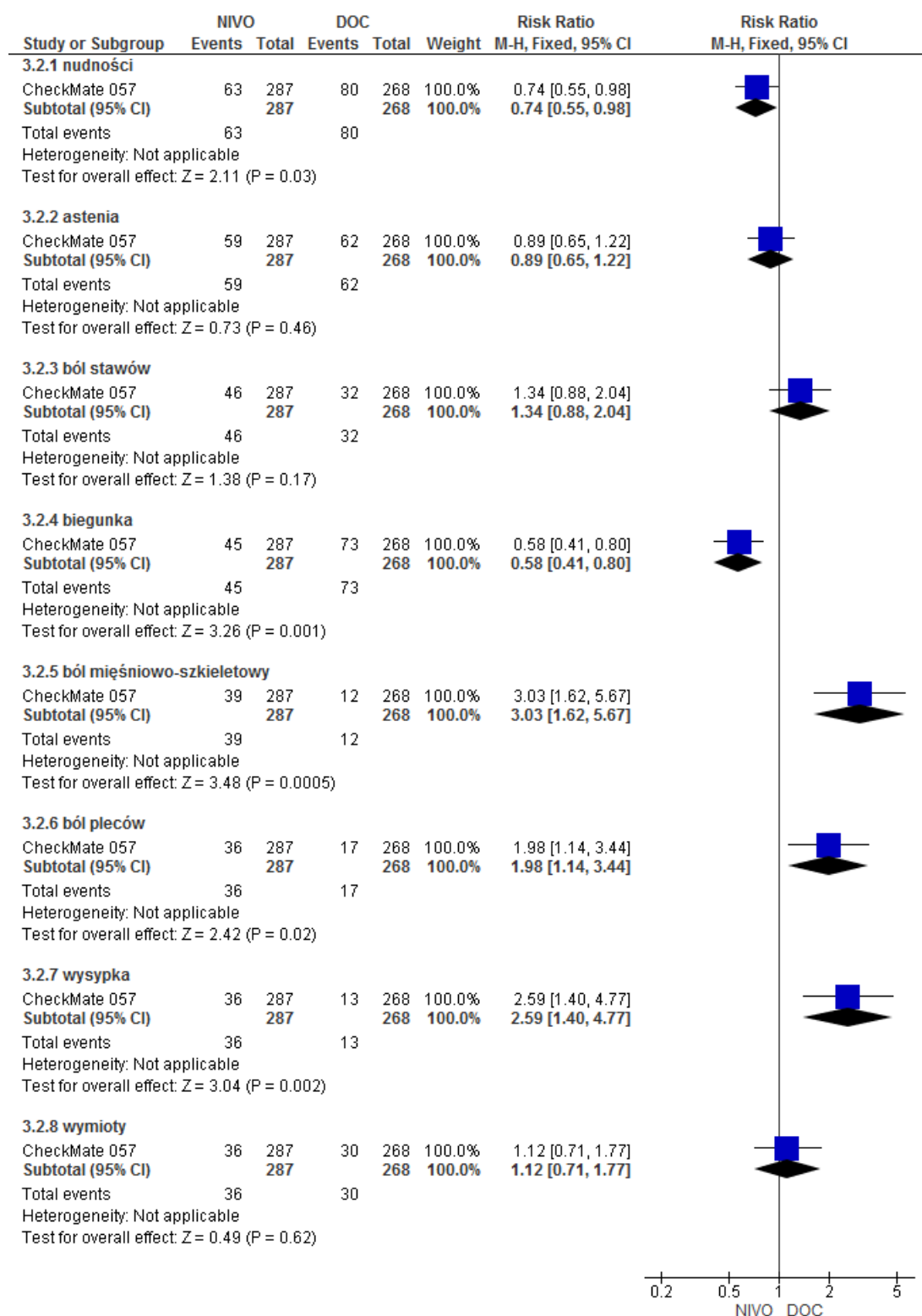
**Ryc. 48 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RR).**



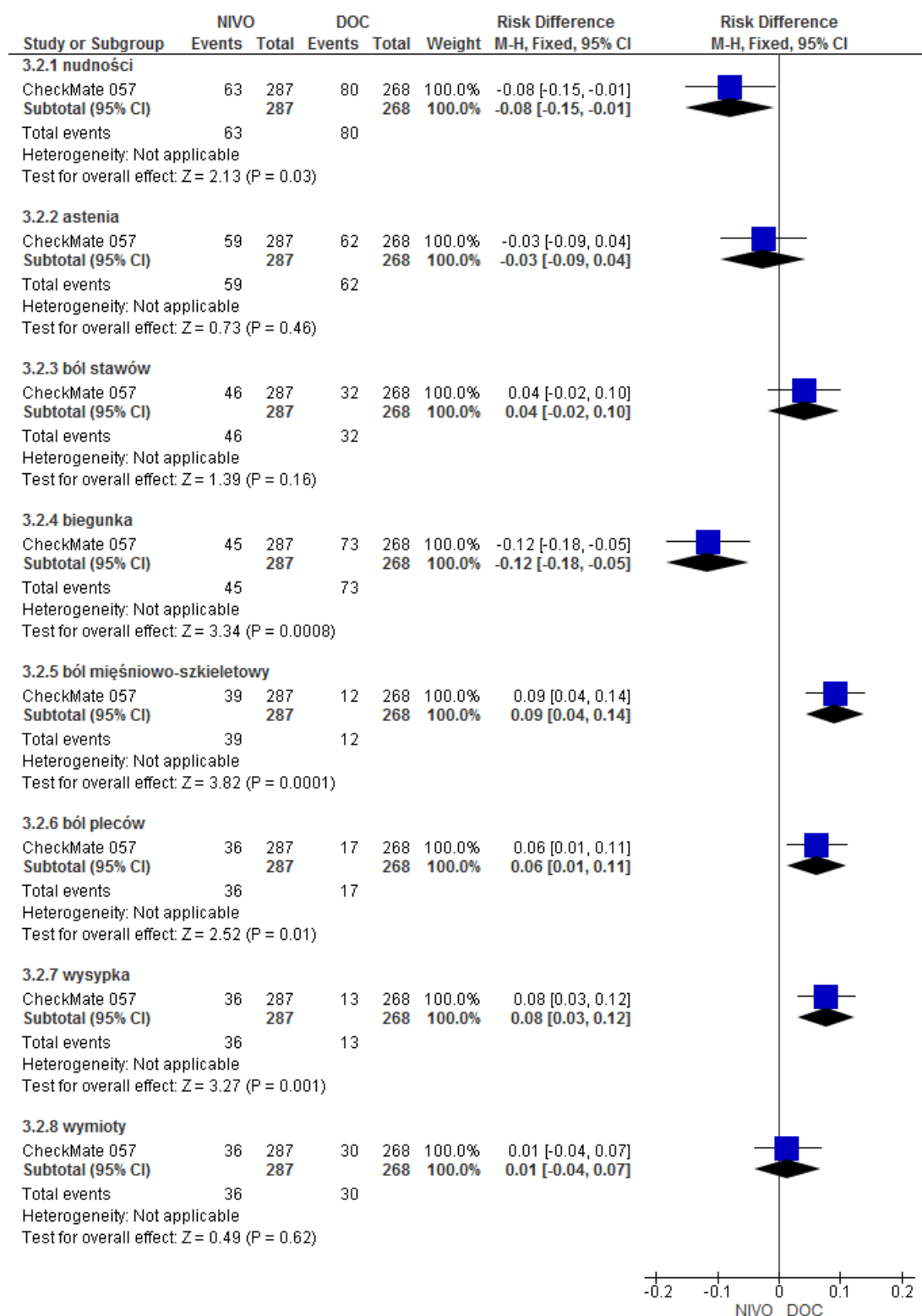
**Ryc. 49 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RD).**



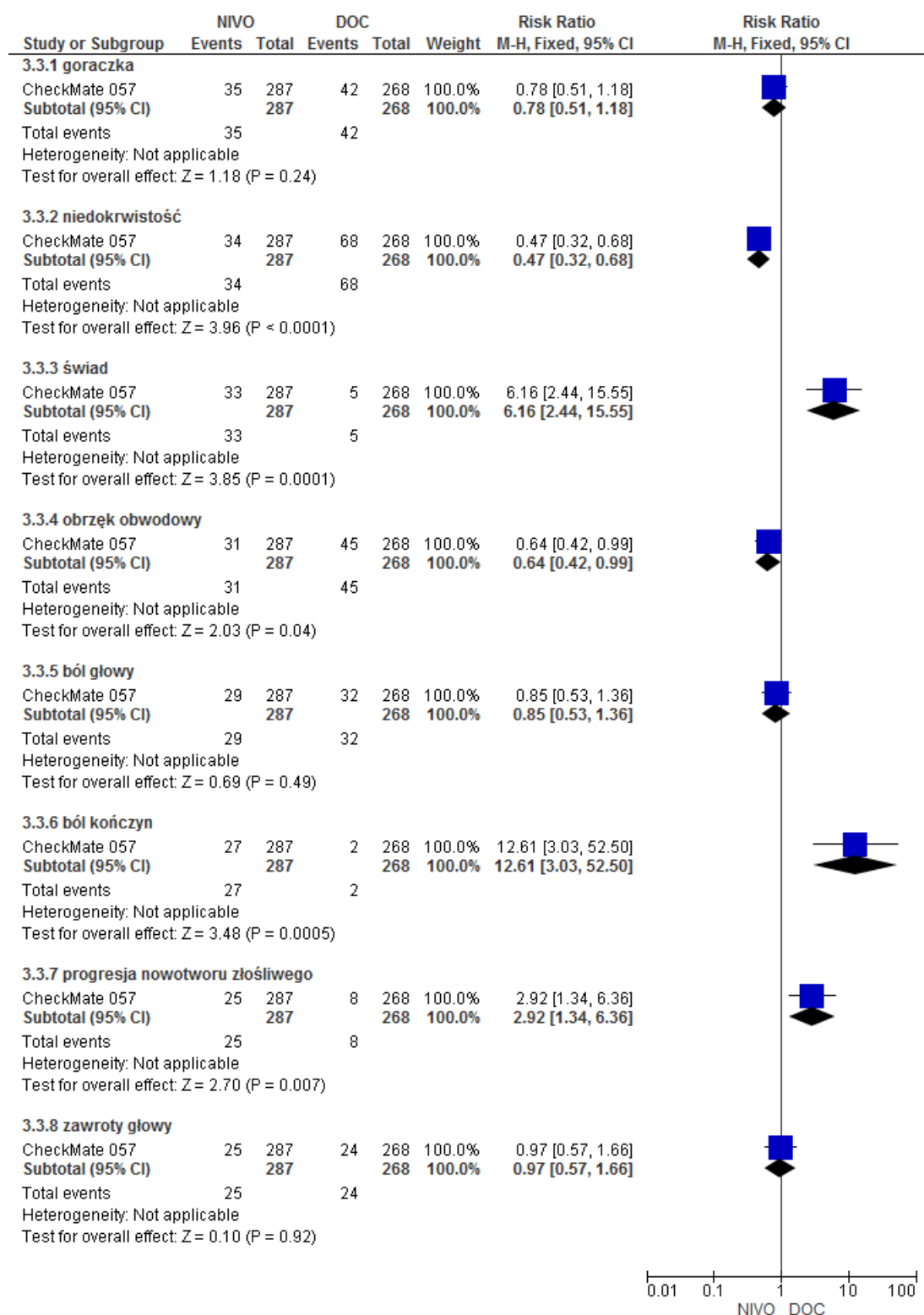
**Ryc. 50 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 2 (RR).**



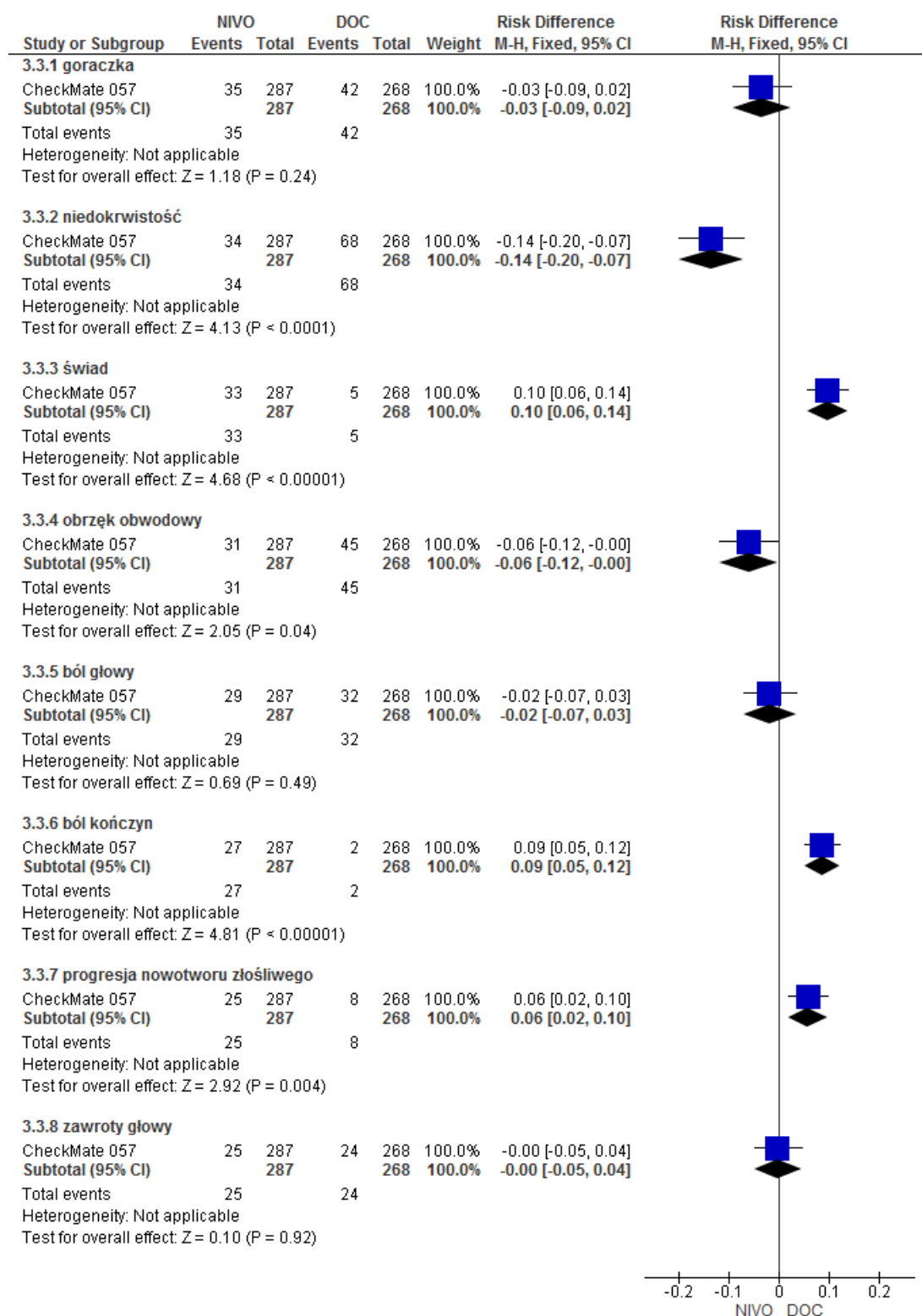
**Ryc. 51 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 2 (RD).**



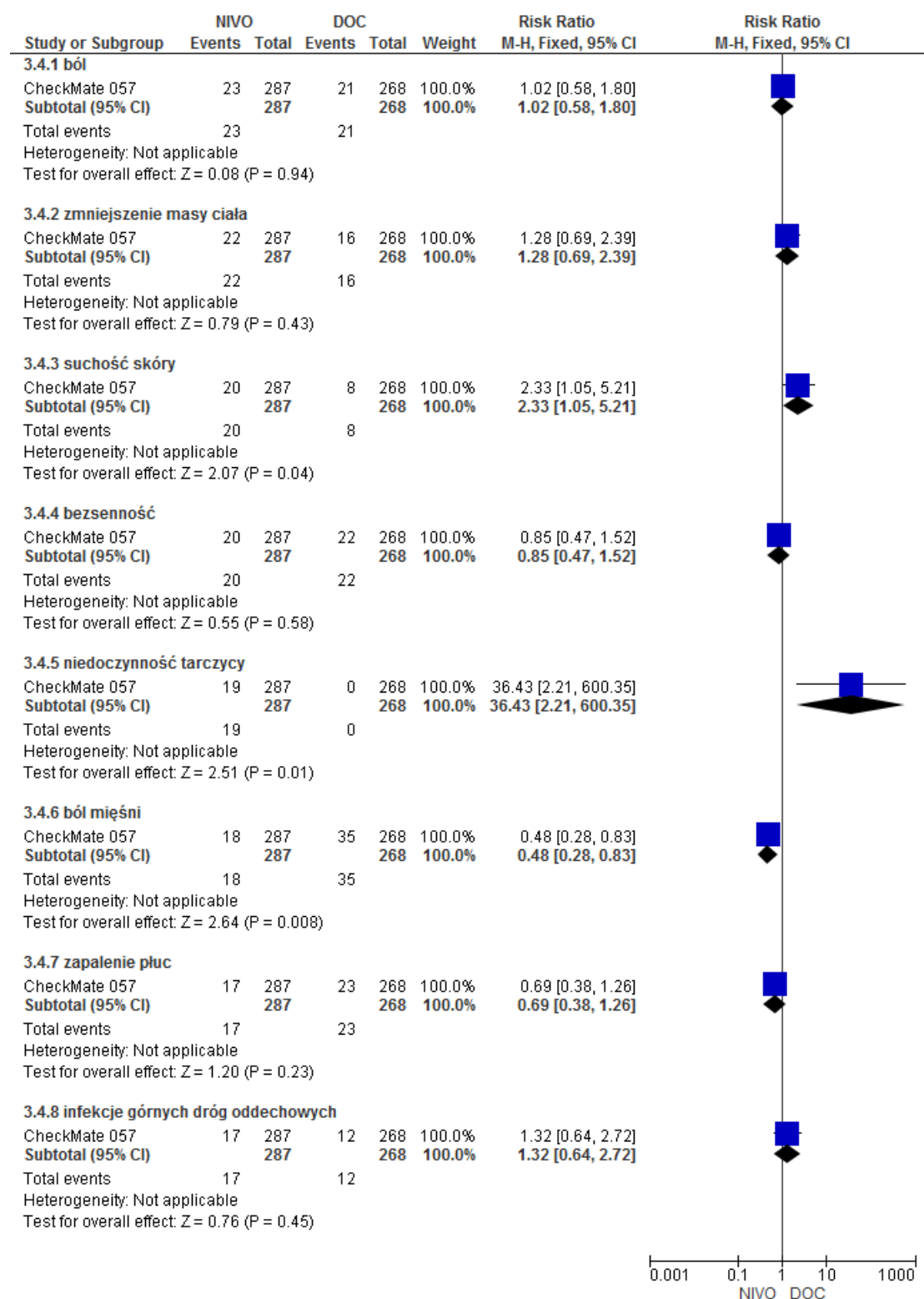
**Ryc. 52 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 3 (RR).**



**Ryc. 53 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 3 (RD).**

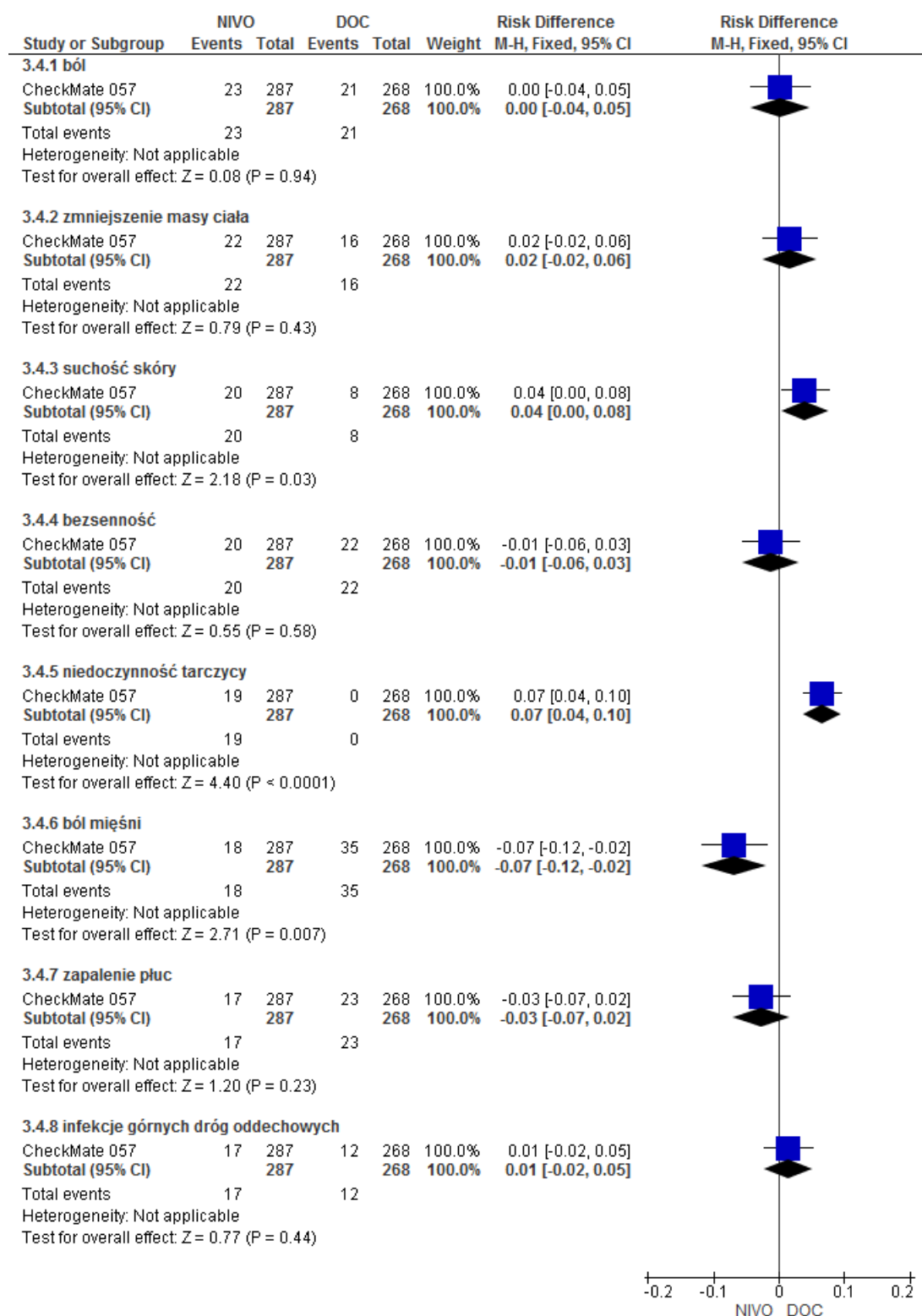


**Ryc. 54 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 4 (RR).**

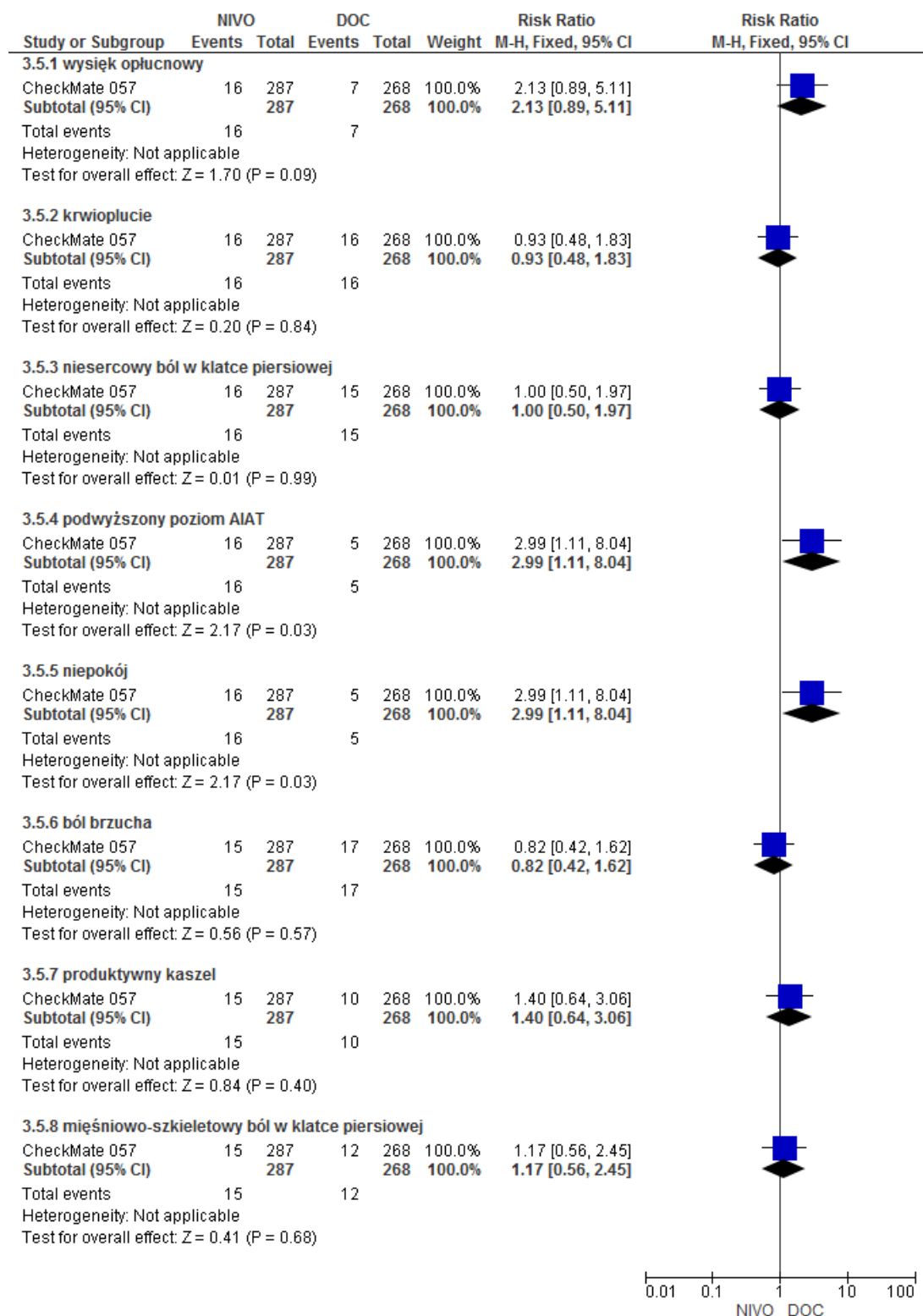




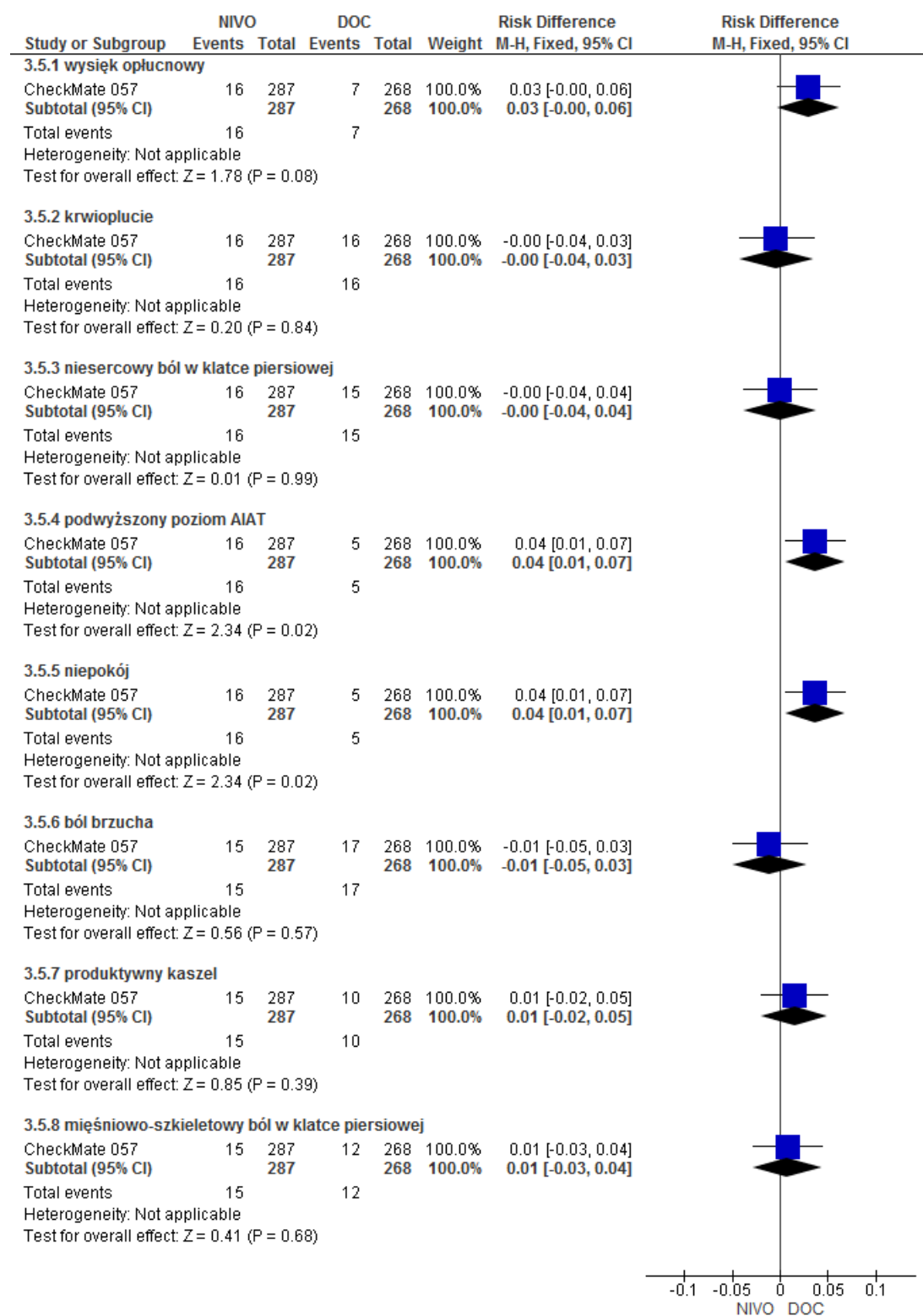
**Ryc. 55 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 4 (RD).**



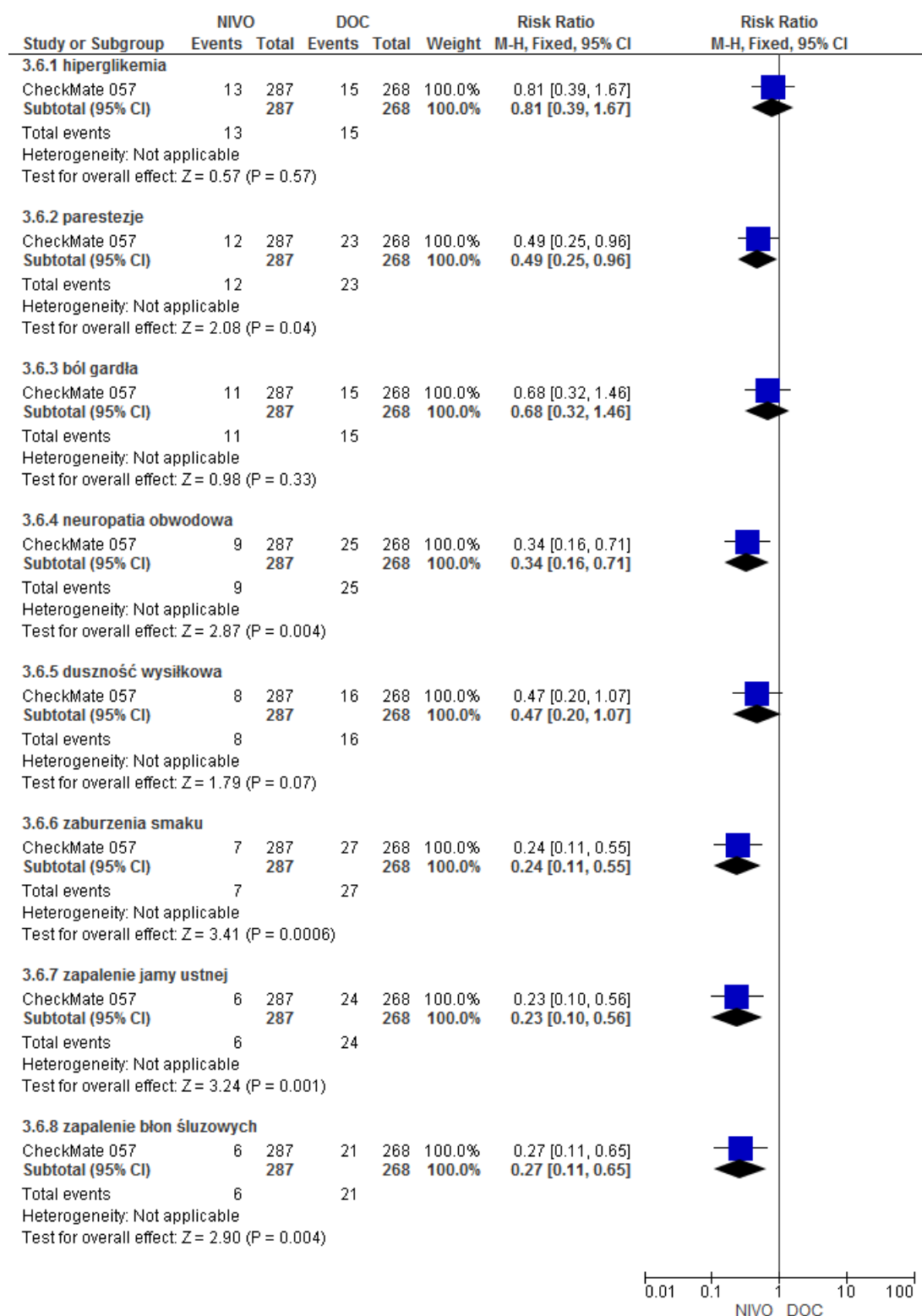
**Ryc. 56 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 5 (RR).**



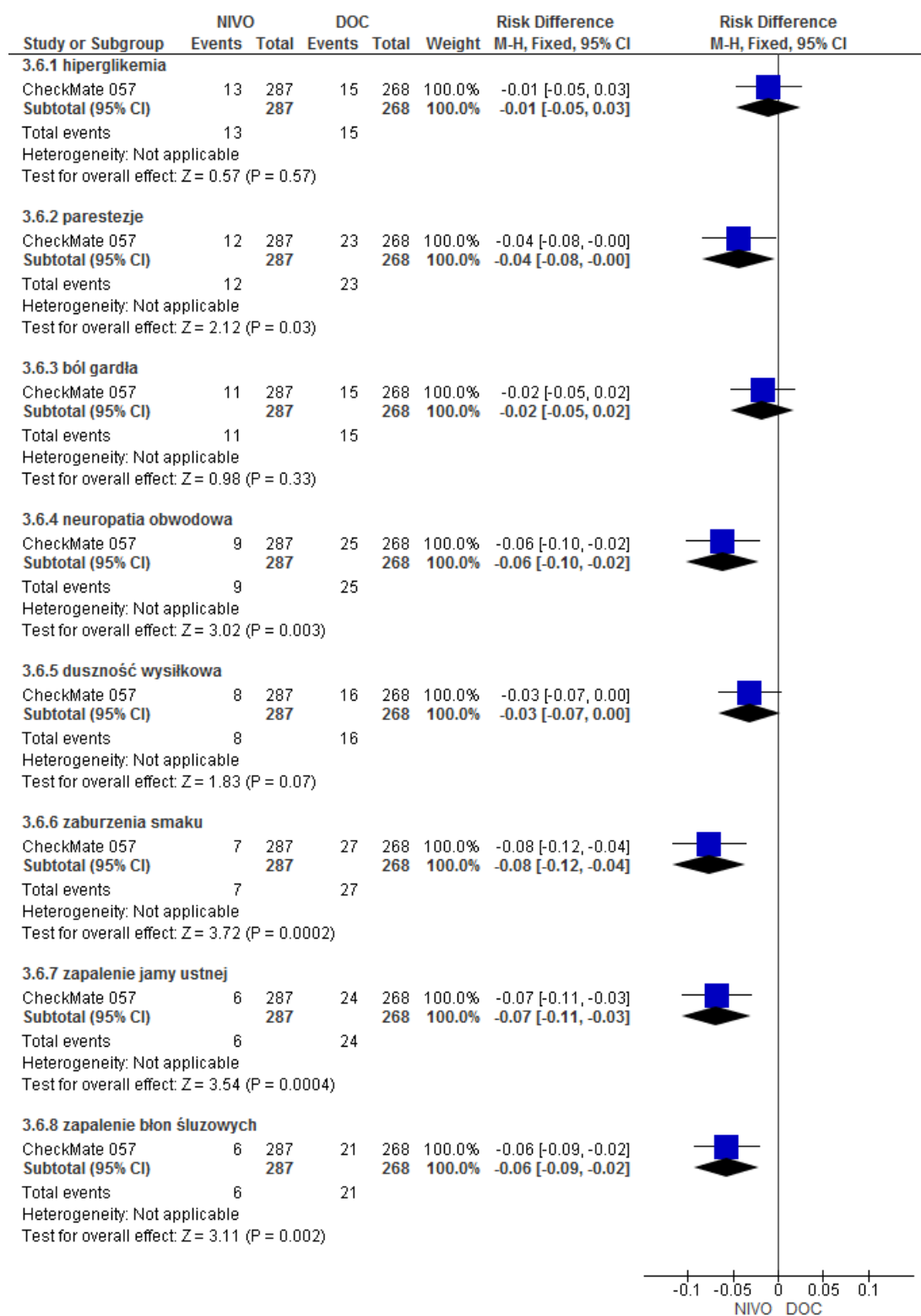
**Ryc. 57 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 5 (RD).**



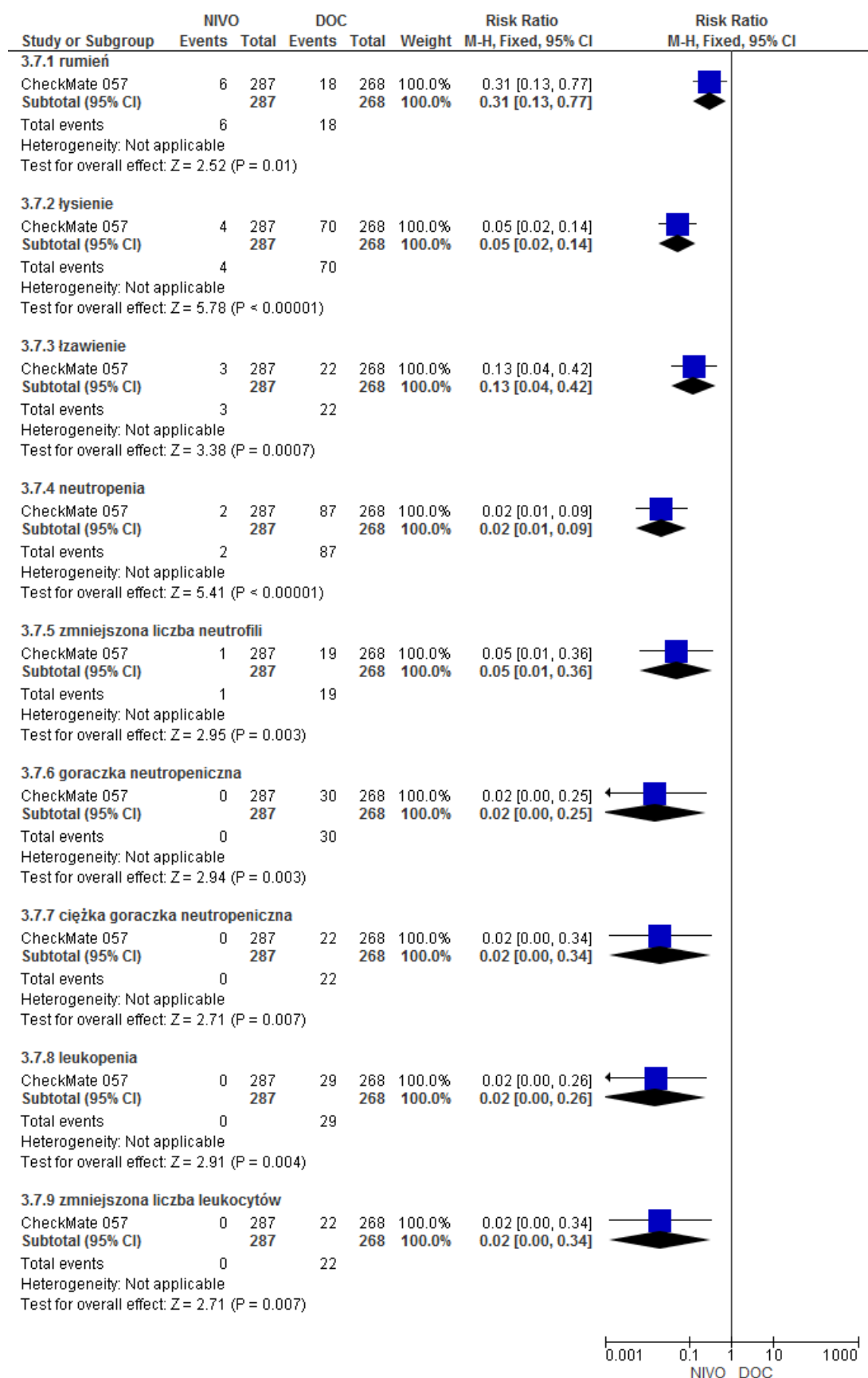
**Ryc. 58 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 6 (RR).**



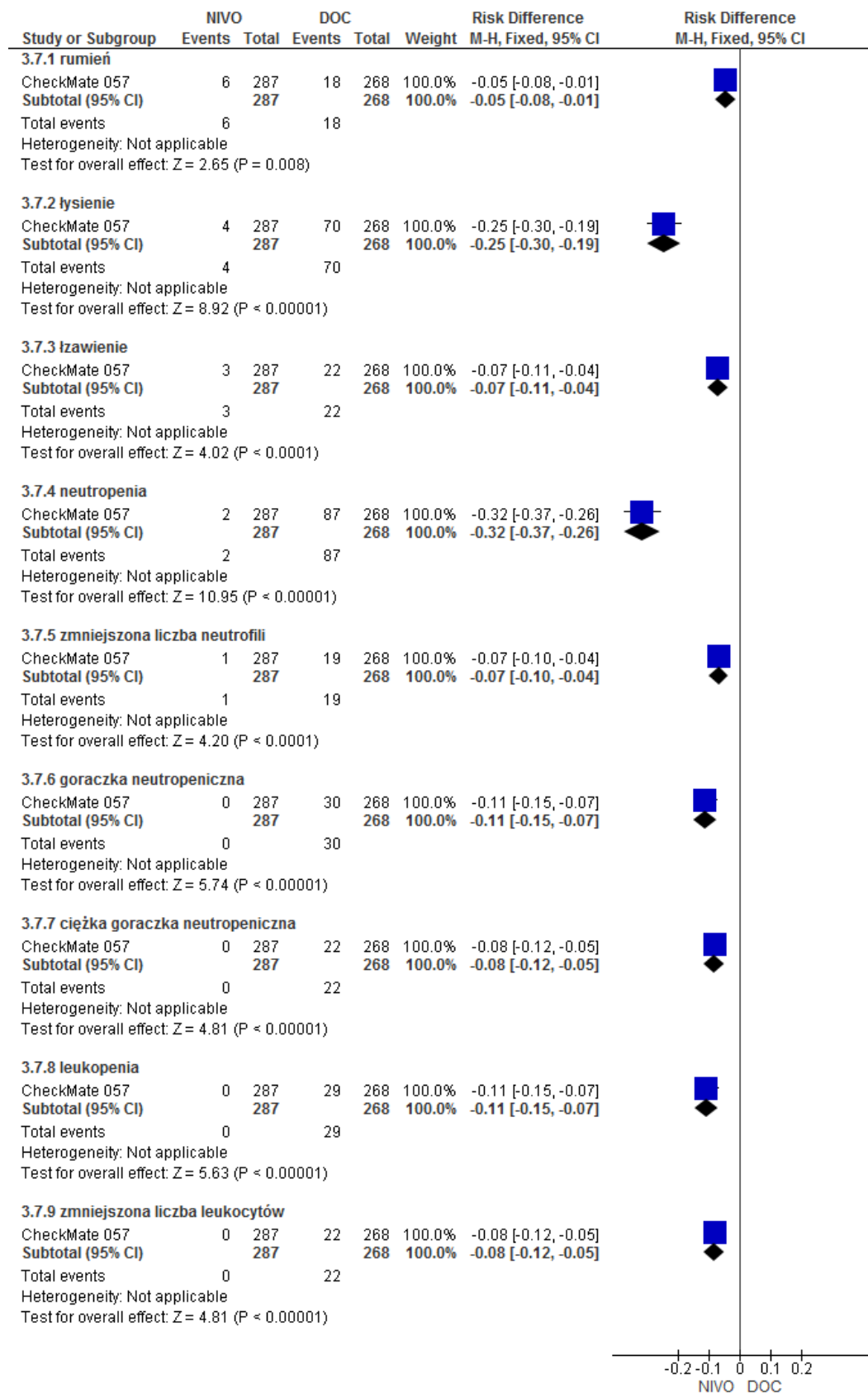
**Ryc. 59 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 6 (RD).**



**Ryc. 60 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 7 (RR).**



**Ryc. 61 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 7 (RD).**



### **6.1.2 Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów**

Zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilów, gorączka neutropeniczna, ciężka gorączka neutropeniczna oraz leukopenia 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu.

Progresja nowotworu złośliwego 3-4 stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zmęczenia, duszności oraz zapalenia płuc 3-4 stopnia.

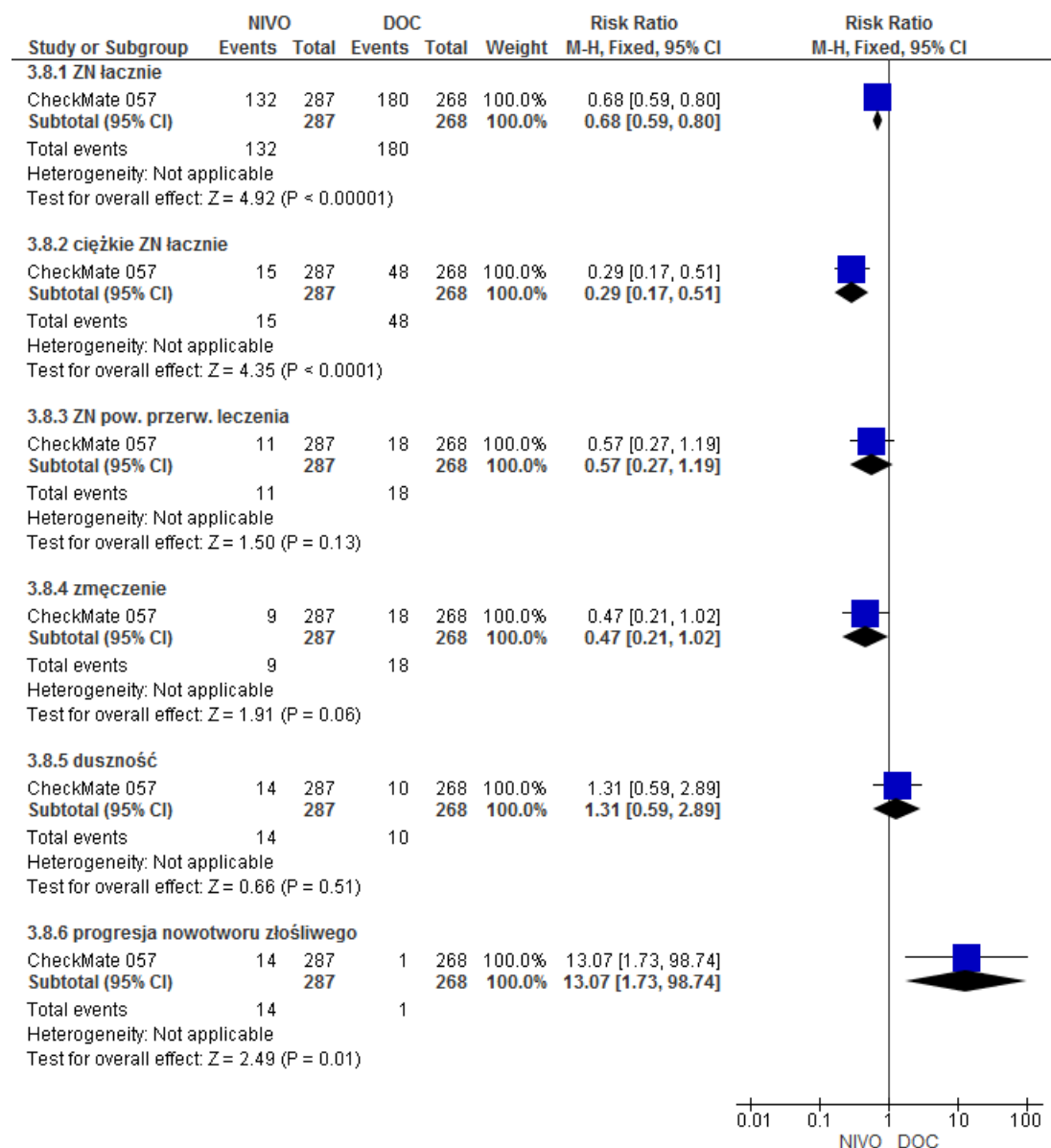


**Tab. 51. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u ≥ 5% pacjentów.**

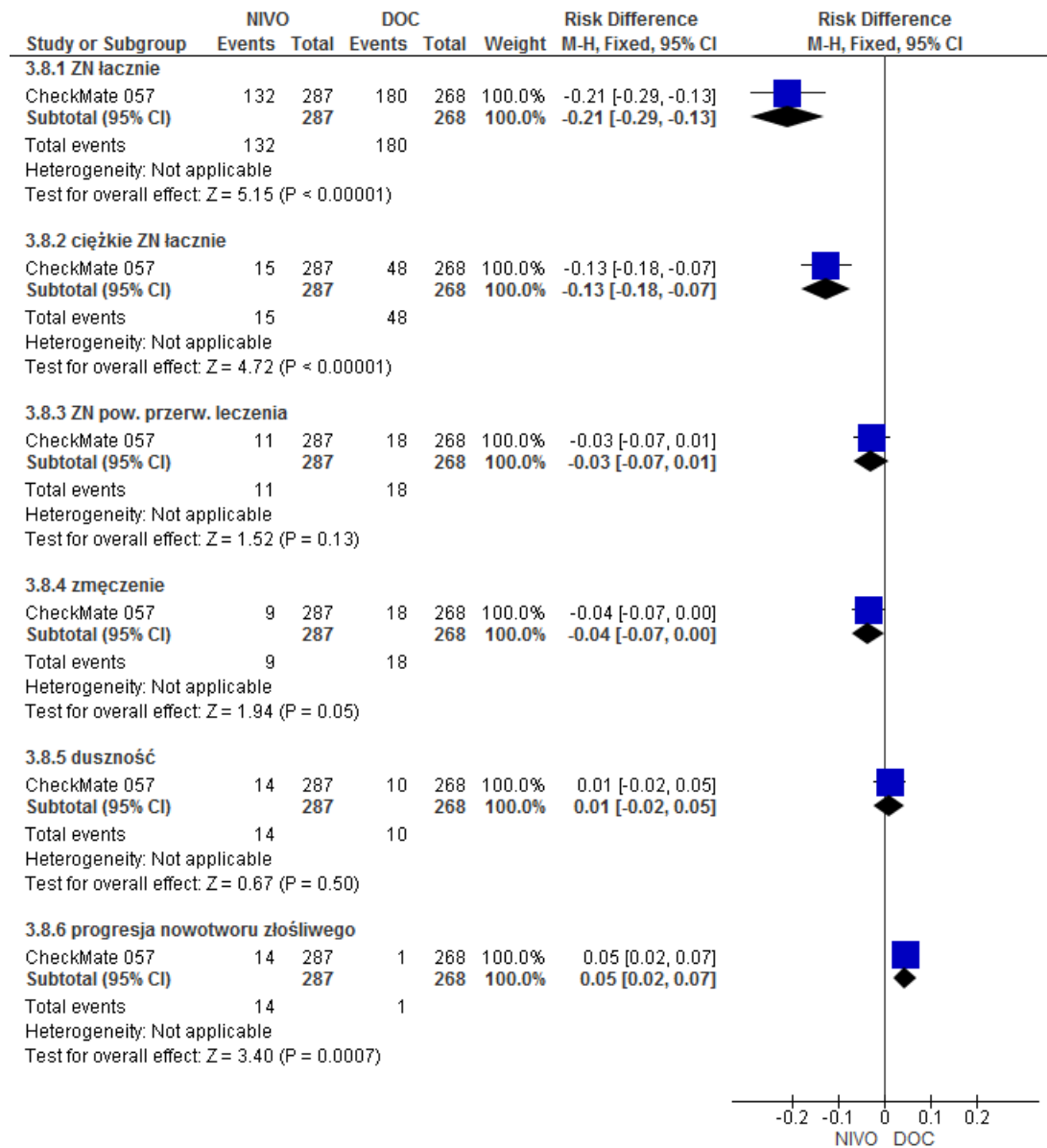
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
ZN łącznie	132 (46)	180 (67)	0,68 [0,59; 0,80]	<0,00001	-0,21 [-0,29; -0,13]	<0,00001	5 [4; 8]
ciężkie ZN łącznie	15 (5)	48 (18)	0,29 [0,17; 0,51]	<0,0001	-0,13 [-0,18; -0,07]	<0,00001	8 [6; 14]
ZN pow. przerw. leczenia	11 (4)	18 (7)	0,57 [0,27; 1,19]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
zmęczenie	9 (3)	18 (7)	0,47 [0,21; 1,02]	ns	-0,04 [-0,07; 0,00]	ns	na
duszność	14 (5)	10 (4)	1,31 [0,59; 2,89]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
progresja nowotworu złośliwego	14 (5)	1 (<1)	13,07 [1,73; 98,74]	0,01	0,05 [0,02; 0,07]	0,0007	22 [14; 52]
zapalenie płuc	10 (3)	14 (5)	0,67 [0,30; 1,48]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
neutropenia	1 (<1)	75 (28)	0,01 [0,00; 0,09]	<0,0001	-0,28 [-0,33; -0,22]	<0,00001	4 [4; 5]
zmniejszona liczba neutrofilii	1 (<1)	16 (6)	0,06 [0,01; 0,44]	0,006	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0002	18 [12; 37]
gorączka neutropeniczna	0 (0)	29 (11)	0,02 [0,00; 0,26]	0,004	-0,11 [-0,15; -0,07]	<0,00001	10 [7; 15]
ciężka gorączka neutropeniczna	0 (0)	22 (8)	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	13 [9; 21]
leukopenia	0 (0)	23 (9)	0,02 [0,00; 0,33]	0,006	-0,09 [-0,12; -0,05]	<0,00001	12 [9; 20]

NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie; NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie; ZN – zdarzenia niepożądane.

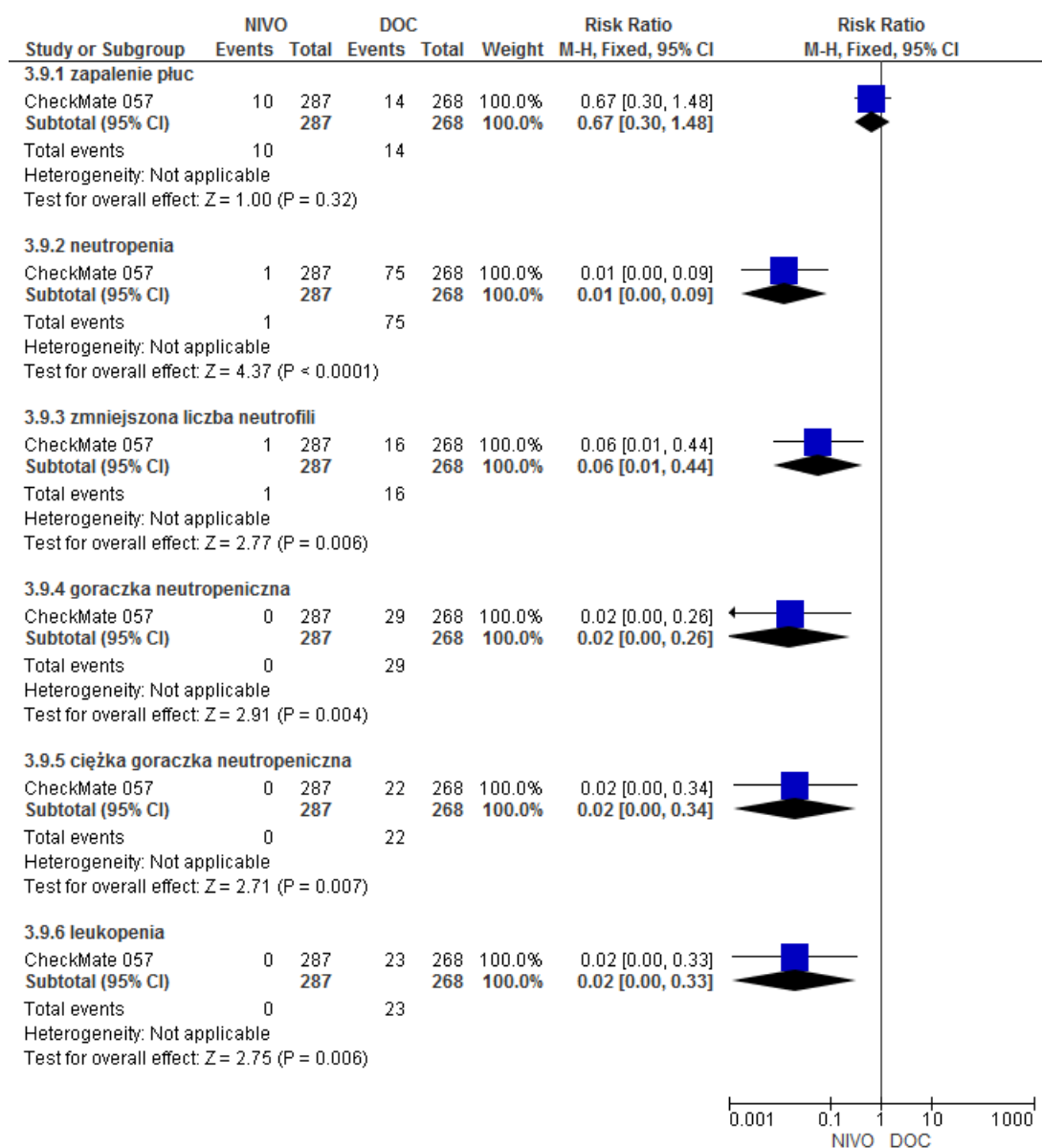
**Ryc. 62 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RR).**



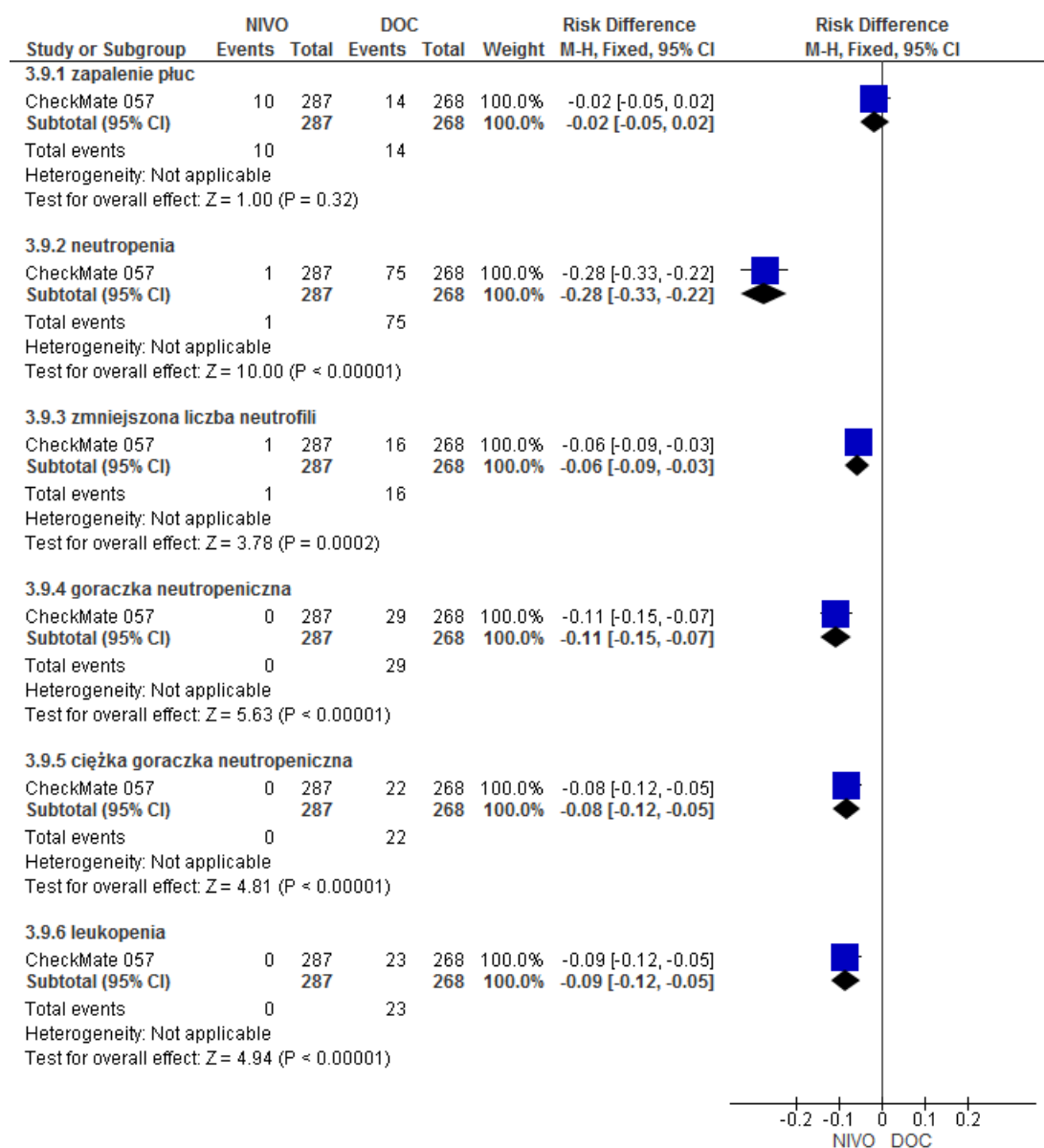
**Ryc. 63 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RD).**



**Ryc. 64 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 2 (RR).**



**Ryc. 65 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u ≥ 5% pacjentów, cz. 2 (RD).**



### 6.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występujące u ≥ 5% pacjentów

Zdarzenia niepożądane łącznie, zmęczenie, nudności, astenia, biegunka, obrzęk obwodowy, ból mięśni, niedokrwistość, zaburzenia smaku, parestezje, ból, neuropatia obwodowa, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, łzawienie, łysienie, zmniejszona liczba neutrofilii, neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia oraz zmniejszona liczba leukocytów związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu. Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania gorączki związanej z leczeniem u

chorych przyjmujących docetaksel w porównaniu do chorych leczonych niwolumabem, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Wysypka, świąd, niedoczynność tarczycy związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu w częstości występowania zmniejszonego apetytu, bólu stawów, wymiotów oraz zaparć związanych z leczeniem.

**Tab. 52. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥ 5% pacjentów.**

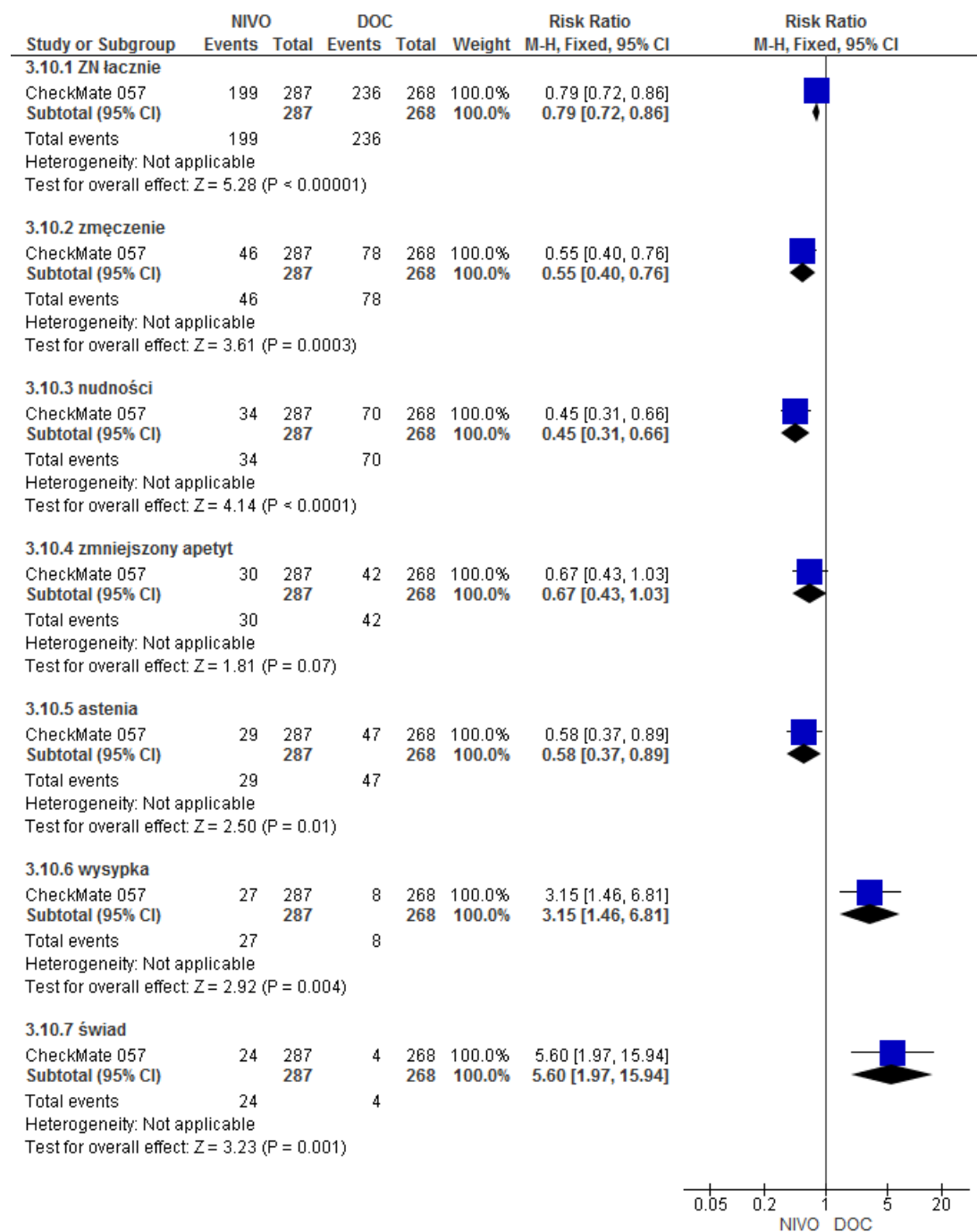
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
ZN łącznie	199 (69)	236 (88)	0,79 [0,72; 0,86]	<0,00001	-0,19 [-0,25; -0,12]	<0,00001	6 [4; 9]
zmęczenie	46 (16)	78 (29)	0,55 [0,40; 0,76]	0,0003	-0,13 [-0,20; -0,06]	0,0002	8 [6; 17]
nudności	34 (12)	70 (26)	0,45 [0,31; 0,66]	<0,0001	-0,14 [-0,21; -0,08]	<0,0001	8 [5; 13]
zmniejszony apetyt	30 (10)	42 (16)	0,67 [0,43; 1,03]	ns	-0,05 [-0,11; 0,004]	ns	na
astenia	29 (10)	47 (18)	0,58 [0,37; 0,89]	0,01	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,01	14 [8; 59]
wysypka	27 (9)	8 (3)	3,15 [1,46; 6,81]	0,004	0,06 [0,02; 0,10]	0,001	15 [9; 40]
świąd	24 (8)	4 (1)	5,60 [1,97; 15,94]	0,001	0,07 [0,03; 0,10]	0,0001	14 [9; 29]
biegunka	22 (8)	62 (23)	0,33 [0,21; 0,52]	<0,00001	-0,15 [-0,21; -0,10]	<0,00001	7 [5; 11]
niedoczynność tarczycy	19 (7)	0 (0)	36,43 [2,21; 600,35]	0,01	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	15 [10; 27]
ból stawów	16 (6)	16 (6)	0,93 [0,48; 1,83]	ns	-0,004 [-0,04; 0,03]	ns	na
wymioty	15 (5)	20 (8)	0,70 [0,37; 1,34]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
zaparcia	13 (5)	21 (8)	0,58 [0,30; 1,13]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
obrzęk obwodowy	8 (3)	28 (10)	0,27 [0,12; 0,58]	0,0007	-0,08 [-0,12; -0,04]	0,0003	14 [9; 29]
gorączka	8 (3)	17 (6)	0,44 [0,19; 1,001]	ns	-0,04 [-0,07; -0,001]	0,05	29 [15; 1406]
ból mięśni	7 (2)	30 (11)	0,22 [0,10; 0,49]	0,0002	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001	12 [8; 22]
niedokrwistość	6 (2)	53 (20)	0,11 [0,05; 0,24]	<0,00001	-0,18 [-0,23; -0,13]	<0,00001	6 [5; 8]
zaburzenia smaku	5 (2)	25 (9)	0,19 [0,07; 0,48]	0,0005	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001	14 [9; 27]
parestezje	5 (2)	20 (7)	0,23 [0,09; 0,61]	0,003	-0,06 [-0,09; -0,02]	0,001	18 [11; 45]
ból	4 (1)	14 (5)	0,27 [0,09; 0,80]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	27 [15; 119]
neuropatia obwodowa	3 (1)	25 (9)	0,11 [0,03; 0,37]	0,0003	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,0001	13 [9; 22]
zapalenie jamy ustnej	3 (1)	23 (9)	0,12 [0,04; 0,40]	0,0005	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001	14 [10; 26]

Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
zapalenie błon śluzowych	2 (1)	20 (7)	0,09 [0,02; 0,40]	0,001	-0,07 [-0,10; -0,03]	<0,0001	15 [10; 29]
łzawienie	1 (<1)	14 (5)	0,07 [0,01; 0,50]	0,009	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0005	21 [14; 48]
łysienie	1 (<1)	67 (25)	0,01 [0,00; 0,10]	<0,0001	-0,25 [-0,30; -0,19]	<0,00001	5 [4; 6]
zmniejszona liczba neutrofilii	1 (<1)	19 (7)	0,05 [0,01; 0,36]	0,003	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001	15 [11; 28]
neutropenia	1 (<1)	83 (31)	0,01 [0,00; 0,08]	<0,00001	-0,31 [-0,36; -0,25]	<0,00001	4 [3; 4]
gorączka neutropeniczna	0 (0)	27 (10)	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	-0,10 [-0,14; -0,06]	<0,00001	10 [8; 16]
leukopenia	0 (0)	27 (10)	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	-0,10 [-0,14; -0,06]	<0,00001	10 [8; 16]
zmniejszona liczba leukocytów	0 (0)	22 (8)	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	13 [9; 21]

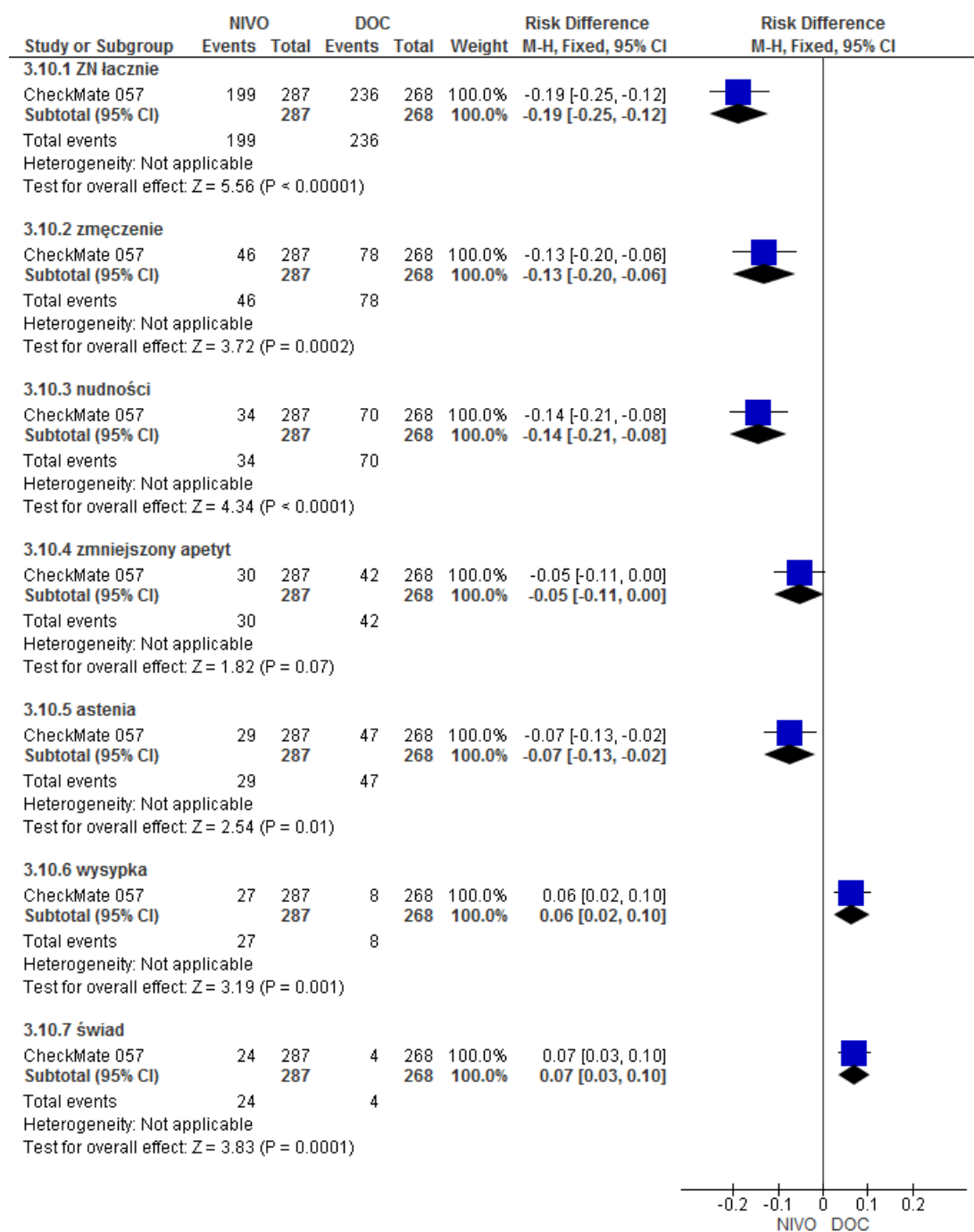
NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie; NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie; ZN – zdarzenia niepożądane.



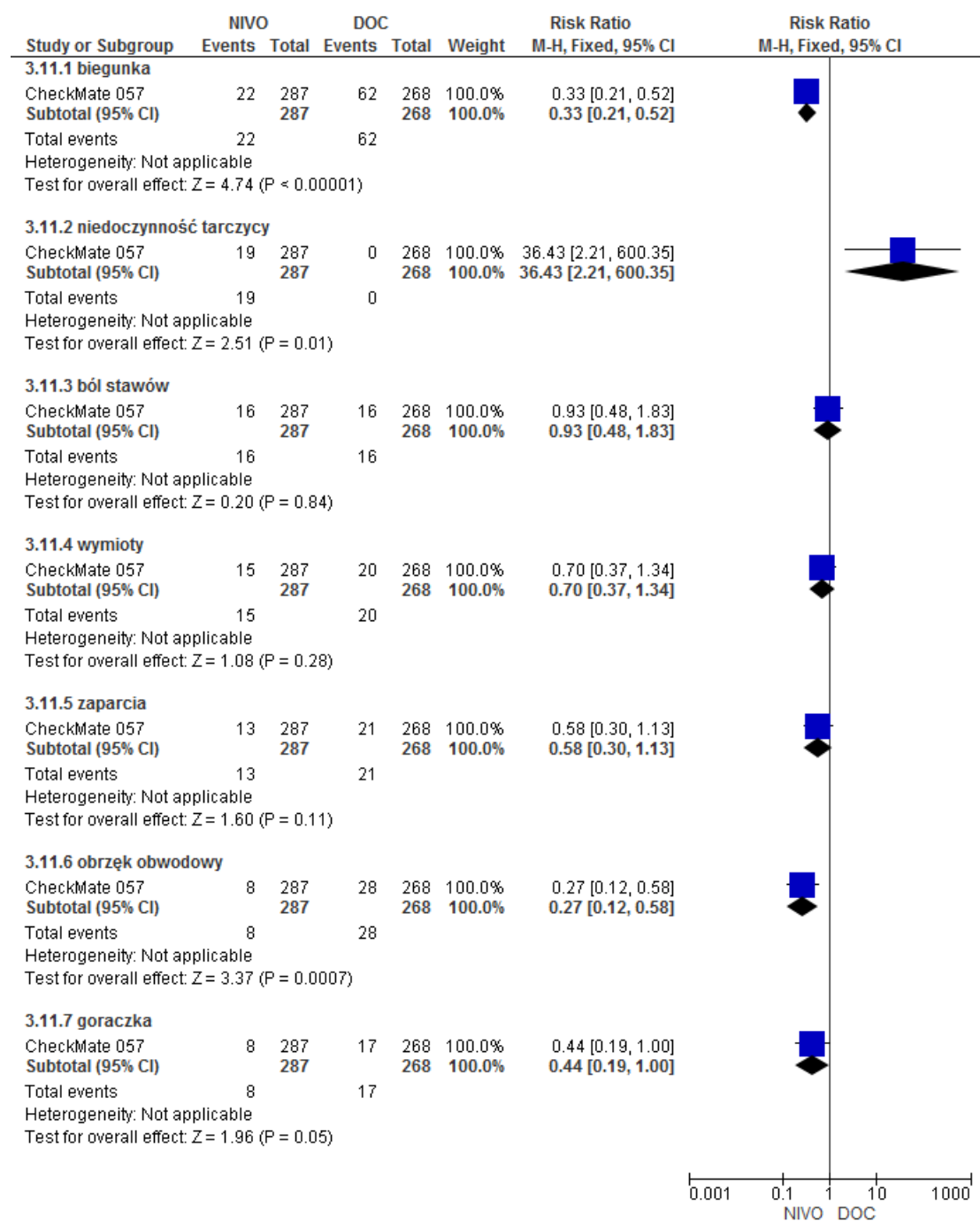
**Ryc. 66. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RR).**



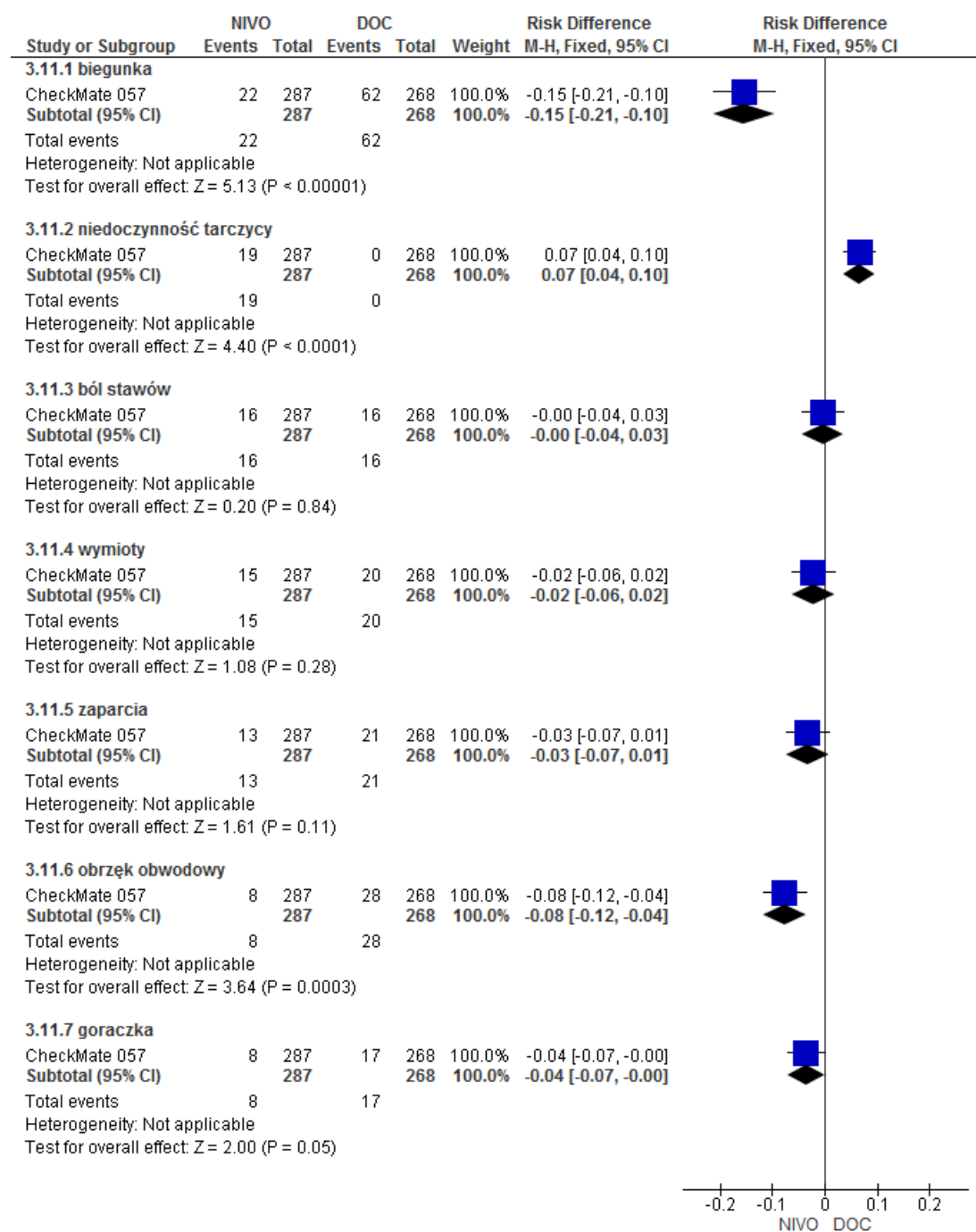
**Ryc. 67. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 1 (RD).**



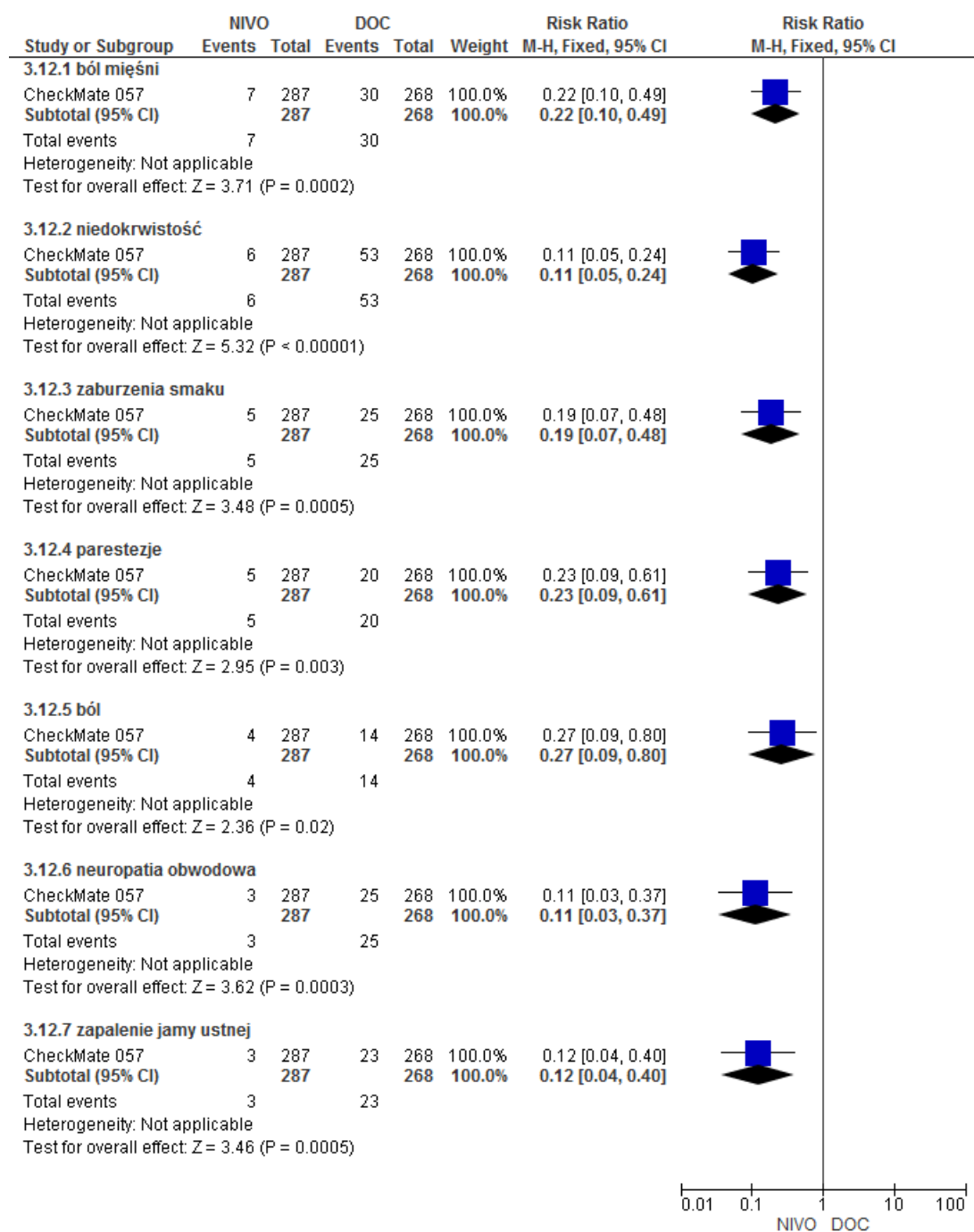
**Ryc. 68. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥ 5% pacjentów, cz. 2 (RR).**



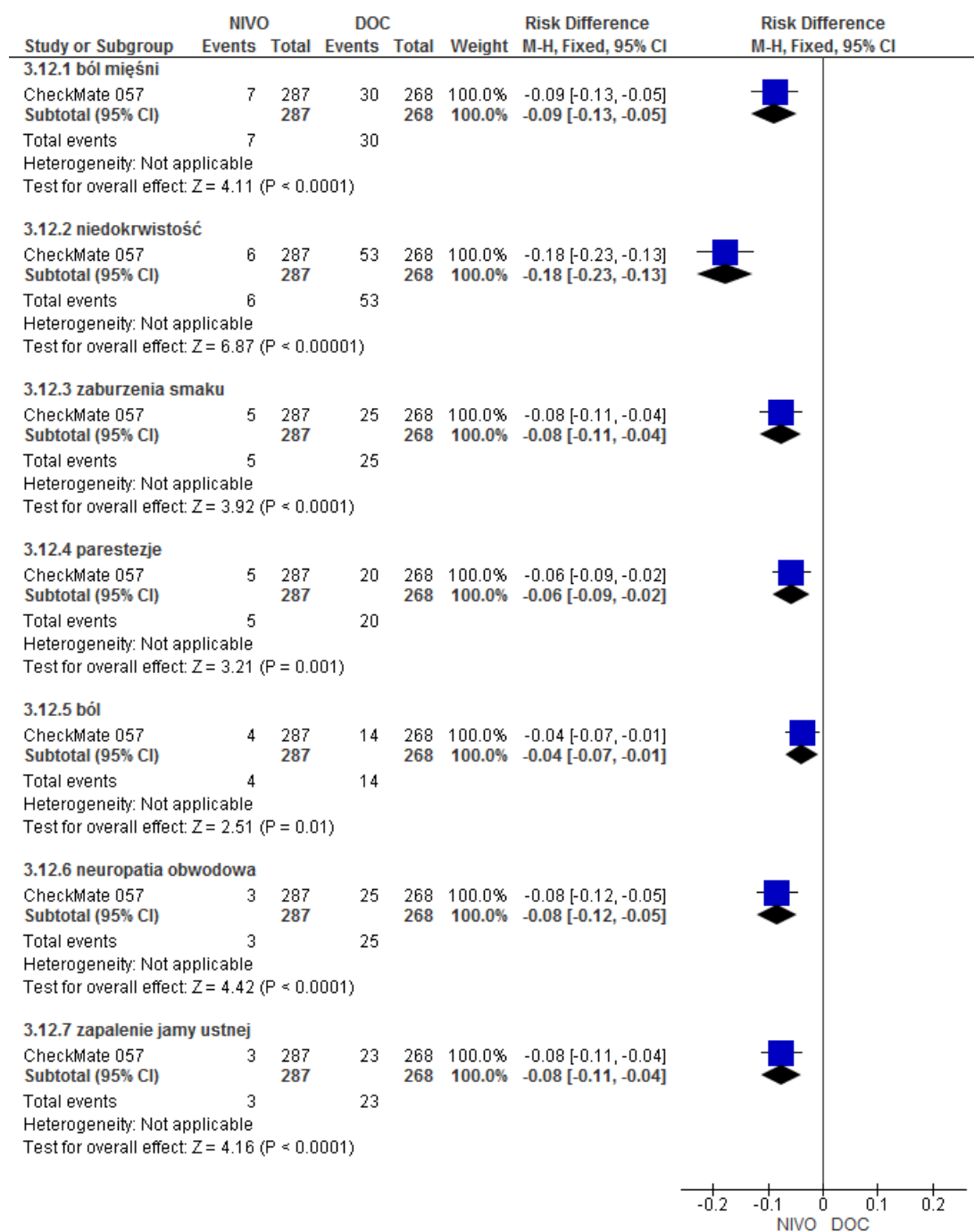
**Ryc. 69. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 2 (RD).**



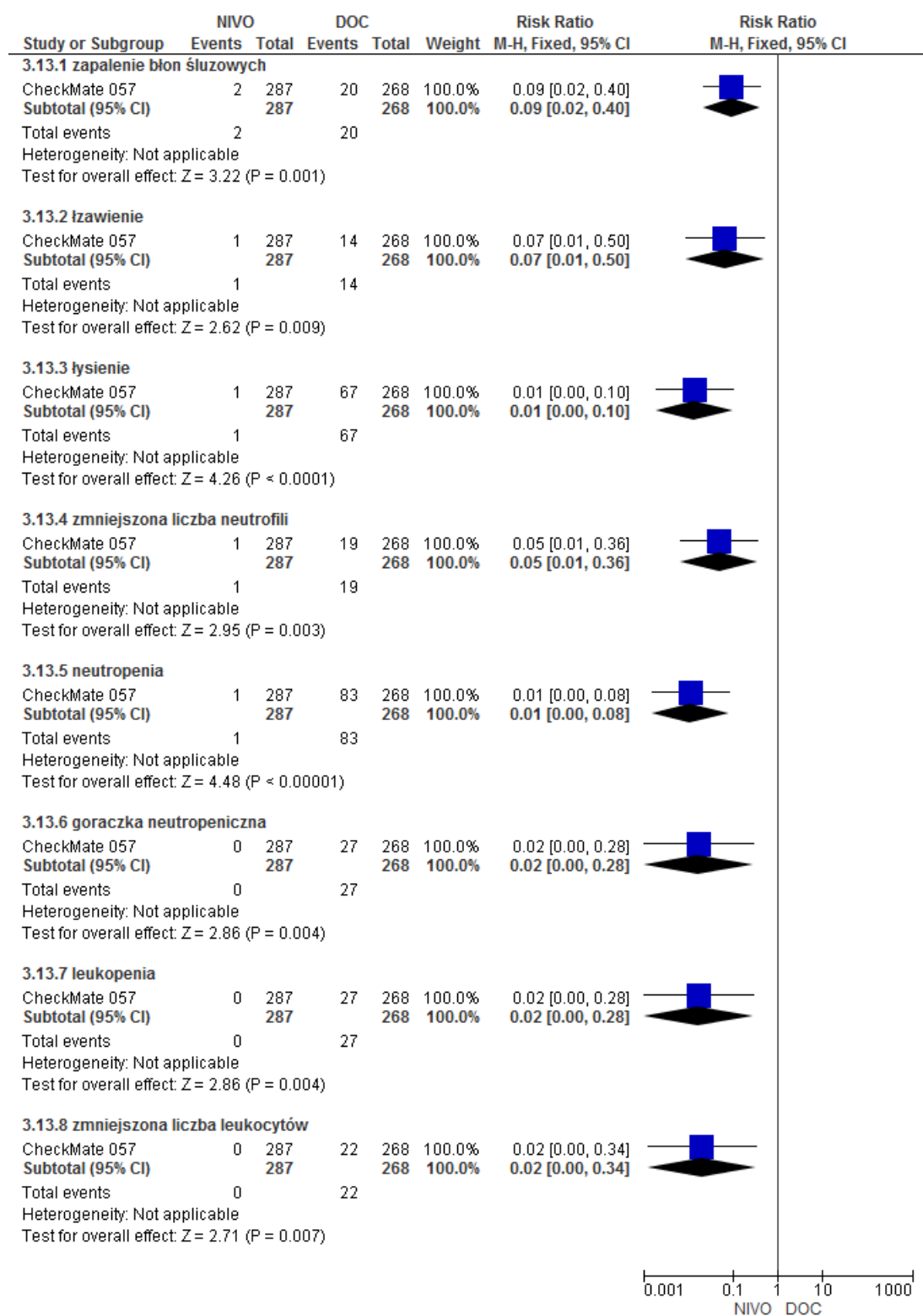
**Ryc. 70. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥ 5% pacjentów, cz. 3 (RR).**



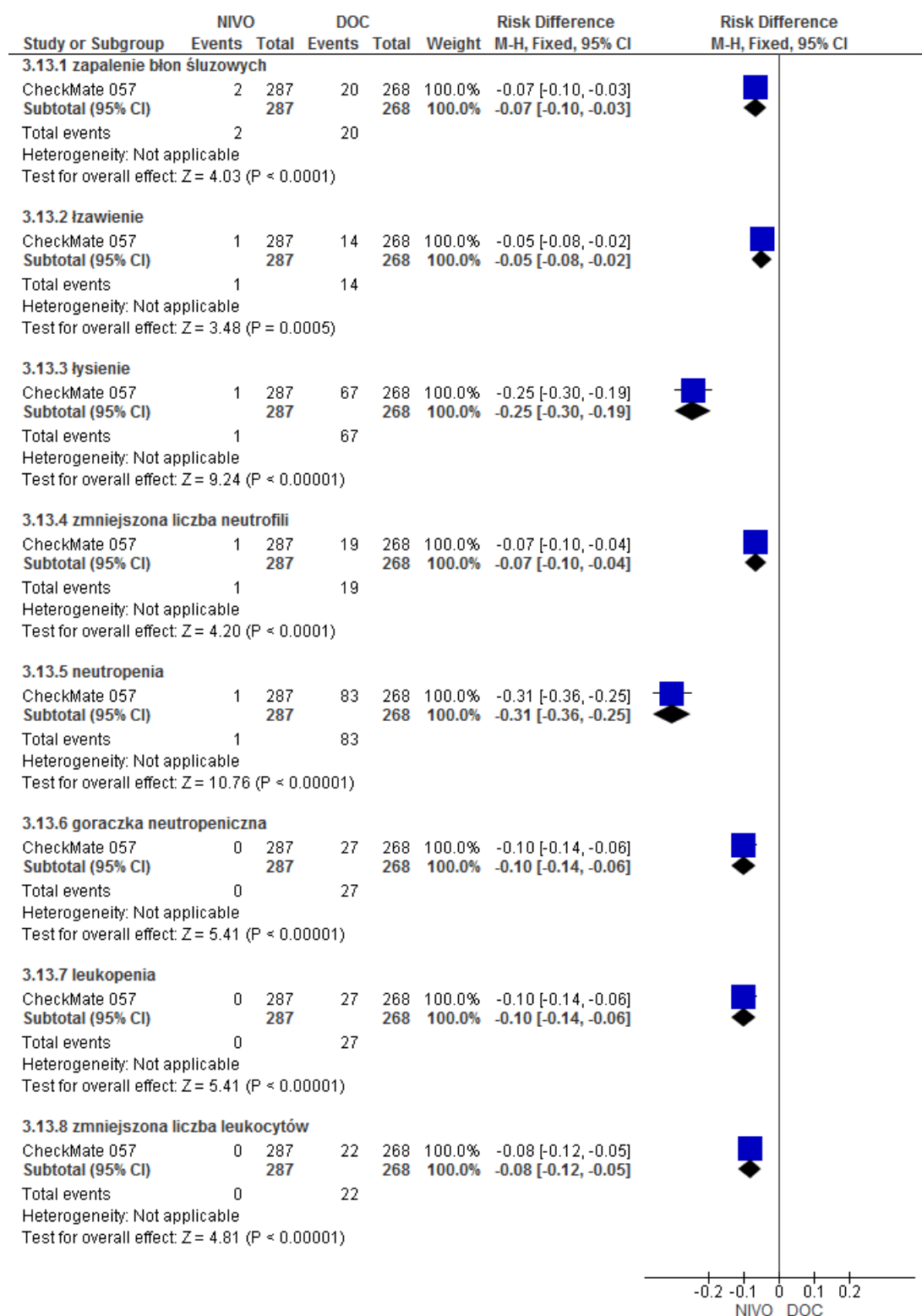
**Ryc. 71. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 3 (RD).**



**Ryc. 72. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥ 5% pacjentów, cz. 4 (RR).**



**Ryc. 73. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, cz. 4 (RD).**





#### **6.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów**

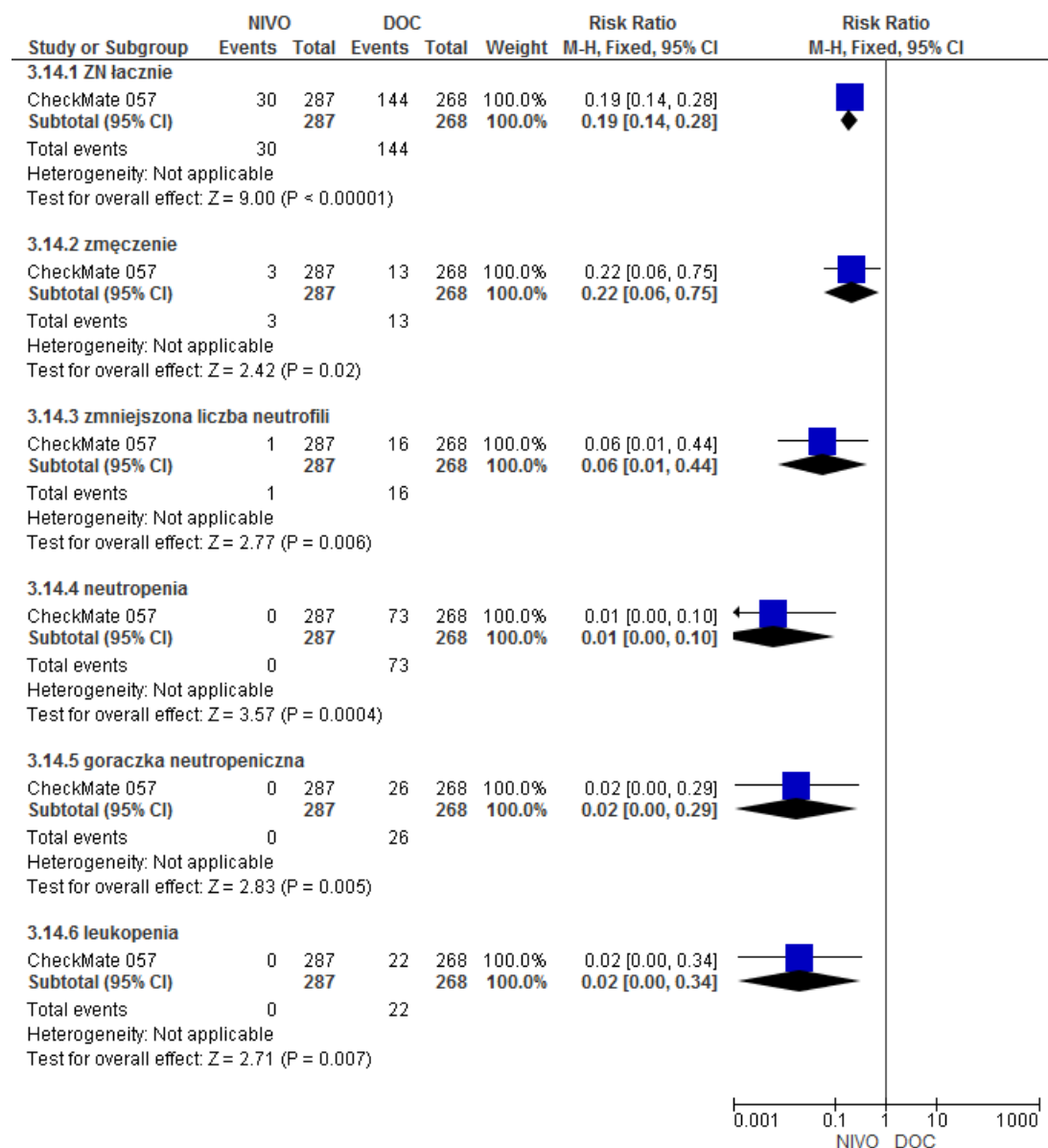
Zdarzenia niepożądane łącznie, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz leukopenia związane z leczeniem 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu.

**Tab. 53. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u  $\geq$  5% pacjentów.**

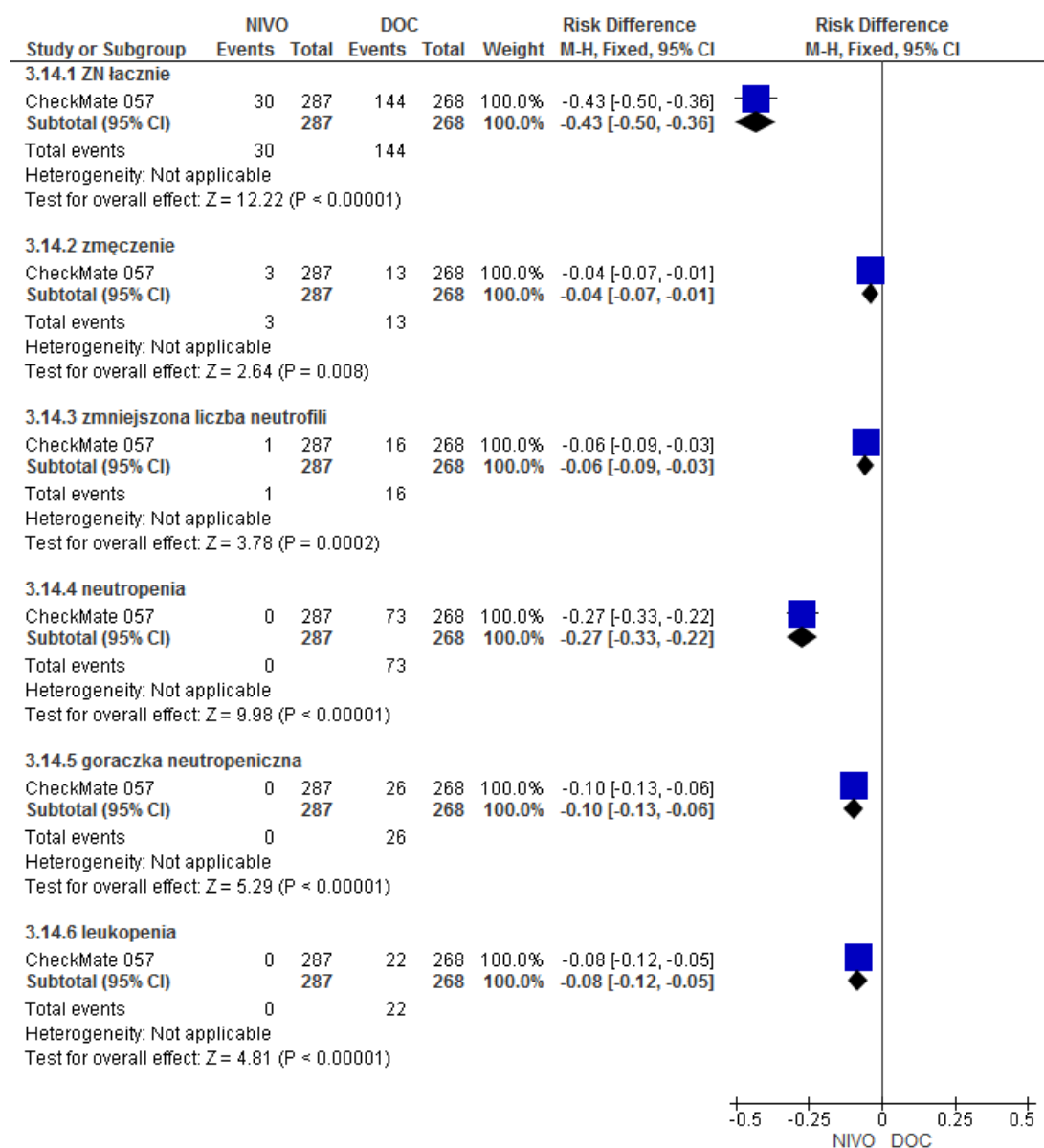
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ZN łącznie	30 (10)	144 (54)	0,19 [0,14; 0,28]	<0,00001	-0,43 [-0,50; -0,36]	<0,00001	3 [2; 3]
zmęczenie	3 (1)	13 (5)	0,22 [0,06; 0,75]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,008	27 [16; 103]
zmniejszona liczba neutrofilii	1 (<1)	16 (6)	0,06 [0,01; 0,44]	0,006	-0,06 [-0,09; -0,03]	0,0002	18 [12; 37]
neutropenia	0 (0)	73 (27)	0,01 [0,00; 0,10]	0,0004	-0,27 [-0,33; -0,22]	<0,00001	4 [4; 5]
gorączka neutropeniczna	0 (0)	26 (10)	0,02 [0,00; 0,29]	0,005	-0,10 [-0,13; -0,06]	<0,00001	11 [8; 17]
leukopenia	0 (0)	22 (8)	0,02 [0,00; 0,34]	0,007	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	13 [9; 21]

NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie; ZN – zdarzenia niepożądane.

**Tab. 54. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów (RR).**



**Tab. 55. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów (RD).**



## 6.2 Minimalny okres obserwacji - 24 mies.

Dalsza obserwacja pacjentów potwierdziła wyniki zebrane podczas analizy okresowej.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie, łysienie, niedokrwistość, astenia, biegunka, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, leukopenia, ból mięśni, nudności, neutropenia, obrzęk obwodowy po min. 24 mies. obserwacji występowały istotnie statystycznie częściej w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu.

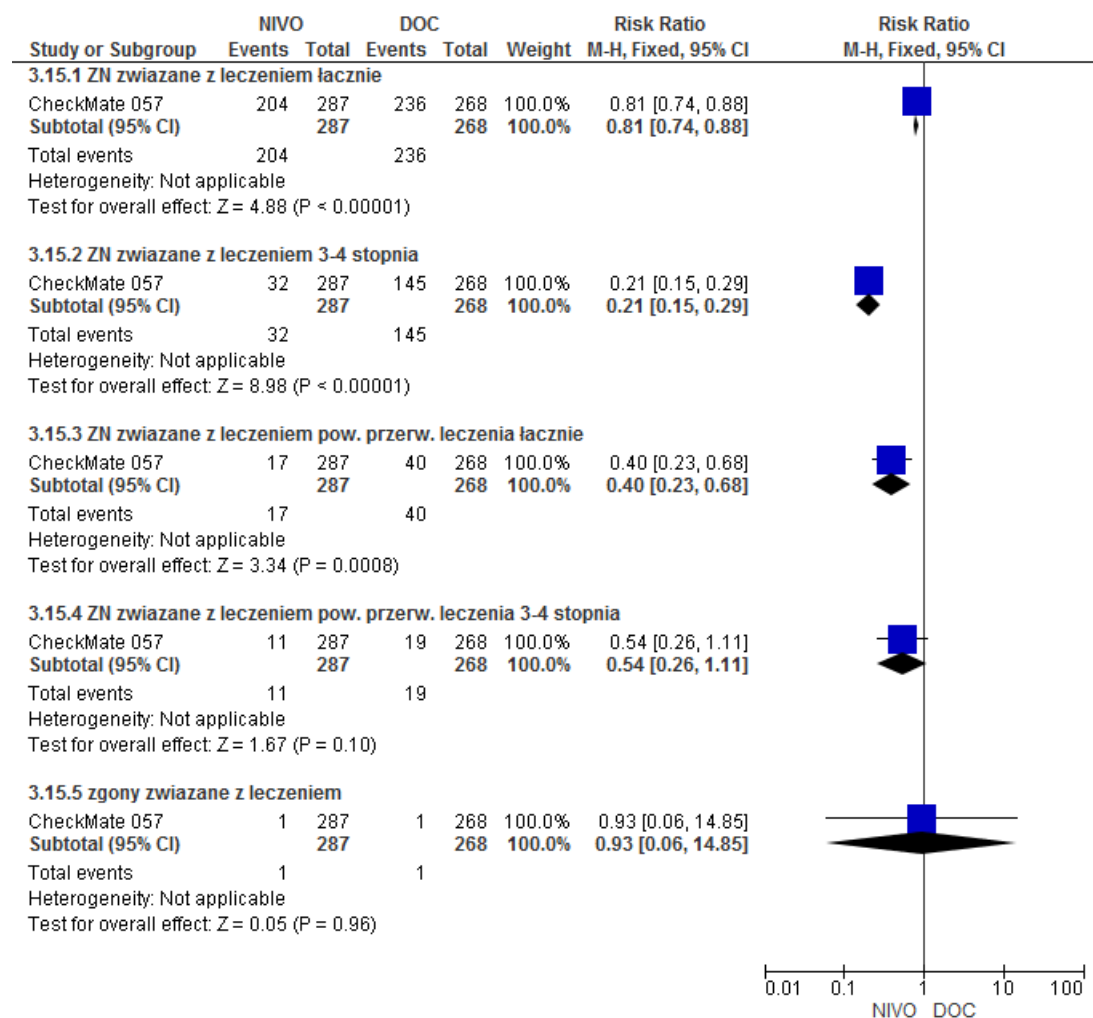
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niwolumabu i docetakselu w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia 3-4 stopnia, zgonów związanych z leczeniem oraz zmniejszonego apetytu.

**Tab. 56. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane po min. 24 mies. obserwacji.**

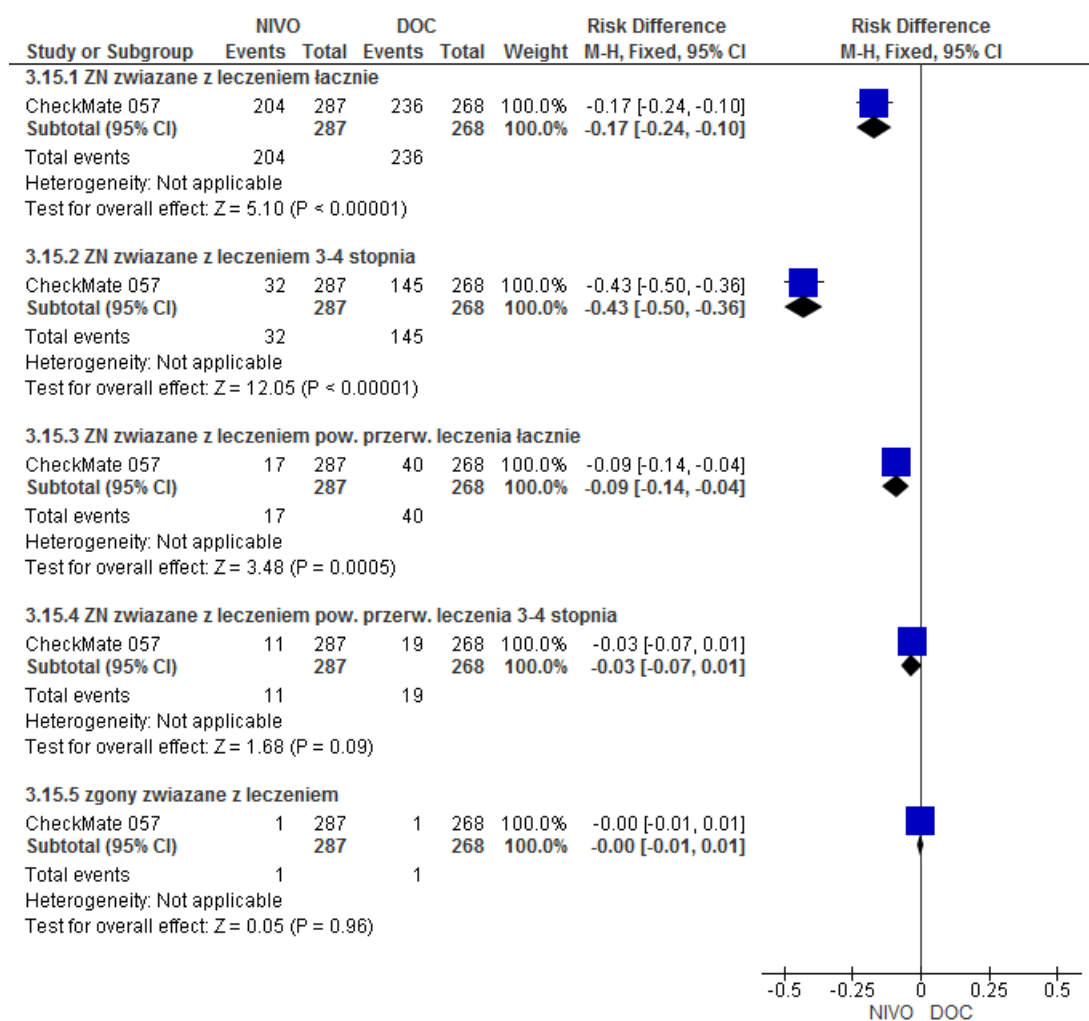
Punkt końcowy	NIVO, N=287, n (%)	DOC, N=268, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ZN związane z leczeniem łącznie	204 (71)	236 (88)	0,81 [0,74; 0,88]	<0,00001	-0,17 [-0,24; -0,10]	<0,00001	6 [5; 10]
ZN związane z leczeniem 3-4 stopnia	32 (11)	145 (54)	0,21 [0,15; 0,29]	<0,00001	-0,43 [-0,50; -0,36]	<0,00001	3 [3; 3]
ZN związane z leczeniem pow. przerw. leczenia łącznie	17 (6)	40 (15)	0,40 [0,23; 0,68]	0,0008	-0,09 [-0,14; -0,04]	0,0005	12 [8; 26]
ZN związane z leczeniem pow. przerw. leczenia 3-4 stopnia	11 (4)	19 (7)	0,54 [0,26; 1,11]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
zgon związany z leczeniem	1 (<1)	1 (<1)	0,93 [0,06; 14,85]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
łysienie	1 (<1)	67 (25)	0,01 [0,00; 0,10]	<0,0001	-0,25 [-0,30; -0,19]	<0,00001	5 [4; 6]
niedokrwistość	6 (2)	54 (20)	0,10 [0,05; 0,24]	<0,00001	-0,18 [-0,23; -0,13]	<0,00001	6 [5; 8]
astenia	29 (10)	48 (18)	0,56 [0,37; 0,87]	0,009	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,008	13 [8; 49]
zmniejszony apetyt	32 (11)	43 (16)	0,69 [0,45; 1,06]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
biegunka	26 (9)	62 (23)	0,39 [0,26; 0,60]	<0,0001	-0,14 [-0,20; -0,08]	<0,00001	8 [5; 13]
zmęczenie	49 (17)	78 (29)	0,59 [0,43; 0,80]	0,0009	-0,12 [-0,19; -0,05]	0,0007	9 [6; 20]
gorączka neutropeniczna	0 (0)	27 (10)	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	-0,10 [-0,14; -0,06]	<0,00001	10 [8; 16]
leukopenia	0 (0)	27 (10)	0,02 [0,00; 0,28]	0,004	-0,10 [-0,14; -0,06]	<0,00001	10 [8; 16]
ból mięśni	6 (2)	29 (11)	0,19 [0,08; 0,46]	0,0002	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001	12 [8; 22]
nudności	34 (12)	70 (26)	0,45 [0,31; 0,66]	<0,0001	-0,14 [-0,21; -0,08]	<0,0001	8 [5; 13]
neutropenia	1 (<1)	83 (31)	0,01 [0,00; 0,08]	<0,00001	-0,31 [-0,36; -0,25]	<0,00001	4 [3; 4]
obrzęk obwodowy	9 (3)	27 (10)	0,31 [0,15; 0,65]	0,002	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,001	15 [10; 36]

NNT - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu w określonym czasie; ZN – zdarzenia niepożądane.

**Ryc. 74. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 1 (RR).**

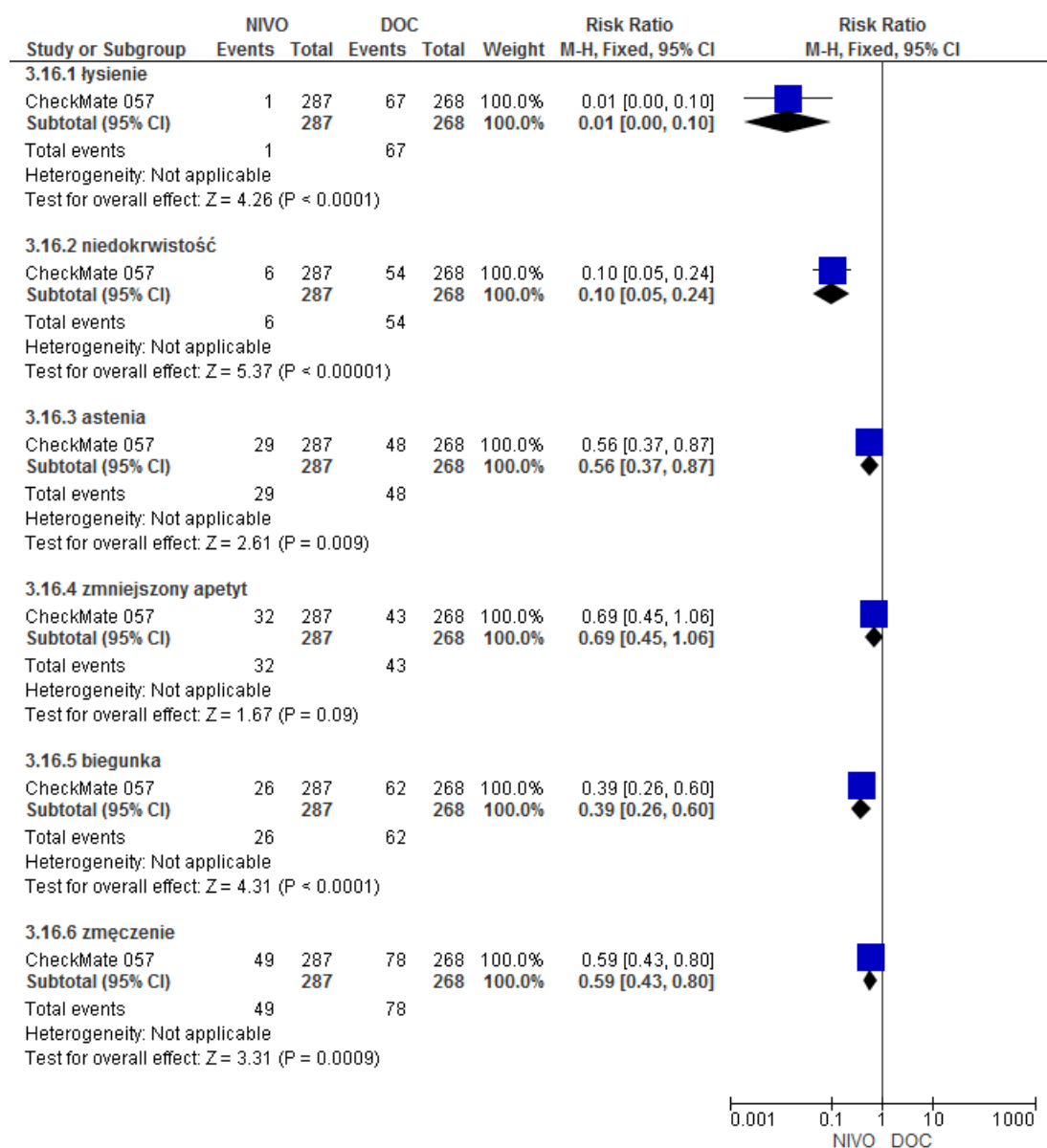


**Ryc. 75. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 1 (RD).**

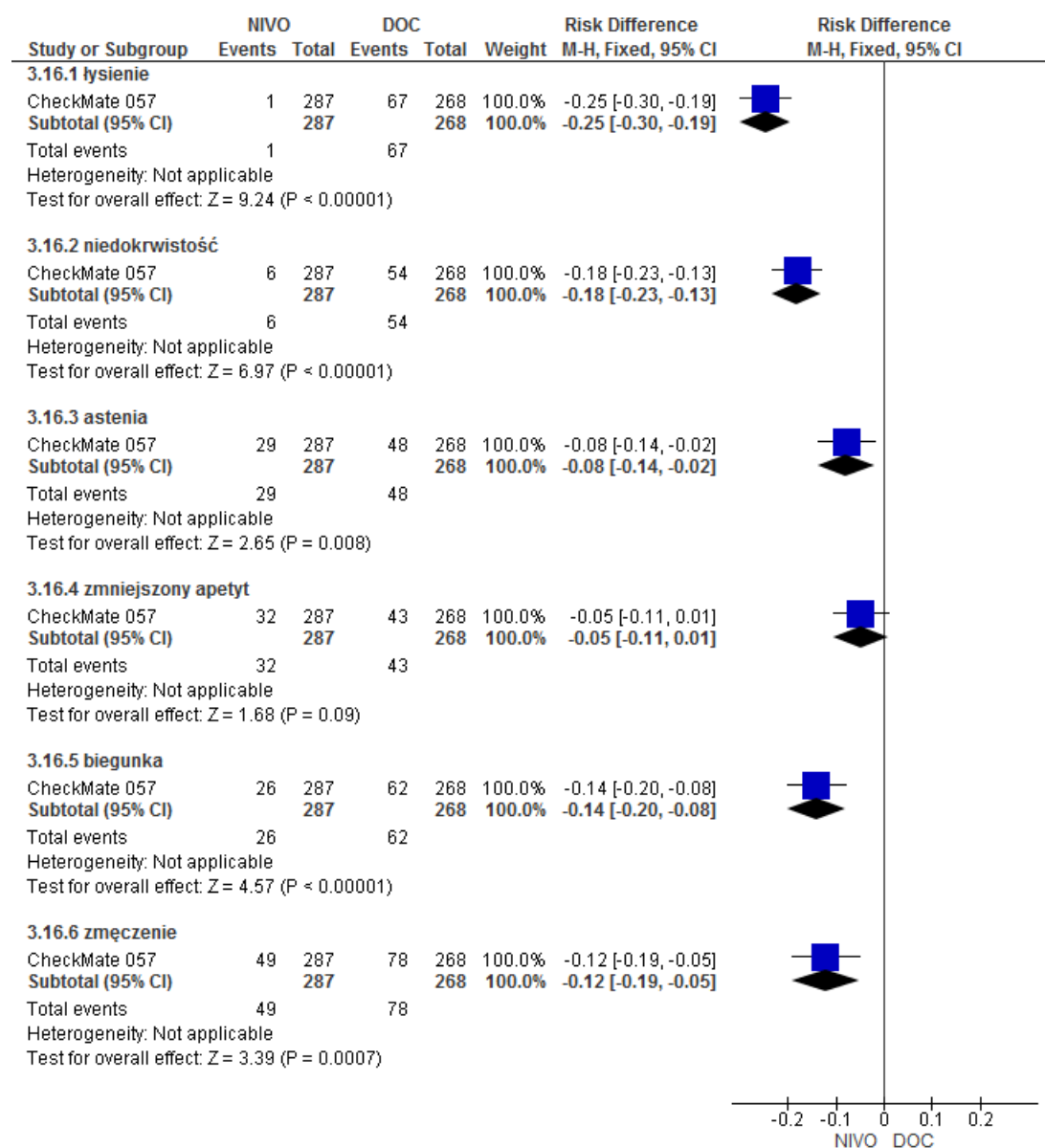




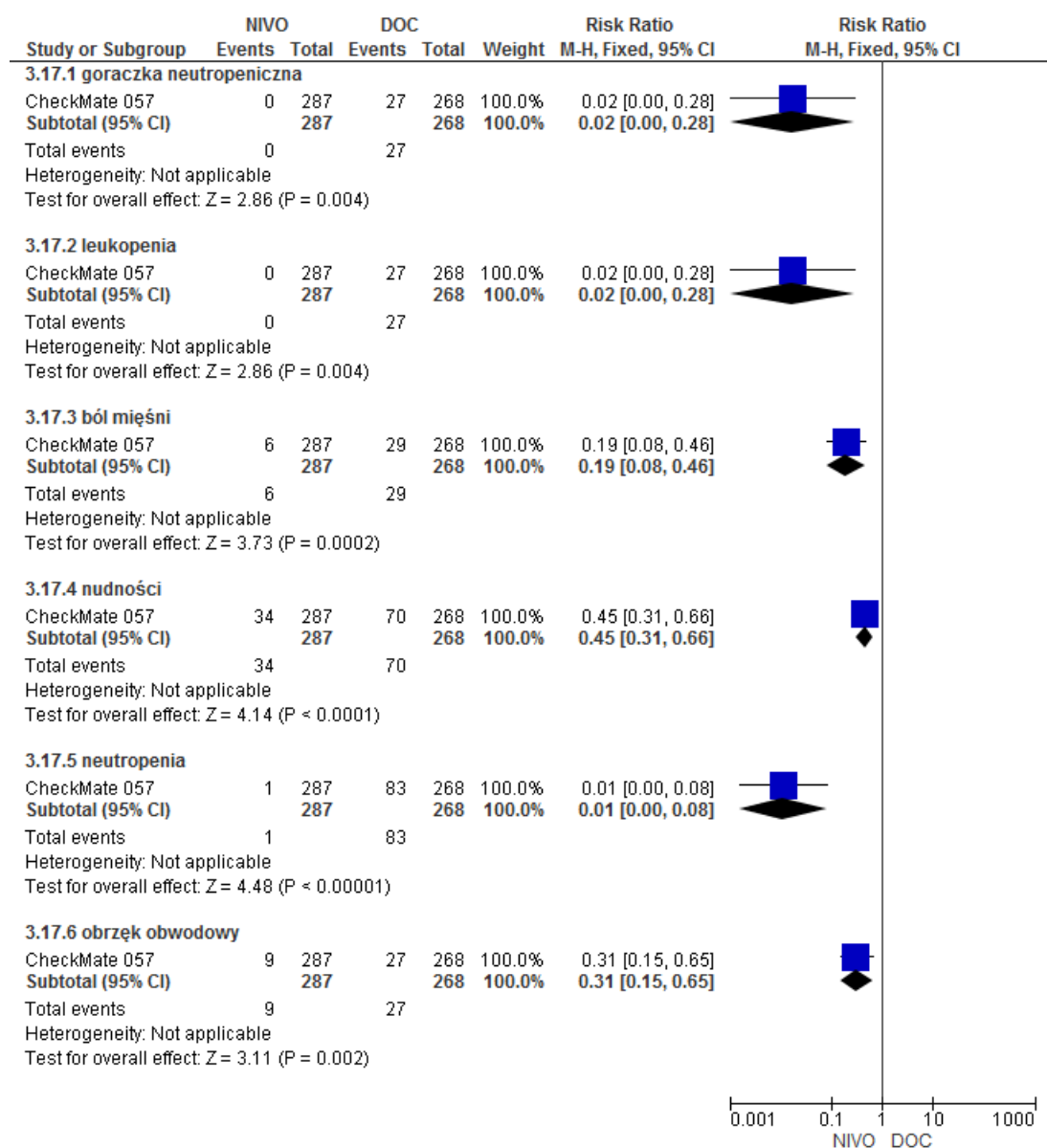
**Ryc. 76. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 2 (RR).**



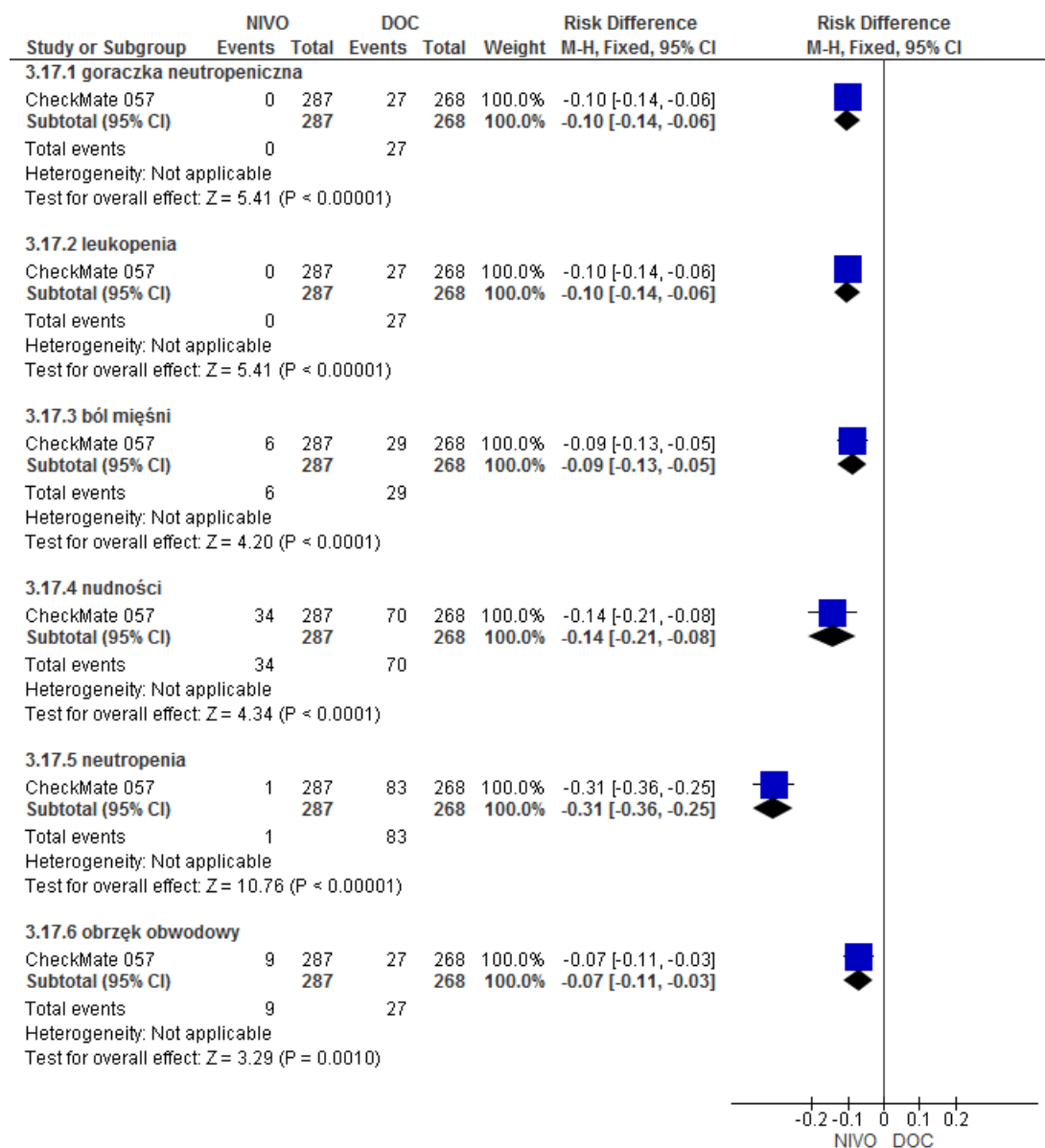
**Ryc. 77. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 2 (RD).**



**Ryc. 78. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 3 (RR).**



**Ryc. 79. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 3 (RD).**



## 7 Dodatkowe dowody naukowe

Do niniejszej analizy włączono dodatkowo 1 ramię badania otwartego CheckMate 003 (N=19; publikacje Gettinger 2015 oraz Topalian 2012).

### 7.1 Charakterystyka badania

Badanie **CheckMate 003** było badaniem klinicznym I fazy, którego celem było ustalenie dawkowania niwolumabu u pacjentów z różnymi typami nowotworów (zaawansowany NDRP, czerniak, rak nerki, rak jelita grubego oraz oporny na kastrację rak gruczołu krokowego). 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. Badanie przeprowadzono w 12 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych.

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 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 10 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.

Badanie CheckMate 003 zostało ocenione na 1 pkt w skali Jadad. Niska punktacja wynika z braku opisu metod randomizacji, otwartego charakteru badania oraz braku opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę badania CheckMate 003.

**Tab. 57. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – badanie CheckMate 003.**

Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Okres obserwacji	Populacja	Interwencje, dawka, N
wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane* badanie ustalające dawkowanie niwolumabu	12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	129 (NDRP ogółem, różne dawki NIVO)**	mediana: 39 mies. [32-66]	chorzy z zaawansowanym NDRP** 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; \* 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 19 pacjentów miało niepłaskonabłonkową 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. 58. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania, badanie CheckMate 003 – cd.**

Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przzerwali leczenie, n (%) / N
Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>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</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg ECOG</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>	randomizacja (do różnych dawek niwolumabu)	H: brak opisu	bd

Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n (%) / N
	<ul style="list-style-type: none"> <li>szacowany czas przeżycia <math>\geq 12</math> tygodni</li> <li>co najmniej 1 mierzalne ognisko nowotworowe nowe lub w stanie progresji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST od czasu ostatniej terapii antynowotworowej</li> <li>od 1 do 5 wcześniejszych terapii systemowych przeciwko zaawansowanej/nawracającej oraz postępującej chorobie nowotworowej</li> <li>wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia musiała być przerwana co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania niwolumabu</li> <li>stosowanie immunosupresyjnych dawek leków systemowych, tj. steroidy czy steroidy wchłaniane miejscowo, musiało być przerwane 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu</li> </ul> <p>Kryteria włączenia do badania specyficzne dla NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawracający lub oporny na leczenie NDRP potwierdzony histologicznie lub cytologicznie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR podczas 3 cykli</li> <li>najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie dla każdego wskazania i wszystkich wskazań łącznie*</li> <li>współczynnik kontroli choroby**</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> </ul> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>zastosowanie immunozależnych kryteriów odpowiedzi (irRECIST) odnoszących się do wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie</li> </ul>			

Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przegrali leczenie, n (%) / N
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwór uznany za nieoperacyjny</li> <li>• niepowodzenie co najmniej 1 terapii z udziałem pochodnych platyny/taksanów</li> <li>• mierzalna choroba z co najmniej 1 mierzalnym ogniskiem nowotworowym zgodnie z kryteriami RECIST</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie</li> <li>• udokumentowana choroba autoimmunologiczna albo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów w wywiadzie (poza bielactwem lub wyleczoną dziecięcą postacią astmy/atopii)</li> <li>• przebyta terapia przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 lub CTLA-4</li> <li>• zakażenie wirusem HIV</li> <li>• aktywna terapia wymagająca leczenia, pozytywny wynik na obecność antygenów powierzchniowych WZW typu B lub RNA wirusa WZW typu C</li> </ul>				



Sponsor badania	Kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n (%) / N
	<ul style="list-style-type: none"> <li>stany medyczne, które w ocenie badacza mogą wiązać się z ryzykiem podczas podawania leku lub zakłócać interpretację zdarzeń niepożądanych lub toksyczności badanego leku</li> </ul>				

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. 59. Ocena jakości badania CheckMate 003 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

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

\* pacjenci byli randomizowani do różnych dawek niwolumabu – badanie dostosowania dawki, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę, zgodną z ChPL niwolumabu (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie); \*\* badanie otwarte.

**Tab. 60. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu CheckMate 003.**

Badanie, grupa	CheckMate 003 NIVO=129*
Wiek, lata, mediana [zakres]	65 [38-85]
Płeć, n (%)	
mężczyźni	79 (61)
kobiety	50 (39)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	
płaskonabłonkowy	54 (42)
niepłaskonabłonkowy	74 (57)
nieznany	1 (1)
Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	
0 lub 1	127 (98)
2	2 (2)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych, n (%)	
1-2	59 (46)
≥3	70 (54)
Wcześniejsza terapia, n (%)	
chemioterapia z udziałem pochodnych platyny	128 (99)
inhibitor kinazy tyrozynowej	36 (28)
resekcja chirurgiczna, n (%)	85 (66)
radioterapia, n (%)	75 (58)
terapia hormonalna, immunologiczna lub biologiczna	16 (12)
inna	9 (7)
Miejsce ogniska**	
płuco	30 (88)
węzeł limfatyczny	28 (82)
wątroba	9 (26)
kości	10 (29)
inne	20 (59)
Status mutacji genu <i>EGFR</i> , n (%)	
mutacja	12 (9)
typ dziki	56 (43)
nieznany	61 (47)

Badanie, grupa	CheckMate 003 NIVO=129*
Status mutacji genu EGFR, n (%)	
mutant	21 (16)
typ dziki	36 (28)
nieznany	72 (56)

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

## 7.2 Ocena skuteczności

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki dla pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjmujących niwolumab w dawce zgodnej z ChPL, tj. 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (N=19).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,2 mies. Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok, 2 lata i 3 lata wyniósł odpowiednio 62%, 48% i 24%. Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 6 miesięcy, 1 rok i 2 lata wyniósł odpowiednio 42%, 30% i 0%. Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 26%, a mediana czasu trwania odpowiedzi – 13,6 mies.

**Tab. 61 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 003 (stan na wrzesień 2014 r.)**

Parametr	Wynik
<b>OS</b>	
OS, mies., mediana [95% CI]*	18,2 [5,2; 30,8]
odsetek OS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	62 (37; 80) [10]
odsetek OS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	48 (22; 69) [6]
odsetek OS – 3 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	24 (6; 48) [2]
<b>PFS</b>	
odsetek PFS – 6 miesięcy, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	42 (20; 62) [7]
odsetek PFS – 1 rok, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	30 (12; 51) [5]
odsetek PFS – 2 lata, % (95% CI) [liczba pacjentów wys. ryzyka]	0 [0]
<b>ORR**</b>	
liczba pacjentów z ORR/całkowita liczba pacjentów	5/19
odsetek pacjentów z ORR, % [95% CI]	26,3 [9,1; 51,2]
czas trwania odpowiedzi, mies., mediana [zakres]***	13,6 [5,6; 17,0]

\* czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek powodu lub daty ostatniej oceny guza u pacjentów, którzy żyli podczas zbierania danych do analizy;

\*\* odsetek pacjentów z potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (v1.0);

\*\*\* czas od daty pierwszej udokumentowanej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny guza.

### **7.3 Ocena bezpieczeństwa**

W badaniu **CheckMate 003** nie raportowano odrębnych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u pacjentów z niepłaskonabłonkową postacią NDRP.

## 8 Ograniczenia

Do części głównej niniejszej analizy włączono opublikowane randomizowane badanie kliniczne – CheckMate 057 (1 publikacja, 1 abstrakt konferencyjny, 1 poster) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

W badaniu CheckMate 057 pacjenci z mutacją genu *EGFR* (14%) lub translokacjami genu *ALK* (4%) mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej, w związku z czym 12% pacjentów w grupie niwolumabu i 11% pacjentów w grupie docetakselu stosowało badany lek w ramach III linii leczenia. Mając na uwadze preferencje w leczeniu chorych z mutacją genu *EGFR* dedykowanymi innymi opcjami terapeutycznymi i spodziewane wyłączenie tej grupy chorych z leczenia niwolumabem, łączna prezentacja wyników skuteczności niwolumabu w grupie z mutacją i bez nie, jest podejściem konserwatywnym – efekt leku jest zaniżony, ze względu na wyższą skuteczności leczenia w grupie chorych bez mutacji *EGFR*.

Ograniczeniem jest otwarty charakter badania CheckMate 057. 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. Ponadto, różny profil bezpieczeństwa leków (zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w grupie niwolumabu vs hematologiczne zdarzenia niepożądane w grupie docetakselu) mogłoby wskazywać na podawane terapie, a leczenie części zdarzeń niepożądanych wynikających ze specyfiku leczenia mogłoby być opóźnione ze względu na zaślepienie (np. leczenie zapalenie płuc po docetakselu wymagające antybiotykoterapii; reaktywne zapalenie płuc po niwolumabie wymagające sterydoterapii) Wyraźne korzyści wynikające ze stosowania niwolumabu osiągnięte w poprzednich badaniach (odbiegające od wartości osiąganych 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.<sup>26</sup>

Ograniczeniem analizy jest brak pełnotekstowej publikacji z dłuższym okresem obserwacji w badaniu CheckMate 057 i analiza danych 24-miesięcznych na podstawie posteru zaprezentowanego podczas największego na świecie zjazdu onkologicznego

(ASCO 2016, Chicago). 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. Dane długoterminowe jednoznacznie wskazują na korzyść niwolumabu nad docetakselem:

- wyniki 1-roczone: redukcja ryzyka zgonu o **27%**; (HR=0,73, p<0,05);
- wyniki 2-letnie: redukcja ryzyka zgonu o **25%**; (HR=0,75, p<0,05).

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1-go roku zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle długość obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych (2 lata w badaniu randomizowanym i 3 lata z badania 1-szej fazy) wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem.

Należy również podkreślić, że wyniki badania CheckMate 057, jako kontrolowanego badania randomizowanego dostarczają wysokiej jakości dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, a włączone badanie bez grupy kontrolnej ma charakter jedynie uzupełniający.

## 9 Dyskusja

27 czerwca 2016 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. Przegląd zaktualizowano z datą odcięcia 8 września 2016 r. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu zidentyfikowano opublikowane badanie CheckMate 057. W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy – istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym. Uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

Badanie CheckMate 057 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 niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG oraz nawrotem choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Badanie CheckMate 057 stanowi dowód naukowy o bardzo wysokiej jakości i jest najbardziej wiarygodnym źródłem danych klinicznych o skuteczności analizowanej terapii. Badanie przeprowadzono w licznej populacji 582 pacjentów i było prowadzone do momentu osiągnięcia założonego pierwszorzędowego punktu końcowego, a następnie chorzy było podaniu długofalowej obserwacji.

Siła dowodów płynących z badania CheckMate 057 jest duża. Badanie uzyskała 3 punkty wg skali Jadad z powodu braku zaślepienia w badaniu. Brak zaślepienia wynikał jednak z różnic schemacie i sposobie dawkowania, leczeniu podobnych zdarzeń niepożądanych, różnych profili interakcji z innymi lekami, różnego profilu bezpieczeństwa 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.

Do badania włączono 792 pacjentów, z czego randomizowano 582 z nich: 292 pacjentów do grupy niwolumabu i 290 pacjentów do grupy docetakselu. Zastosowano metodę randomizacji warstwowej (ang. *stratified randomization*) względem wcześniejszego stosowania terapii podtrzymującej (tak lub nie) oraz linii terapii (II lub III linia). 95% randomizowanych pacjentów otrzymało leczenie (287 chorych w grupie niwolumabu i

268 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/m<sup>2</sup> pc. również dożylnie.

W analizie przedstawiono wyniki z datą odcięcia 18 marca 2015 r. (okres obserwacji min. 13,2 mies.) po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego. Dla przeżycia całkowitego dodatkowo przedstawiono wyniki po min. 17,2 miesiącach obserwacji po min. 24 mies. obserwacji.

Po min. 13,2 mies. obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu o **27%** oraz wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o **2,8 mies.** w porównaniu do leczenia docetakselem.

W horyzoncie pierwszych 6 miesięcy w obu ramionach raportowano zbliżoną liczbę zgonów – ok. 33% zgonów w grupie niwolumabu i docetakselu (97/292 vs 93/290). Przy czym w badaniu raportowano wyższy odsetek zgonów w ciągu pierwszych 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem (59/292, 20,2%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (44/290, 15,2%), i niższy odsetek zgonów w okresie między 3 a 6 miesiącem w grupie leczonej niwolumabem (38/232, 16,4%) w porównaniu z grupą leczoną docetakselem (49/244, 20,1%). Wyniki wieloczynnikowej analizy eksploracyjnej przeprowadzonej *post hoc* wskazują, że pacjenci leczeni niwolumabem z gorszą prognozą i (lub) agresywną postacią choroby w połączeniu z niską ekspresją PD-L1 na komórkach guza (np. < 50%) lub brakiem ekspresji mogą być bardziej narażeni na ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii.

Co ważne, w przypadku niwolumabu kluczowe znaczenie mają długoterminowe wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, które w przypadku niwolumabu kształtują się na poziomie 51% i były istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy docetakselu 39% po 1 roku (odpowiednio 29% vs 16% po 2 latach). **Zatem dodatkowa wartość niwolumabu płynie z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć u chorych na zaawansowanego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy.**

Dane zebrane po min. 17,2 mies. oraz min. 24 mies. obserwacji potwierdziły wyniki analizy okresowej wskazujące na większą redukcję ryzyka zgonu oraz wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Ponadto, odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies., 18 mies. i 24 mies. oraz odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie, jak również odsetek chorych z trwającą odpowiedzią na leczenie występował istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Ponadto, obserwowano skrócenie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.



Na korzyść niwolumabu wskazują również wyniki oceny jakości życia. Użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby, dodatkowo wyniki dotyczące oceny objawów choroby w dedykowanej do raka płuca skali LCSS u pacjentów z grupy niwolumabu ulegały z czasem poprawie, natomiast w grupie docetakselu - pogorszeniu.

Wyniki dodatkowo włączonego do analizy badania CheckMate 003 dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wskazują na jeszcze większą skuteczność leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 057, pomimo większego stopnia zaawansowania choroby – chorzy biorący udział w badaniu mogli wcześniej stosować od 1 do nawet 5 terapii.

Korzyści z leczenia niwolumabem odnoszą wszyscy pacjenci niezależnie od ekspresji PD-L1, jednakże w grupie chorych z ekspresją PD-L1 obserwowano większą redukcję ryzyka zgonu oraz progresji choroby lub zgonu, jak również większy odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa skuteczność leczenia niwolumabem.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z docetakselem. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (**5% vs 18%**) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (**10% vs 54%**) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu do docetakselu potwierdziły również wyniki badania po min. 24 mies. obserwacji.

Niwolumab różni się od cytotoksycznych schematów terapeutycznych przede wszystkim redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych - stosowanie docetakselu wiązało się z częstszym występowaniem niedokrwistości, neutropenii, gorączki neutropenicznej, leukopenii oraz zmniejszenia liczby neutrofilii i leukocytów w porównaniu z niwolumabem. Z drugiej strony, u pacjentów leczonych niwolumabem mogą wystąpić zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego, które zostały szczegółowo opisane w Analizie problemu decyzyjnego oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Program badawczy niwolumabu w leczeniu raka płuca prowadzony był i nadal jest na szeroka skalę. Obejmuje badania kliniczne:

- 3 fazy: CA209-057 – 582 pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP<sup>27</sup>;
- 3 fazy: CA209-017 – 272 pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP<sup>28</sup>;
- 1 fazy: CA209-003 – 129 pacjentów z NDRP (w tym 57 z rakiem niepłaskonabłonkowym)<sup>29</sup>;

- 2 fazy: CA209-063 – 117 pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP<sup>30</sup>.

Wszystkie dane kliniczne dotyczące niwolumabu w raku płuca cechuje spójność i powtarzalność uzyskiwanych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Na istotnie wyższą skuteczność i lepszą tolerancję niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu NDRP wskazują wyniki badania klinicznego CheckMate 017 (typ płaskonabłonkowy NDRP). W badaniu CheckMate 017, podobnie jak w badaniu CheckMate 057, wykazano większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu pod względem przeżycia całkowitego czy odsetka odpowiedzi na leczenie.<sup>43</sup> Podobnie, wyniki opracowań wtórnych oceniających stosowanie niwolumabu u pacjentów z NDRP, które z różnych przyczyn zostały wykluczone z niniejszego przeglądu, również wskazują na wysoką skuteczność niwolumabu w leczeniu NDRP.<sup>31,32,33</sup>

Podsumowując, stosowanie niwolumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia (punktów końcowych ocenianych przez pacjenta). Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest znacznie lepszy w porównaniu docetakselem, szczególnie w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz 3-4 stopnia (**10% vs 54%**).

Zgodnie z wytycznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowany jest niwolumab, pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1), docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyryumab + docetaksel, nintedanib + docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem), EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (głównie u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania), inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP bez potwierdzonej mutacji genu *EGFR* po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetakselem i gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii oraz pemetreksedem w ramach programu lekowego B.6.

W związku z powyższym, leczenie zaawansowanego NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach w Polsce. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego. Niwolumab w

leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie mają bardzo ograniczony dostęp do skutecznego leczenia.

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.”*<sup>34</sup>

W kontekście raka płuca o typie płaskonabłonkowym, innowacyjność terapii niwolumabem oraz na jego istotna wartość kliniczna jest m.in. podkreślana w opiniach



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 chorym do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016<sup>37</sup>, NCI 2016<sup>38</sup>), 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”*.

## 10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego CheckMate 057 przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii. Do analizy skuteczności włączono 582 chorych, z czego 292 chorych przyjmowało NIVO, natomiast 290 – DOC. W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu. Uzupełniająco do analizy włączono badanie bez grupy kontrolnej CheckMate 003.

### SKUTECZNOŚĆ

#### Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.:

- stosowanie NIVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z DOC o **27%** (HR=0,73 [p=0,002]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**12,2 mies.** vs **9,4 mies.**);
  - w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR obserwowano o **34%** większą redukcję ryzyka zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (HR=0,66 [p<0,05]);
  - w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  obserwowano o **41%** większą redukcję ryzyka zgonu w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (HR=0,59 [p<0,05]);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **51%** i **39%** (RR=1,31 [p=0,004], RD=0,12 [p=0,003], NNT=9);
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,92 [p=0,39]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (4,2 mies. vs 2,3 mies.);
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **19%** i **8%** (RR=2,37 [p=0,0002], RD=0,11 [p<0,0001], NNT=10);
- odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC i wynosił odpowiednio **19%** i **12%** (RR=1,54 [p=0,03], RD=0,07 [p=0,02], NNT=15), przy czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC pod względem częstości występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie analizowanych osobno;

- chorobę stabilną raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (RR=0,60 [p<0,0001], RD=-0,17 [p<0,0001], NNT=na);
- progresja choroby występowała istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (RR=1,51 [p=0,0003], RD=0,15 [p=0,0002], NNH=6).
- odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **52%** i **14%** (RR=3,73 [p=0,002], RD=0,38 [p<0,0001], NNT=3);
- obserwowano skrócenie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**2,1 mies. vs 2,6 mies.**);
- obserwowano znaczne wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**17,2 mies. vs 5,6 mies.**);
- w grupie NIVO obserwowano poprawę objawów choroby w dedykowanej do raka płuca skali LCSS ASBI względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie DOC - pogorszenie, przy czym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania poprawy objawów wg LCSS ASBI w 12 tygodniu badania na podstawie MID;
- jakość życia (użyteczności) zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D i przeliczone z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski są wyższe w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby;

#### **Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 17,2 mies.:**

- stosowanie NIVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z DOC o **28%** (HR=0,72 [p<0,001]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**12,2 mies. vs 9,4 mies.**);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **39%** i **23%** (RR=1,69 [p<0,0001], RD=0,16 [p<0,0001], NNT=7).

#### **Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 24 mies.:**

- stosowanie NIVO powodowało istotnie statystycznie większą redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z DOC o **25%** (HR=0,75 [p<0,05]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC (**12,2 mies. vs 9,5 mies.**);
- odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **29%** i **16%** (RR=1,84 [p=0,0002], RD=0,13 [p=0,0001], NNT=8);
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC pod względem redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,89 [p>0,05]);

wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie DOC w porównaniu do grupy NIVO (4,3 mies. vs 2,3 mies.);

- odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. bez progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie wyższy w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC - wynosił odpowiednio **12%** i **1%** (RR=11,59 [p<0,0001], RD=0,11 [p<0,00001], NNT=10).

### **Dodatkowe dowody – badanie CheckMate 003, N=19; mediana czasu obserwacji - 39 miesięcy:**

- wyniki badania CheckMate 003 dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO wskazują na jeszcze większą skuteczność leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 057:
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok i 2 lata w badaniu CheckMate 003 wyniósł odpowiednio 62% i 48%, natomiast w badaniu CheckMate 057 – odpowiednio 51% i 29%;
  - mediana przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 003 wyniosła 18,2 mies., natomiast w badaniu CheckMate 057 – 12,2 mies.;
  - odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok i 2 lata bez progresji choroby lub zgonu w badaniu CheckMate 003 wyniósł odpowiednio 30% i 0%, natomiast w badaniu CheckMate 057 - 19% i 12%;
  - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 003 wyniósł 26%, natomiast w badaniu CheckMate 057 - 19%;
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 003 wyniosła 13,6 mies., natomiast w badaniu CheckMate 057 – 17,2 mies.;

### **BEZPIECZEŃSTWO:**

#### **Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 13,2 mies.:**

- zdarzenia niepożądane **związane z leczeniem łącznie** występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów:
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (**69% vs 88%**) oraz pojedyncze zdarzenia pożądanego związane z leczeniem (zmęczenie, nudności, astenia, biegunka, obrzęk obwodowy, ból mięśni, niedokrwistość, zaburzenia smaku, parestezje, ból, neuropatia obwodowa, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, łzawienie, łysienie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, zmniejszona liczba leukocytów) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
  - wysypka, świąd, niedoczynność tarczycy związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;

- zdarzenia niepożądane **związane z leczeniem 3-4 stopnia** występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów:
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia łącznie (**10% vs 54%**) oraz pojedyncze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilów, neutropenia, gorączka neutropeniczna oraz leukopenia) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC.
- zdarzenia niepożądane łącznie występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów:
  - ciężkie zdarzenia niepożądane (**7% vs 20%**), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (**5% vs 15%**) oraz pojedyncze zdarzenia niepożądane (nudności, biegunka, niedokrwistość, obrzęk obwodowy, ból mięśni, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, rumień, łysienie, łzawienie, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilów, gorączka neutropeniczna, ciężka gorączka neutropeniczna, leukopenia oraz zmniejszona liczba leukocytów) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów:
  - zdarzenia niepożądane łącznie (**46% vs 67%**), ciężkie zdarzenia niepożądane (**5% vs 18%**), neutropenia, zmniejszona liczba neutrofilów, gorączka neutropeniczna, ciężka gorączka neutropeniczna oraz leukopenia 3-4 stopnia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
  - progresja nowotworu złośliwego 3-4 stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zmęczenia, duszności oraz zapalenia płuc 3-4 stopnia;

#### **Wyniki badania CheckMate 057: minimalny okres obserwacji – 24 mies.:**

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (**71% vs 88%**), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (**11% vs 54%**), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (**6% vs 15%**), łysienie, niedokrwistość, astenia, biegunka, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, leukopenia, ból mięśni, nudności, neutropenia oraz obrzęk obwodowy występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie NIVO w porównaniu do grupy DOC;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIVO i DOC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia 3-4 stopnia, zgonów związanych z leczeniem oraz zmniejszonego apetytu.

**Dodatkowe dowody – badanie CheckMate 003, N=19; mediana czasu obserwacji - 39 miesięcy:**

- w badaniu CheckMate 003 nie raportowano odrębnych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIVO u pacjentów z niepłaskonabłonkową postacią NDRP.



## 11 Wnioski

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu została oparta na wynikach badania klinicznego o najwyższym poziomie dowodów naukowych (badanie randomizowane III fazy prowadzone w schemacie grup równoległych – CA209-057), bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną niwolumabu z obecnym standardem leczenia w Polsce – docetakselem (DOC).

W badaniu osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy i badanie zostało zakończone przed czasem. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

Po min. 13,2 mies. obserwacji stosowanie niwolumabu powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o **27%** w porównaniu do leczenia docetakselem (wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o **2,8 mies.**), a odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok wynosił odpowiednio **51%** i **39%**.

Dane zebrane po min. 17,2 mies. oraz min. 24 mies. obserwacji potwierdziły wcześniejsze wyniki i wskazały na większą redukcję ryzyka zgonu oraz wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. był większy w grupie leczonej niwolumabem i wyniósł odpowiednio 29% vs 16%. Oznacza to dodatkową korzyść niwolumabu, która płynie z możliwości uzyskania długoletnich przeżyć u chorych na zaawansowanego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy.

Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie, jak również odsetek chorych z trwającą odpowiedzią na leczenie występował istotnie statystycznie częściej w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Ponadto, obserwowano skrócenie mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu.

Na korzyść niwolumabu wskazuje również analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Użyteczności zmierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D są wyższe w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu, zarówno w stanie bez progresji choroby, jak i w stanie progresji choroby, dodatkowo wyniki dotyczące oceny objawów choroby w chorobowo specyficznej skali LCSS u pacjentów z grupy niwolumabu ulegały z czasem poprawie, natomiast w grupie docetakselu - pogorszeniu.

Wyniki dodatkowo włączonego do analizy badania CheckMate 003 dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wskazują na jeszcze większą skuteczność leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniu CheckMate 057. Korzyści z leczenia

niwolumabem obserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania, natomiast dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że im wyższy poziom ekspresji PD-L1, tym większa skuteczność leczenia niwolumabem.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na znacząco lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z docetakselem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem każdego stopnia (**69% vs 88%**) i 3-4 stopnia (**10% vs 54%**) występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu. Bardziej korzystny profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu do docetakselu potwierdziły również wyniki badania po min. 24 mies. obserwacji.

Niwolumab różni się od cytotoksycznych schematów terapeutycznych przede wszystkim redukcją hematologicznych zdarzeń niepożądanych - stosowanie docetakselu wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem niedokrwistości, neutropenii, gorączki neutropenicznej, leukopenii oraz zmniejszenia liczby neutrofilii i leukocytów w porównaniu z niwolumabem. Z drugiej strony, u pacjentów leczonych niwolumabem mogą wystąpić zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego, które zostały szczegółowo opisane w Analizie problemu decyzyjnego oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Podsumowując, wszystkie dane kliniczne dotyczące niwolumabu w raku płuca cechuje spójność i powtarzalność uzyskiwanych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.**

Dane kliniczne z badania CA209-057 zostały uznane przez światowych ekspertów w tej dziedzinie za przełomowe. Stosowanie niwolumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym po nieskuteczności chemioterapii wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia. Tak korzystne wyniki leczenia uzyskano przy znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 odnotowano u 10% pacjentów leczonych niwolumabem oraz aż u 54% leczonych DOC).

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że u chorych w stadium IV (z uogólnionym rozsiewem) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1-go roku zaś przeżycia 2-letnie sięgają kilku procent. W tym świetle długość obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych (2 lata w badaniu randomizowanym i 3 lata z badania 1-szej fazy) wydaje się być zupełnie wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

## 12 Aneks

### 12.1 Skala sprawności wg 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.<sup>39,40</sup>

Tab. 62. Skala sprawności ECOG. Error! Bookmark not defined.

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

### 12.2 Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1,<sup>41</sup> 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. 63. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.** <sup>42</sup>

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%.<sup>42</sup>

### 12.3 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 057 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.<sup>43</sup>

## 12.4 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. 64 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

Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu

Odczuwa umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwa krańcowy ból lub dyskomfort

5 Niepokój/przygnębienie

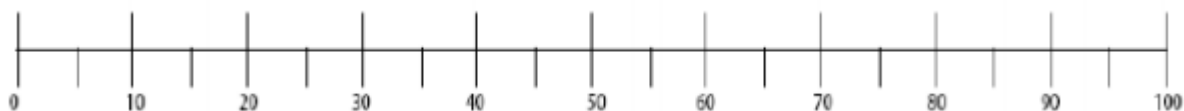
Nie jest niespokojny ani przygnębiony

Jest umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony

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 farmakoeconomicznych.

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.<sup>44,45,46</sup>

## 12.5 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.

## 12.6 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne (randomizowane)		
1	CheckMate 057	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
Badania pierwotne dodatkowo włączone do analizy (bez grupy kontrolnej)		
1	CheckMate 003	<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>

## 12.7 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Opracowania wtórne zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania		
1	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.	brak oddzielnych wyników dla niepłataskonabłonkowego NDRP i dawki niwolumabu 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie
2	Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leigh N, McLeod D, Hirsh V. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1676-88.	wyszukiwanie w 1 bazie danych (PubMed)
3	NIHR Horizon Scanning Centre. Nivolumab for non-small cell lung cancer – second line. September 2013. <a href="http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-for-non-small-cell-lung-cancer-second-line/">http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-for-non-small-cell-lung-cancer-second-line/</a>	brak wyszukiwania w bazach danych

## 12.8 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę badania pierwotnego włączonego do przeglądu (CheckMate 057).



**Tab. 65. Krytyczna ocena badania CheckMate 057.**

CheckMate 057					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	brak danych na temat liczby ośrodków (m.in. Stany Zjednoczone, Kanada, Europa) <u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z niepłaskonabłonkowym NDRP w IIIB lub IV stadium z nawrotem choroby po lub w trakcie 1 wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, <b>N=582</b></li> <li><u>horyzont czasowy:</u> min. 13,2 mies. (przedłużone obserwacje: min. 17,2 mies. oraz min. 24 mies.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIVO, 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=292</li> <li>DOC, 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie, N=290</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>skuteczność w zależności od poziomu ekspresji PD-L1</li> <li>punkty końcowe raportowane przez pacjenta - zmiana objawów choroby wg skali LCSS</li> <li>częściowa i całkowita odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby</li> <li>czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja na leczenie</li> <li>określenie potencjalnych predykcyjnych biomarkerów skuteczności niwolumabu w próbkach krwi i guza</li> <li>ocena wpływu zróżnicowania naturalnego polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w wybranych genach na punkty końcowe w badaniu oraz zdarzenia niepożądane</li> <li>ocena farmakokinetyki niwolumabu i związku między ekspozycją a odpowiedzią w odniesieniu do wybranych punktów końcowych</li> <li>charakterystyka immunogenności niwolumabu</li> <li>ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta przy użyciu kwestionariusza EQ-5D i wizualnej skali analogowej</li> </ul>	wg AOTM: IIA wg JADAD: 3
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony niepłaskonabłonkowy NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV albo choroba nawrotowa po radioterapii lub resekcji chirurgicznej oraz nawrót lub progresja choroby po lub w trakcie chemioterapii dwulekowej z udziałem pochodnych platyny</li> <li>pacjenci z mutacją genu EGFR lub translokacjami genu ALK mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba autoimmunologiczna;</li> <li>objawowa śródmiąższowa choroba płuc</li> <li>ogólnoustrojowa immunosupresja</li> <li>wcześniejsze leczenie immunostymulującymi czynnikami przeciwnowotworowymi, w tym czynnikami ukierunkowanymi na punkty</li> </ul>		

**CheckMate 057**

- stosowanie terapii podtrzymującej w postaci kontynuacji lub zmiany terapii z udziałem pemetreksedu, bewacyzumabu lub erlotynibu było dozwolone
- pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat
- stopień sprawności 0-1 wg ECOG
- prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek
- pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego byli włączani, jeśli przerzuty były leczone i stabilne

kontroli

- wcześniejsze leczenie docetakselem

**Komentarz**

-

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LCSS – skala objawów raka płuca (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

**Tab. 66. 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"> <li>12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych</li> </ul> <p><u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po intensywnym leczeniu ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1, N=19 (129 – inne wskazania i dawki)*</li> <li><u>horyzont czasowy (mediana okresu obserwacji): 39 mies.</u></li> </ul>	NIVO, 1, 3 lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, N=129 (N=19 włączono do analizy)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji ds. radiologii zgodnie z zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0</li> <li>ORR podczas pierwszych 3 cykli leczenia</li> <li>najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie dla każdego wskazania i wszystkich wskazań łącznie*</li> <li>współczynnik kontrolowania choroby**</li> <li>czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</li> <li>czas do obiektywnej odpowiedzi</li> <li>czas trwania odpowiedzi</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>zastosowanie immunozależnych kryteriów odpowiedzi (irRECIST) odnoszących się do wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie</li> </ul>	AOTMiT: IIA Jadad: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>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</li> <li>stopień sprawności wg ECOG w zakresie 0-1</li> <li>szacowany czas przeżycia <math>\geq 12</math> tygodni</li> <li>co najmniej 1 mierzalne ognisko nowotworowe nowe lub w stanie progresji zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST od czasu ostatniej terapii antynowotworowej</li> <li>od 1 do 5 wcześniejszych terapii systemowych przeciwko zaawansowanej/nawracającej oraz postępującej chorobie nowotworowej</li> <li>wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia musiała być przerwana co najmniej 4 tygodnie</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie</li> <li>choroba autoimmunologiczna lub udokumentowana choroba autoimmunologiczna albo inna choroba wymagająca przyjmowania systemowych steroidów w wywiadzie (poza bielactwem lub wyleczoną dziecięcą postacią astmy/atopii)</li> <li>przebyta terapia przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub CTLA-4</li> <li>zakażenie wirusem HIV</li> <li>aktywna terapia wymagająca leczenia, pozytywny wynik na obecność antygenów powierzchniowych WZW typu B lub RNA wirusa WZW typu C</li> </ul>		

CheckMate 003	
<p>przed rozpoczęciem przyjmowania niwolumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie immunosupresyjnych dawek leków systemowych, tj. steroidy czy steroidy wchłaniane miejscowo musiało być przerwane 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu</li> <li>• Kryteria włączenia do badania specyficzne dla NDRP:</li> <li>• nawracający lub oporny na leczenie NDRP potwierdzony histologicznie lub cytologicznie</li> <li>• nowotwór uznany za nieoperacyjny</li> <li>• niepowodzenie co najmniej 1 terapii z udziałem pochodnych platyny/taksanów</li> <li>• mierzalna choroba z co najmniej 1 mierzalnym zgodnie z kryteriami RECIST ogniskiem nowotworowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stany medyczne, które w ocenie badacza mogą wiązać się z ryzykiem podczas podawania leku lub zakłócać interpretację zdarzeń niepożądanych lub toksyczności badanego leku</li> </ul>
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 19 pacjentów miało niepłaskonabłonkową 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.

## 12.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>3</sup>

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?	0	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,	0, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt 6,	12.6	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, 12.7	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,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	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,	0, 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
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
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. Kontekst kliniczny wg schematu PICO .....	16
Tab. 2. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN. ....	17
Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN. ....	18
Tab. 4. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.....	20
Tab. 5. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	21
Tab. 6. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS. ....	22
Tab. 7. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS. ....	22
Tab. 8. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	23
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2016 r. ....	25
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.06.2016 r.....	27
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.06.2016 r.....	28
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 27.06.2016 r.....	28
Tab. 13. Metodyka badania CheckMate 057, cz. 1.....	35
Tab. 14. Metodyka badania CheckMate 057, cz. 2.....	36
Tab. 15. Ocena jakości badania CheckMate 057 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM. ....	38
Tab. 16. Kluczowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania CheckMate 057.....	38
Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 057. ....	39
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu CheckMate 057.....	42
Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu CheckMate 057. ....	43
Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015). ....	44
Tab. 21. Chorzy, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015).....	45
Tab. 22. Odsetek pacjentów, stosujących poszczególne terapie po przerwaniu badania CheckMate 057 (data odcięcia 18.03.2015).....	46
Tab. 23. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji.....	48
Tab. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies.....	49
Tab. 25. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR.....	50
Tab. 26. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) (analiza po min. 17,2 miesiącach obserwacji).....	51
Tab. 27. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies.....	52
Tab. 28. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie całkowite (OS) po min. 24 mies. obserwacji.....	53
Tab. 29. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies.....	53
Tab. 30. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji.....	54
Tab. 31. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies.....	55

Tab. 32. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie bez progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu EGFR.....	56
Tab. 33. Wyniki porównania NIVO vs DOC - przeżycie bez progresji choroby lub zgonu (PFS) po min. 24 miesiącach obserwacji. ....	57
Tab. 34. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies.....	58
Tab. 35 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).....	59
Tab. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie.....	60
Tab. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie.....	60
Tab. 38. Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna.....	61
Tab. 39. Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby.....	61
Tab. 40. Wyniki porównania NIVO vs DOC – mediana czasu do odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi.....	62
Tab. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią.....	63
Tab. 42. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 057 dla Polski (dane Wnioskodawcy).....	64
Tab. 43 Wyniki porównania NIVO vs DOC – poprawa objawów związanych z chorobą w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg kwestionariusza LCSS ASBI.....	65
Tab. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.....	68
Tab. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza <i>post hoc</i> ).....	71
Tab. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi na leczenie w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.....	72
Tab. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po 24 mies. obserwacji w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.....	73
Tab. 48. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1.....	73
Tab. 49. Zgłoszenia dla niwolumabu i docetakselu w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków do czerwca 2016 r.....	77
Tab. 50. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	79
Tab. 51. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	97
Tab. 52. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	103
Tab. 53. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	114
Tab. 54. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (RR).....	115
Tab. 55. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).....	116
Tab. 56. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane po min. 24 mies. obserwacji.....	118
Tab. 57. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania – badanie CheckMate 003.....	126
Tab. 58. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych włączonych do opracowania, badanie CheckMate 003 – cd.....	126
Tab. 59. Ocena jakości badania CheckMate 003 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	129
Tab. 60. Charakterystyka populacji chorych biorących udział w badaniu CheckMate 003.....	130



Tab. 61 Wyniki dot. skuteczności stosowania niwolumabu – badanie CheckMate 003 (stan na wrzesień 2014 r.).....	131
Tab. 62. Skala sprawności ECOG. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.....	147
Tab. 63. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.....	148
Tab. 64 Kwestionariusz EQ-5D w języku polskim. ....	149
Tab. 65. Krytyczna ocena badania CheckMate 057.....	153
Tab. 66. Krytyczna ocena badania CheckMate 003.....	155

## Spis rycin

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	18
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2019. ....	19
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (diagram QUOROM/PRISMA). ....	32
Ryc. 4 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odciążenia 18.03.2015) (RR).....	45
Ryc. 5 Odsetek pacjentów, którzy kontynuowali badanie CheckMate 057 (data odciążenia 18.03.2015) (RD).....	45
Ryc. 6. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 13,2 mies. obserwacji. ....	49
Ryc. 7 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. (RR).....	49
Ryc. 8 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 12 mies. (RD). ....	49
Ryc. 9. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji. ....	50
Ryc. 10. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji, cd. ....	51
Ryc. 11. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) po min. 17,2 miesiącach obserwacji.....	52
Ryc. 12 Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. (RR).....	52
Ryc. 13 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 18 mies. (RD).....	52
Ryc. 14. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza po min. 24 miesiącach obserwacji).....	53
Ryc. 15. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. (RR).....	54
Ryc. 16. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. (RD).....	54
Ryc. 17. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po min. 13,2 mies. obserwacji.....	55
Ryc. 18 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. (RR).....	55
Ryc. 19 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 12 mies. (RD).....	55
Ryc. 20. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w predefiniowanych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji. ....	56
Ryc. 21. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w predefiniowanych subpopulacjach chorych po min. 13,2 mies. obserwacji, cd. ....	57
Ryc. 22. Wyniki porównania NIVO vs DOC – przeżycie bez progresji choroby lub zgonu (PFS) po min. 24 miesiącach obserwacji. ....	58
Ryc. 23. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. (RR).....	58
Ryc. 24. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu 24 mies. (RD).....	59
Ryc. 25 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RR).....	59
Ryc. 26 Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR; RD).....	59
Ryc. 27 Wyniki porównania NIVO vs DOC – całkowita odpowiedź na leczenie (RR).....	60
Ryc. 28 Wyniki porównania NIVO vs DOC - całkowita odpowiedź na leczenie (RD).....	60
Ryc. 29 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RR).....	60

---

Ryc. 30 Wyniki porównania NIVO vs DOC - częściowa odpowiedź na leczenie (RD). .....	61
Ryc. 31 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RR).....	61
Ryc. 32 Wyniki porównania NIVO vs DOC – choroba stabilna (RD). .....	61
Ryc. 33 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RR). .....	62
Ryc. 34 Wyniki porównania NIVO vs DOC – progresja choroby (RD). .....	62
Ryc. 35 Wyniki porównania NIVO vs DOC – czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	63
Ryc. 36. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RR).....	63
Ryc. 37. Wyniki porównania NIVO vs DOC - odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią (RD). .....	63
Ryc. 38 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zmiana objawów choroby w skali LCSS (domena objawowo-specyficzna). .....	65
Ryc. 39 Wyniki porównania NIVO vs DOC – poprawa objawów związanych z chorobą w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg kwestionariusza LCSS ASBI (RR).....	66
Ryc. 40 Wyniki porównania NIVO vs DOC – poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowych wg kwestionariusza LCSS ASBI (RD). .....	66
Ryc. 41. Wyniki porównania NIVO vs DOC – skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza. ....	67
Ryc. 42. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RR). .....	69
Ryc. 43. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RD). .....	70
Ryc. 44. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza <i>post hoc</i> ) (RR). .....	71
Ryc. 45. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (dane ChPL; analiza <i>post hoc</i> ) (RD). .....	72
Ryc. 46. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RR). .....	74
Ryc. 47. Wyniki porównania NIVO vs DOC – odsetek chorych, którzy przeżyli 24 mies. w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (RD). .....	75
Ryc. 48 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RR). .....	82
Ryc. 49 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RD). .....	83
Ryc. 50 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RR). .....	84
Ryc. 51 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RD). .....	85
Ryc. 52 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 3 (RR). .....	86
Ryc. 53 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 3 (RD). .....	87
Ryc. 54 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 4 (RR). .....	88
Ryc. 55 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 4 (RD). .....	89
Ryc. 56 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 5 (RR). .....	90
Ryc. 57 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 5 (RD). .....	91
Ryc. 58 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 6 (RR). .....	92

---

---

Ryc. 59 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 6 (RD).....	93
Ryc. 60 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 7 (RR).....	94
Ryc. 61 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 7 (RD).....	95
Ryc. 62 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RR).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Ryc. 63 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane łącznie występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RD).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Ryc. 64 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RR).....	98
Ryc. 65 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RD).....	99
Ryc. 66 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RR).....	100
Ryc. 67 Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RD).....	101
Ryc. 68. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RR).....	105
Ryc. 69. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 1 (RD).....	106
Ryc. 70. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RR).....	107
Ryc. 71. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 2 (RD).....	108
Ryc. 72. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 3 (RR).....	109
Ryc. 73. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 3 (RD).....	110
Ryc. 74. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 4 (RR).....	111
Ryc. 75. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq$ 5% pacjentów, cz. 4 (RD).....	112
Ryc. 76. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 1 (RR).....	119
Ryc. 77. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 1 (RD).....	120
Ryc. 78. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 2 (RR).....	121
Ryc. 79. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 2 (RD).....	122
Ryc. 80. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 3 (RR).....	123
Ryc. 81. Wyniki porównania NIVO vs DOC – zdarzenia niepożądane występujące po min. 24 mies. obserwacji, cz. 3 (RD).....	124

---

## Piśmiennictwo

---

- 1 [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2016.
- 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](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 30.06.2016 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.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) [dostęp 30.06.2016 r.].
- 5 World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- 6 European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer.  
[http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19\\_lung\\_cancer.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf) [dostęp 30.06.2016 r.].
- 7 Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- 8 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.
- 9 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 30.06.2016 r.].
- 10 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 27.06.2016 r.].
- 11 U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health  
[http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_strategy.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html) [dostęp 27.06.2016 r.].
- 12 Clinical Evidence (BMJ).  
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 27.06.2016 r.].

- 
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Borghaei et al. Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2016 Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, IL, USA.
- <sup>18</sup> Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- <sup>19</sup> Horn L, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). ESMO European Cancer Congress (ECC), September 25-29, 2015, Vienna, Austria. Abstract 3010. <http://www.careeducation.ca/news/2015/10/5/ecc-2015-checkmate-057-trial> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>20</sup> European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>21</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>22</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Opdivo (nivolumab) Injection. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm472431.htm> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>23</sup> U.S. Food and Drug Administration. Opdivo: Highlights of prescribing informations. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125554s019lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s019lbl.pdf) [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>24</sup> Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>25</sup> DrugLib. <http://www.druglib.com/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- <sup>26</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- <sup>27</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison

CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> 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. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2004-12.

<sup>30</sup> Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Menecier 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, 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. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257-65.

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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/> [dostęp 30.06.2016 r.].

<sup>33</sup> Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leighl N, McLeod D, Hirsh V. Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*. 2016 May 10;34(14):1676-88.

<sup>34</sup> 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.

<sup>35</sup> Opinia [redacted] 25.07.2016 r.

<sup>36</sup> Opinia [redacted] 22.07.2016 r.

<sup>37</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>38</sup> National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment. Updated May 11, 2016. [http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/\\_205](http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_205)

<sup>39</sup> Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status.

[http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html) [dostęp 21.10.2015 r.].

<sup>40</sup> Agencja Oceny Technologii 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](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.].

<sup>41</sup> 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.

<sup>42</sup> 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](http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D) [dostęp 30.06.2016 r.].

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farm Pol*, 2009, 65(8): 572-580.

<sup>45</sup> 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* 2007, tom 15, nr 3, 90–96.

<sup>46</sup> Agencja Oceny Technologii 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](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/078/AW/078_AW_12_4351_2_Nplate_ITP_analiza_kliniczna.pdf) [dostęp 30.06.2016 r.].