

ANALIZA KLINICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (YERVOY®) ORAZ CHEMIOTERAPIĄ W LECZENIU I LINII PRZERZUTOWEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 listopada 2020 roku

W dniu 1 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	16
2.5. Analiza wyników.....	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	18
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania CheckMate-9LA.....	20
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	23
4.1. Przeżycie całkowite.....	23
4.1.1. Analiza w warstwach.....	24
4.2. Progresja choroby	26
4.2.1. Analiza w warstwach.....	28
4.3. Odpowiedź na leczenie.....	32
4.3.1. Analiza w warstwach.....	34
4.4. Zaprzeszanie terapii.....	35
4.5. Zdarzenia niepożądane.....	36
4.6. Jakość życia.....	46
4.6.1. Zmiana jakości życia	47

4.6.2. Czas do pogorszenia objawów	49
5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	52
6. WNIOSKI	58
7. OGRANICZENIA.....	59
8. DYSKUSJA	60
9. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	63
10. BIBLIOGRAFIA	64
11. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	68
ANEKS A. WYNIKI WYSZUKIWANIA	71
A.1. Strategie wyszukiwania badań.....	71
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków	76
A.3. Badania wykluczone z analizy	77
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	82
B.1. Charakterystyka badania CheckMate-9LA	82
B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-9LA	87
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA CHECKMATE-9LA	90
C.1. Analiza w warstwach (IA1).....	90
C.2. Ekspozycja na leczenie.....	93
C.3. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa	96
C.4. Dalsze leczenie	98
ANEKS D. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI RCT	99
ANEKS E. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	102
E.1. EMA (ADRREPORTS).....	102
E.2. Raporty WHO / VigiBase.....	102

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-3L UI	Wskaźnik użyteczności prezentujący wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (<i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level version Utility index</i>)
EQ-5D-3L VAS	Wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (<i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level version Visual analog scale</i>)
ETO	Etopozyd
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Analiza pośrednia (<i>Interim analysis</i>)

IMAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (<i>Immune-mediated adverse events</i>)
IPI	Ipilimumab
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (<i>Interactive web-response system</i>)
KAR	Karboplatyna
LCSS ASBI	Skala objawów raka płuca – wskaźnik objawowy (<i>Lung cancer symptom scale average symptom burden index</i>)
LCSS 3-IGI	Skala objawów raka płuca – wskaźnik globalny (<i>Lung cancer symptom scale 3-item global index</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MID	Minimalna istotna różnica (<i>Minimally important difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NIWO	Niwolumab
NIWO + IPI + CTH	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Objective Response Rate</i>)

PAC	Paklitaksel
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PMX	Pemetreksed
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment-related adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WIN	Winorelbina

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIWO + IPI + CTH) z komparatorem, tj. chemioterapią standardową (CTH). Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 badanie RCT dla porównania NIWO + IPI + CTH z CTH (CheckMate-9LA), w którym wzięło udział 719 pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania, bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio terapią systemową.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wykazano istotną statystycznie przewagę NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,66 [0,55; 0,80]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,68 [0,57; 0,82]),
- uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,54 [1,23; 1,92], NNT = 8 [5; 16]),
- wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia pacjentów (HR = 0,63 [0,52; 0,75]).

W ramieniu NIWO + IPI + CTH mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była 2-krotnie dłuższa niż w ramieniu CTH (11,3 mies. [8,5; NR] vs 5,6 mies. [4,4; 7,5]). Ponadto w 12. miesiącu od wystąpienia odpowiedzi na leczenie estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie było 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych samą CTH (49% vs 24%).

Wyższą skuteczność NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, a także niezależnie od typu histologicznego NDRP.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mediana czasu ekspozycji na leczenie schematem NIWO + IPI + CTH była 2,5-krotnie dłuższa niż na leczenie terapią CTH, a pomimo tego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia [redacted] oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

[redacted]
[redacted]

- ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (RR = 1,67 [1,26; 2,20], NNH = 8 [5; 17]),

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wyniki analizy jakości życia

Pomiędzy terapią NIWO + IPI + CTH a CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmiany jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźników LCSS ASBI, LCSS 3-IGI oraz EQ-5D-3L VAS. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH w odniesieniu do **zmniejszenia ryzyka wystąpienia definitywnego pogorszenia stanu zdrowia** związanego z objawami choroby, ocenianego przy użyciu:

- wskaźnika LCSS ASBI ogółem (HR = 0,66 [0,47; 0,92]) oraz dla poszczególnych objawów obejmujących: utratę łaknienia (HR = 0,70 [0,54; 0,92]), zmęczenie (HR = 0,64 [0,50; 0,82]), kaszel (HR = 0,55 [0,39; 0,78]) oraz ból (HR = 0,53 [0,40; 0,70]),
- wskaźnika LCSS 3 IGI ogółem (HR = 0,66 [0,50; 0,88]) oraz wszystkich jego elementów, tj. objawu niepokoju (HR = 0,56 [0,42; 0,75]), wpływu leczenia na poziom aktywności (HR = 0,68 [0,52; 0,88]) oraz jakości życia związanej ze zdrowiem (HR = 0,64 [0,49; 0,86]),
- wskaźnika EQ-5D-3L VAS (HR = 0,73 [0,58; 0,93]) oceniającego ogólny stan zdrowia oraz EQ-5D-3L UI (HR = 0,72 [0,57; 0,90]) oceniającego takie parametry, jak: mobilność, samoopieka, wykonywanie codziennych czynności, ból i dyskomfort oraz lęk i depresja.

■ Wnioski końcowe

Wśród pacjentów z nieleczonym uprzednio, przerzutowym NDRP dodanie NIWO + IPI do zredukowanej do 2 cykli CTH w porównaniu ze standardową CTH przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża czas jej trwania. Profil bezpieczeństwa terapii NIWO + IPI + CTH uznano za akceptowalny. Mimo, że analizowany schemat obejmuje stosowanie czterech leków – to stosowanie terapii NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH nie obniża jakości życia chorych, przyczynia się natomiast do zmniejszenia ryzyka wystąpienia definitywnego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanych w leczeniu I linii u dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z:
 - przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz
 - brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz
 - brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inhibitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK.

Interwencja

- Niwolumab dodany do ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NIWO + IPI + CTH).

Komparator

- Chemioterapia (CTH) standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd).

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badania,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badania włączonego do analizy,
- porównanie siły interwencji porównywanych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ przerzutowym (IV stadium zaawansowania) NDRP, oraz ○ brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz ○ brakiem mutacji w genie EGFR i brakiem translokacji w genie ALK. 	• X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab dodany do ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny 	• X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd). 	• X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	• X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (DS i PN), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (DS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (PN).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka płuca (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2020 roku i zaktualizowano w listopadzie 2020 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (DS i PN lub JK i PN). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [4]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [5, 6] (Aneks D).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według ECOG, typ histologiczny NDRP, obecność przerzutów do kości, wątroby lub OUN, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badania włączonego do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (DS). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (PN).

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (DS). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (PN).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3561 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 3124 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 36 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie RCT (CheckMate-9LA) porównujące NIWO + IPI + CTH z CTH stosowane w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), opisane w 9 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 2).

Ponadto, zgodnie z prośbą zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych, w analizie uwzględniono publikację pełnotekstową do badania CheckMate-9LA (Paz-Ares 2021), opublikowaną po dacie złożenia wniosku [7].

W wyniku przeszukania nie odnaleziono przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania NIWO + IPI + CTH w populacji docelowej.

Nie odnaleziono również badań efektywności rzeczywistej dla NIWO + IPI + CTH spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

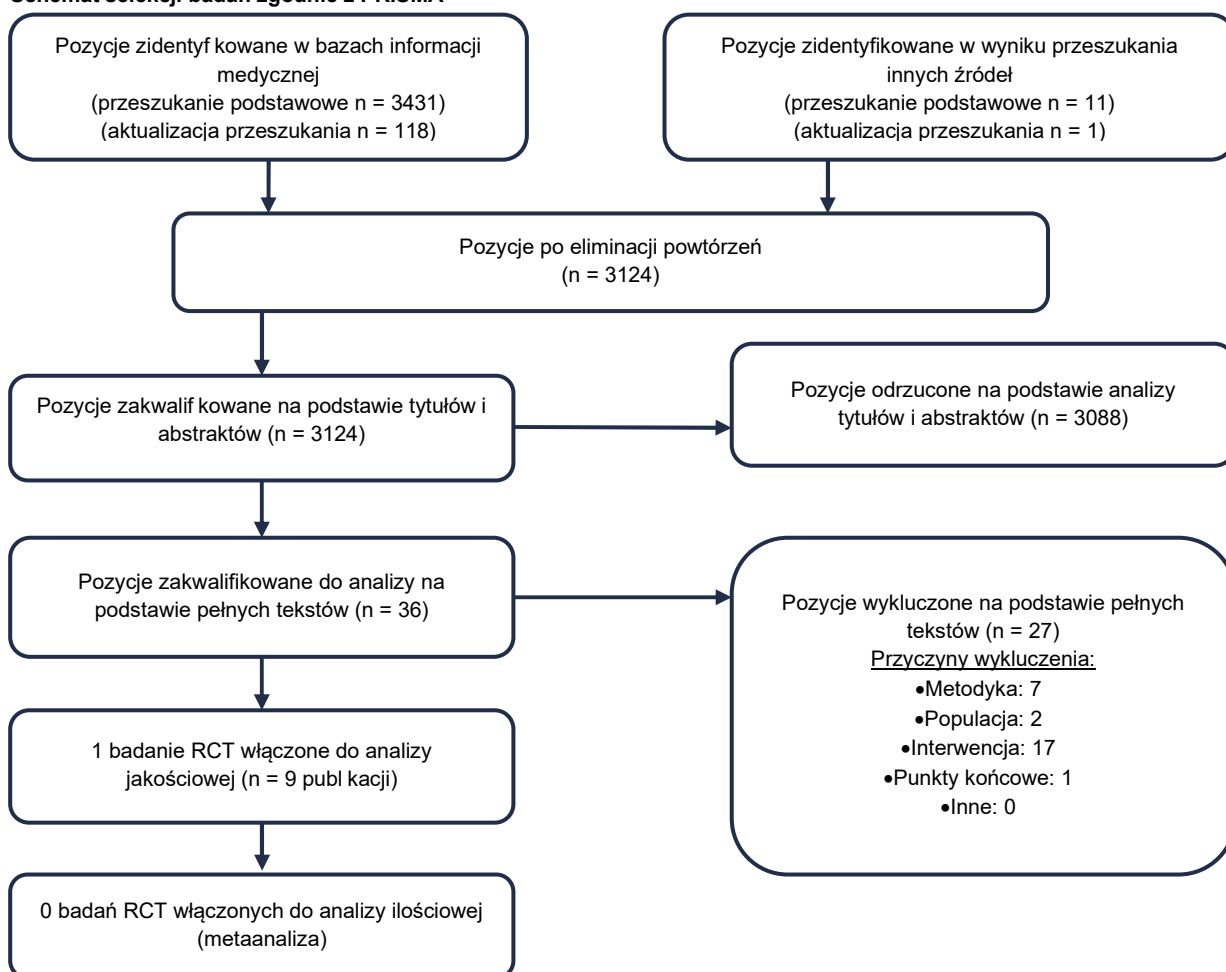


Tabela 2.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie CheckMate-9LA (RCT)			
1.	John 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[8]
2.	Paz-Ares 2021*	Publikacja pełnotekstowa	[7]
3.	Reck 2020a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacje)	[9]
4.	Reck 2020b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[10]
5.	NCT03215706	Raport z clinicaltrials.gov	[11]
6.	EUCTR2017-001195-35	Raport z EU Clinical Trials Register	[12]
7.		Raport EMA	[13]
8.		Raport FDA	[14]
9.		Protokół do badania CheckMate-9LA	[15]
10.			

* Publikacja nie ujęta w schemacie selekcji badań zgodnie z PRISMA, opublikowana po dacie złożenia wniosku, uwzględniona w analizie na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych.

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania CheckMate-9LA

Badanie CheckMate-9LA stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT), obejmującą dorosłych pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania¹, nieleczonych uprzednio terapią systemową, u których nie stwierdzono obecności mutacji genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ani rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny NDRP (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy). Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu internetowego (ang. *interactive web-response system*, IWRS).

W procedurze randomizacji 719 pacjentów biorących udział w badaniu przydzielono do jednej z dwóch grup. W grupie kontrolnej (358 pacjentów) podano cztery 3-tygodniowe cykle CTH. W grupie badanej (361 pacjentów) stosowano:

- NIWO i.v. w dawce 360 mg co 3 tyg. oraz
- IPI i.v. w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. oraz
- dwa 3-tygodniowe cykle CTH.

Immunoterapię stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata. Rodzaj CTH stosowanej zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej był zależny od typu histologicznego NDRP:

- u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP stosowano karboplatynę i.v. o docelowej wartości AUC 5 lub 6 lub cisplatynę i.v. w dawce 75 mg/m² w skojarzeniu z pemetreksedem i.v. w dawce 500 mg/m²,
- u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP stosowano karboplatynę i.v. o docelowej wartości AUC 6 w skojarzeniu z paklitakselem i.v. w dawce 200 mg/m² (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje CTH stosowanej w badaniu CheckMate-9LA

Rodzaj CTH	NIWO + IPI + CTH	CTH
CIS	74/361 (20%)	75/358 (21%)
KAR	284/361 (79%)	280/358 (78%)
PAC	115/361 (32%)	111/358 (31%)
PMX	244/361 (68%)	239/358 (67%)

¹ Dopuszczano także udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium zaawansowania IIIB) z nawrotem choroby po zastosowaniu chemoradioterapii, szczególnie tych bez możliwości wyleczenia. Pacjenci z nawrotem choroby do stadium przerzutowego stanowili 7% populacji włączonej do badania.

Dodatkowo w grupie kontrolnej leczonej CTH, wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu i.v. w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. Terapię podtrzymującą kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności i otrzymało ją 45% pacjentów z grupy kontrolnej.

W badaniu nie dopuszczano możliwości *cross-over*. Pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymali:

- chemioterapię 29% vs 22% odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH vs CTH,
- immunoterapię 5% vs 30% odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH vs CTH.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami (Tabela 4). Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat, a kobiety stanowiły 30% populacji włączonej do badania. NDRP w IV stadium zaawansowania zdiagnozowano u 93% chorych, natomiast u pozostałych stwierdzono nawrót choroby do stadium przerzutowego. Pacjenci z NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym stanowili 69% populacji. Średni odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wynosił 61%, w tym poziom ekspresji PD-L1 1–49% potwierdzono u 35% pacjentów, a PD-L1 $\geq 50\%$ u 26% pacjentów. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u 17% chorych.

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania CheckMate-9LA leczonych NIWO + IPI + CTH lub CTH

POPULACJA		NIWO + IPI + CTH	CTH
Liczebność grup		361	358
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		65 (35–81)	65 (26–86)
Płeć (% kobiet)		30%	30%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	31%	31%
	Niepłaskonabłonkowy	69%	69%
Ekspresja PD-L1 (%)	Określony poziom ^a	94%	93%
	<1%	40%	39%
	$\geq 1\%$	60%	61%
	1–49%	38%	32%
	$\geq 50\%$	22%	29%
Przerzuty (%)	Kości	27%	31%
	Wątroba	19%	24%
	OUN	18%	16%

a) U 6% oraz 7% pacjentów odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH nie dało się określić poziomu ekspresji PD-L1. Odsetki pacjentów z PD-L1 <1%, $\geq 1\%$, 1–49% oraz $\geq 50\%$ przeliczono dla pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 (N = 338 w grupie NIWO + IPI + CTH oraz N = 333 w grupie CTH).

Wyniki badania CheckMate-9LA pochodzą z 2 zaplanowanych analiz cząstkowych (IA, ang. *interim analysis*):

- IA1,
 - w której okres obserwacji wynosił minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych wyników;

- mediana okresu obserwacji wyniosła 9,7 mies. (*cut-off*: 3 października 2019 roku),
- IA2,
 - w której okres obserwacji wynosił minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych wyników;
 - mediana okresu obserwacji wyniosła 13,2 mies. (*cut-off*: 9 marca 2020 roku);
 - przy czym wskazać trzeba, że niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę IA2 uznano za finalną.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu CheckMate-9LA było przeżycie całkowite. Ponadto analizowano: przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (ang. *blinded independent review committee*, BIRC), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania oraz czas do jej uzyskania, a także bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów. W ramach badania CheckMate-9LA przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na wiek, płeć, rasę, region zamieszkania, stan sprawności, palenie tytoniu, typ histologiczny NDRP, ekspresję PD-L1, stopień NDRP w momencie diagnozy, obecność przerzutów do OUN, wątroby oraz kości, a także ze względu na rodzaj stosowanej CTH.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat analysis*, ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast analizę bezpieczeństwa oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. *modified intention to treat analysis*, mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 5). Sponsorem badania była firma Bristol-Myers Squibb Company.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 5.
Skrócona ocena wiarygodności badania CheckMate-9LA wg skali Cochrane

Domena	CheckMate-9LA
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 34-procentową redukcją ryzyka zgonu (Tabela 6, Wykres 1, Wykres 2).

W 12. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów było o 16% wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych CTH (Tabela 7).

Tabela 6.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
9,7 mies.^a	361	14,1 mies. [13,2; 16,2]	358	10,7 mies. [9,5; 12,4]	0,69 [0,55; 0,87]	0,0006
13,2 mies.^b	361	15,6 mies. [13,9; 20,0]	358	10,9 mies. [9,5; 12,6]	0,66 [0,55; 0,80]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Dane z publikacji Reck 2020a.

a) Pacjenci pozostający nadal pod obserwacją zostali ocenieni w ostatnim dniu, w którym potwierdzono że żyją (57% oraz 46% pacjentów odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH).

b) Pacjenci pozostający nadal pod obserwacją zostali ocenieni w ostatnim dniu, w którym potwierdzono że żyją (47% oraz 32% pacjentów odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH).

Tabela 7.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

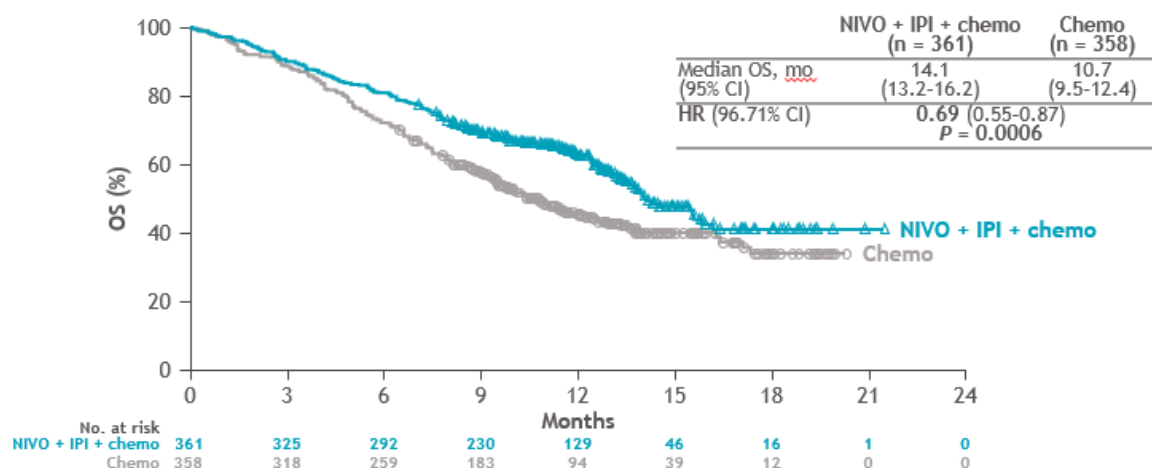
Czas od randomizacji	NIWO + IPI + CTH		CTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.^a	361	81% ██████████	358	72% ██████████
12 mies.^b	361	63% [58; 68]	358	47% [42; 52]

██████████
Dane z publikacji Paz-Ares 2021, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

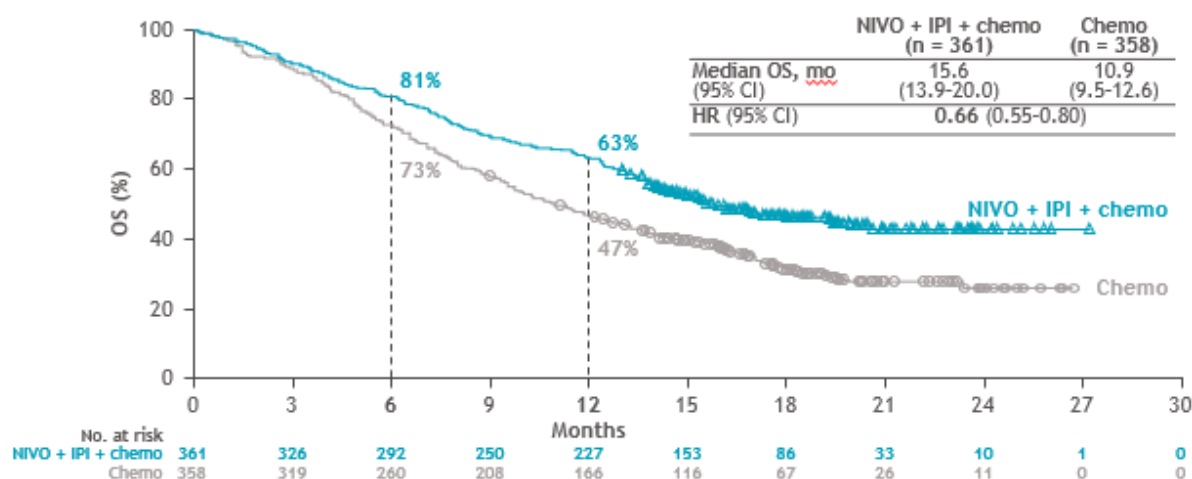
b) Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Wykres 1.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1)



Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies. Źródło: Reck 2020a.

Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)



Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies. Źródło: Reck 2020a.

4.1.1. Analiza w warstwach

Wyniki analizy w warstwach dla przeżycia całkowitego wskazują na przewagę NIWO + IPI + CTH nad CTH w większości analizowanych subpopulacji, w tym także w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 (Tabela 8 oraz Aneks C.1).

Tabela 8.
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH		
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	361	358	0,66 [0,55; 0,80]	x	
Wiek	<65 lat	176	0,61 [0,47; 0,80]	0,084	
	65–74 lat	176	0,61 [0,47; 0,80]		
	≥65–75 lat	148	0,62 [0,46; 0,85]		
	≥75 lat	37	1,21 [0,69; 2,12]		
Płeć	Mężczyźni	252	0,66 [0,53; 0,82]	0,895	
	Kobiety	109	0,68 [0,47; 1,00]		
Stan sprawności wg ECOG	0	113	0,48 [0,32; 0,71]	0,050	
	1	247	0,75 [0,60; 0,93]		
	Obecnie lub w przeszłości	315	0,62 [0,50; 0,75]		0,039
	Nigdy	46	1,14 [0,66; 1,97]		
Typ histologiczny NDRP	Płaskonabłonkowy	115	0,62 [0,45; 0,86]	0,601	
	Nieplaskonabłonkowy	246	0,69 [0,55; 0,87]		
Ekspresja PD-L1	<1%	135	0,62 [0,45; 0,85]	0,877	
	≥1%	203	0,64 [0,50; 0,82]		
	<1%	135	0,62 [0,45; 0,85]	0,954	
	1–49%	127	0,61 [0,44; 0,84]		
	≥50%	76	0,66 [0,44; 0,99]		
Przerzuty do OUN	TAK	64	0,38 [0,24; 0,60]	0,008	
	NIE	297	0,75 [0,61; 0,92]		
Przerzuty do wątroby	TAK	68	0,83 [0,57; 1,20]	0,237	
	NIE	293	0,64 [0,51; 0,80]		
Przerzuty do kości	TAK	97	0,74 [0,53; 1,01]	0,513	
	NIE	264	0,65 [0,51; 0,82]		

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N		N		HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji

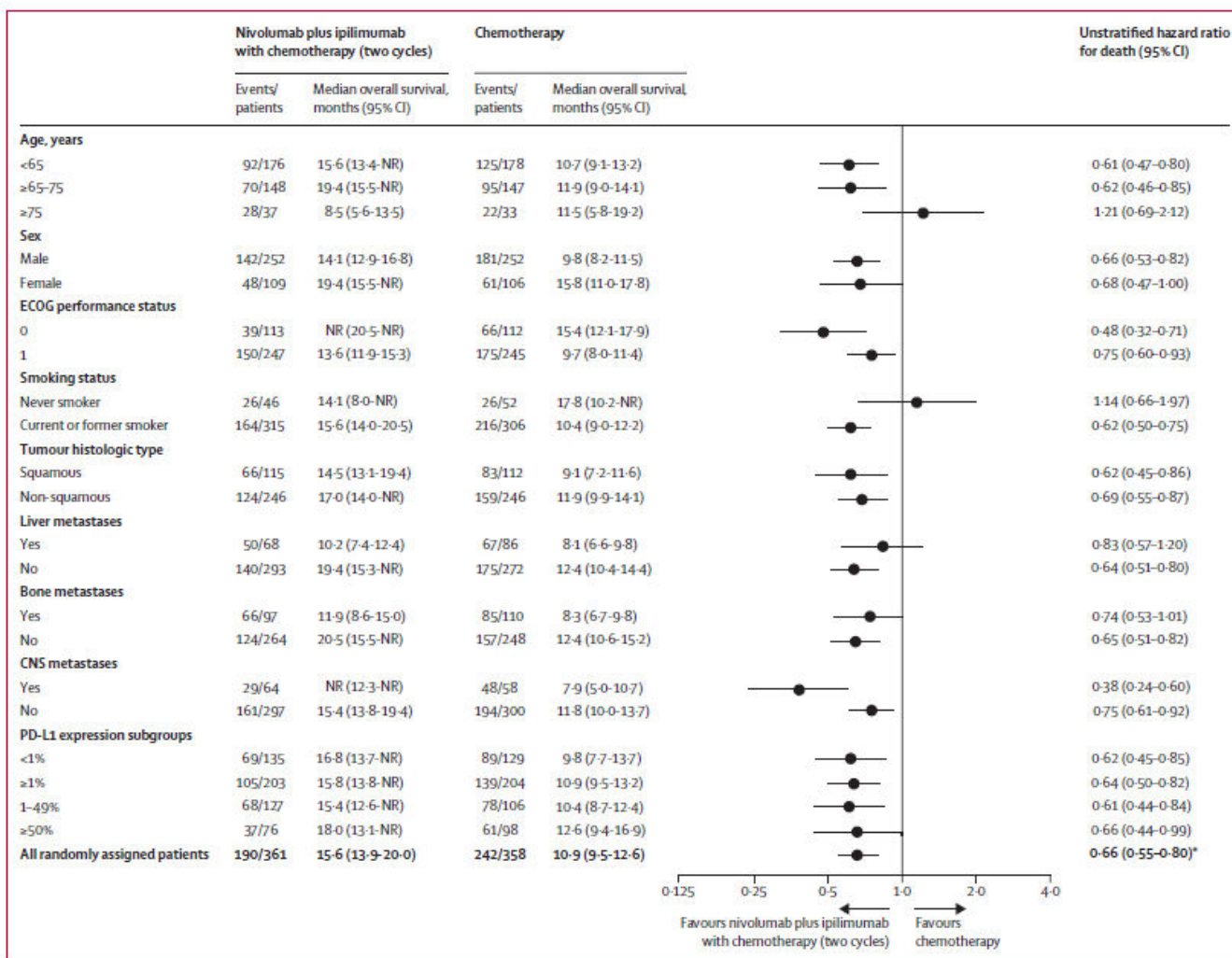
CIS – cisplatyna; KAR – karboplatyna; PAC – paklitaksel; PMX - pemetreksed

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, chyba że zaznaczono inaczej.

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Wykres 3.

Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)



Źródło: Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

4.2. Progresa choroby

Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie, 32-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (Tabela 9, Wykres 4).

W 12. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji było prawie 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych CTH (Tabela 10).

Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH przyczyniło się ponadto do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia pacjentów. Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 37-procentową redukcją ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (Tabela 11).

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
9,7 mies.	361	6,8 mies. [5,6; 7,7] ^b	358	5,0 mies. [4,3; 5,6] ^b	0,70 [0,57; 0,86]^c	0,0001
13,2 mies.^a	361	6,7 mies. [5,6; 7,8]	358	5,0 mies. [4,3; 5,6]	0,68 [0,57; 0,82]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Dane z publikacji Reck 2020a, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon zostali ocenzeni w dniu ostatniej oceny guza; pacjenci, którzy nie mieli żadnych ocen guza w ramach badania i nie zmarli zostali ocenzeni w dniu randomizacji; pacjenci u których nie nastąpiła progresja choroby i którzy przeszli na paliatywną terapię miejscową lub kolejną terapię przeciwnowotworową zostali ocenzeni w dniu ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem kolejnej terapii.

b) Dane dla 95% CI z raportu clinicaltrials.gov (NCT03215706).

c) Zgodnie z raportem EMA 0,72 [0,60; 0,86].

Tabela 10.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Czas od randomizacji	NIWO + IPI + CTH		CTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.^a	361	51% ██████████	358	36% ██████████
12 mies.^b	361	33% ██████████	358	18% ██████████

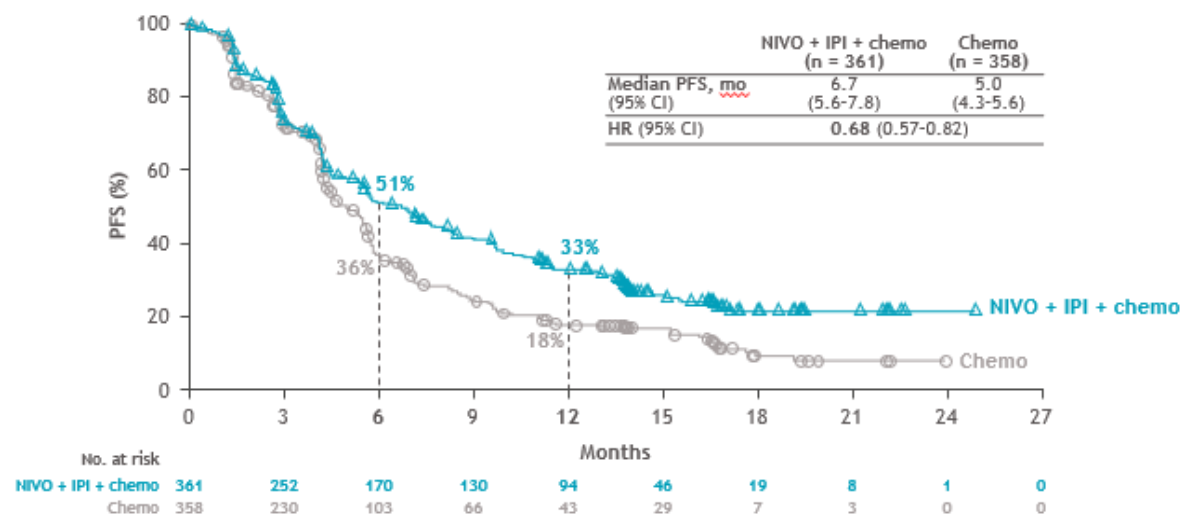
Dane z publikacji Reck 2020a, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)



Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies. Źródło: Reck 2020a.

Tabela 11.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)^a w ocenie badacza dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
9,7 mies. ^b	361	13,34 [11,86; 14,46]	358	8,71 [7,43; 9,79]	0,62 [0,51; 0,76]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnie udokumentowanej progresji choroby po kolejnej linii terapii w ocenie badacza lub do zgonu.

b) Dane z raportu EMA.


4.2.1. Analiza w warstwach

Wyniki analizy w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na przewagę NIWO + IPI + CTH nad CTH w większości analizowanych subpopulacji, w tym także w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 (Tabela 12 oraz Aneks C.1).

Tabela 12.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	361	358	0,68 [0,57; 0,82]	x
Wiek	<65 lat	176	0,57 [0,45; 0,74]	0,051
	65–74 lat	176	0,57 [0,45; 0,74]	
	≥65–75 lat	148	0,75 [0,57; 0,98]	
	≥75 lat	37	1,17 [0,68; 2,03]	
Płeć	Mężczyźni	252	0,64 [0,52; 0,79]	0,214
	Kobiety	109	0,82 [0,60; 1,14]	
Rasa	Biała	252	0,64 [0,52; 0,79]	0,214
	Hiszpańska	109	0,82 [0,60; 1,14]	
	Asyjska	37	1,17 [0,68; 2,03]	
	Inna	37	1,17 [0,68; 2,03]	
Stan sprawności wg ECOG	0	113	0,58 [0,42; 0,79]	0,181
	1	247	0,75 [0,61; 0,93]	
	2	37	1,17 [0,68; 2,03]	
	3	37	1,17 [0,68; 2,03]	
Palenie tytoniu	Obecnie lub w przeszłości	315	0,62 [0,52; 0,75]	0,002
	Nigdy	46	1,42 [0,87; 2,31]	
Typ histologiczny NDRP	Płaskonabłonkowy	115	0,57 [0,42; 0,78]	0,180
	Niepłaskonabłonkowy	246	0,74 [0,60; 0,92]	
Ekspresja PD-L1	<1%	135	0,71 [0,53; 0,94]	0,752
	≥1%	203	0,67 [0,53; 0,84]	
	<1%	135	0,71 [0,53; 0,94]	0,812
	1–49%	127	0,69 [0,51; 0,94]	
	≥50%	76	0,61 [0,42; 0,89]	
Przerzuty do OUN	TAK	64	0,42 [0,28; 0,65]	0,015
	NIE	297	0,76 [0,63; 0,92]	
Przerzuty do wątroby	TAK	68	0,94 [0,65; 1,34]	0,090
	NIE	293	0,66 [0,54; 0,81]	
Przerzuty do kości	TAK	97	0,80 [0,58; 1,11]	0,329
	NIE	264	0,66 [0,54; 0,81]	

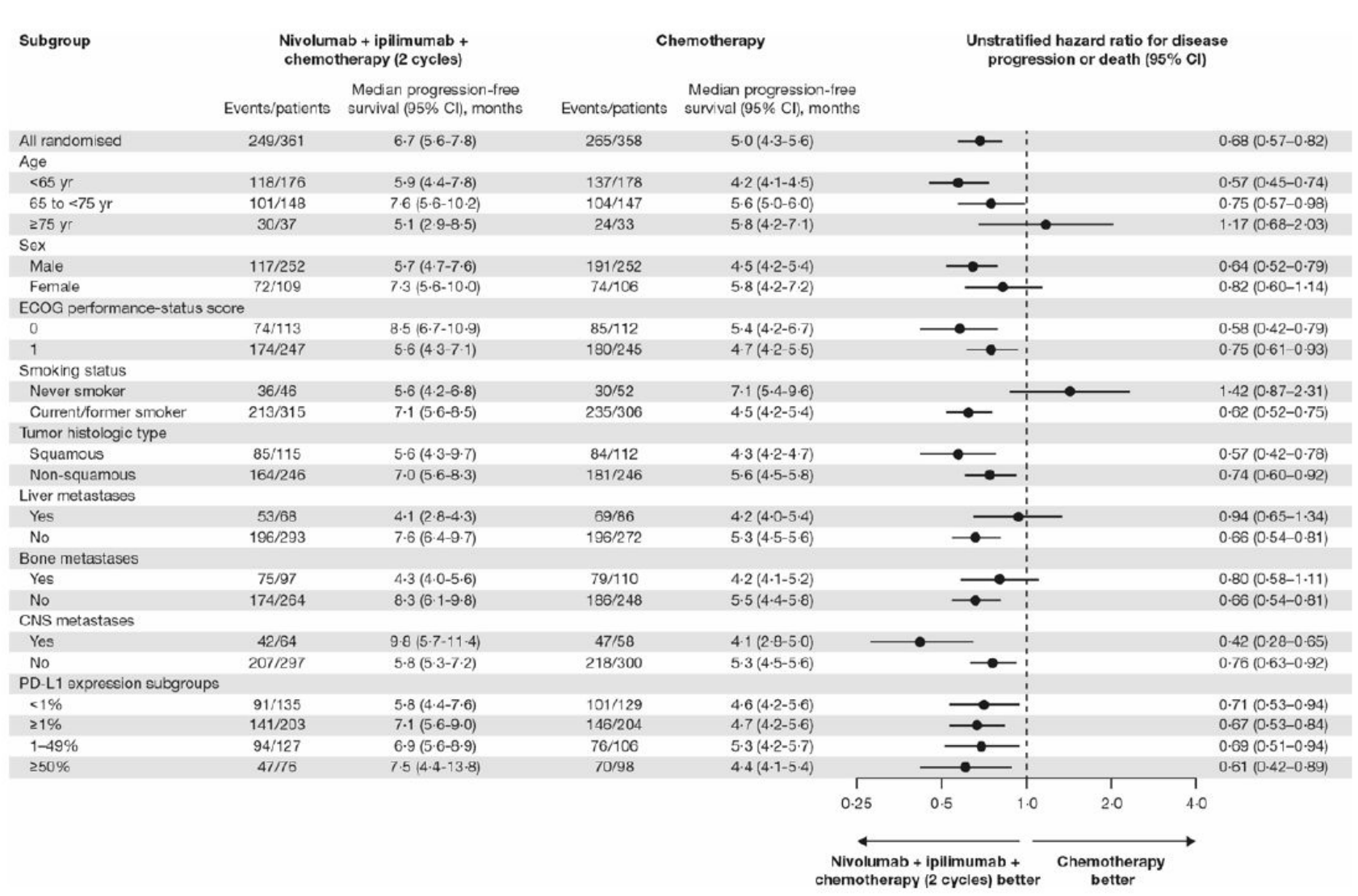
Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
	██████████	████	██████████	████
	██████████	████	██████████	
	██████████	████	██████████	

CIS – cisplatyna; KAR – karboplatyna; PAC – paklitaksel; PMX - pemetreksed

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, chyba że zaznaczono inaczej.

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Wykres 5.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)



Źródło: Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

4.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także odpowiedzi częściowej w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH przyczyniło się ponadto do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania kontroli choroby (wskaźnik DCR; Tabela 13).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z grupą CTH (2,6 mies. vs 1,5 mies.), jednak w grupie NIWO + IPI + CTH odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CTH (mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 11,3 mies. vs 5,6 mies., Tabela 14, Wykres 6). W 12. miesiącu od wystąpienia odpowiedzi na leczenie estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie było 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych samą CTH (Tabela 15, Wykres 6).

Tabela 13.
Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.^a				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	136/361 (38%)*	90/358 (25%)*	1,50 [1,20; 1,87] OR = 1,81 [1,31; 2,50]	NNT = 8 [6; 18]
Całkowita odpowiedź (CR)	7/361 (2%)*	3/358 (1%)*	2,31 [0,60; 8,88]	0,01 [-0,01; 0,03]
Częściowa odpowiedź (PR)	129/361 (36%)*	87/358 (24%)*	1,47 [1,17; 1,85]	NNT = 9 [6; 21]
Stabilna choroba (SD)	166/361 (46%)	184/358 (51%)	0,89 [0,77; 1,04]	-0,05 [-0,13; 0,02]
Progresja choroby (PD)	32/361 (9%)	45/358 (13%)	0,71 [0,46; 1,08]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Nieznana odpowiedź^c	27/361 (7%)	39/358 (11%)	0,69 [0,43; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR, CR + PR + SD)	302/361 (84%)	274/358 (77%)	1,09 [1,02; 1,18]	NNT = 15 [8; 77]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.^b				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	138/361 (38%)*	89/358 (25%)*	1,54 [1,23; 1,92] OR = 1,9 [1,4; 2,6]	NNT = 8 [5; 16]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/361 (2%)*	4/358 (1%)*	1,98 [0,60; 6,53]	0,01 [-0,01; 0,03]
Częściowa odpowiedź (PR)	130/361 (36%)*	85/358 (24%)*	1,52 [1,20; 1,91]	NNT = 9 [6; 18]
Stabilna choroba (SD)	164/361 (45%)	185/358 (52%)	0,88 [0,76; 1,02]	-0,06 [-0,14; 0,01]
Progresja choroby (PD)	32/361 (9%)	45/358 (13%)	0,71 [0,46; 1,08]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Nieznana odpowiedź^{c,d}	27/361 (7%)	39/358 (11%)	0,69 [0,43; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR, CR + PR + SD)	302/361 (84%)	274/358 (76%)	1,09 [1,02; 1,18]	NNT = 15 [8; 77]

* W tabeli przedstawiono dane n/N raportowane w publikacjach (nie wyliczane na podstawie odsetków), stąd dla dwóch okresów obserwacji pomimo takich samych odsetków liczby n są różne.

Wyniki OR raportowane przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Reck 2020a, chyba że zaznaczono inaczej.

c) Obejmuje pacjentów z odpowiedzią niemożliwą do określenia lub nie raportowaną.
d) Dane z publikacji Paz-Ares 2021.

Tabela 14.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)						
9,7 mies. ^a	136	2,5 mies. [1,1; 10,6]	90	1,6 mies. [1,2; 8,3]	bd	bd
13,2 mies. ^b	138	2,6 mies. [1,4–3,1]	89	1,5 mies. [1,4–2,8]	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)						
9,7 mies. ^a	136	10,0 mies. [8,2; 13,0]	90	5,1 mies. [4,3; 7,0]	bd	bd
13,2 mies. ^c	138	11,3 mies. [8,5; NR]	89	5,6 mies. [4,4; 7,5]	bd	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov (NCT03215706).

b) Dane z publikacji Paz-Ares 2021. Raportowano medianę [IQR].

c) Dane z publikacji Reck 2020a.

Tabela 15.

Estymowane odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Czas od wystąpienia odpowiedzi na leczenie	NIWO + IPI + CTH		CTH	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. ^a	361	73% [65; 80]	358	45% [34; 55]
12 mies. ^b	361	49% [40; 58]	358	24% [14; 34]

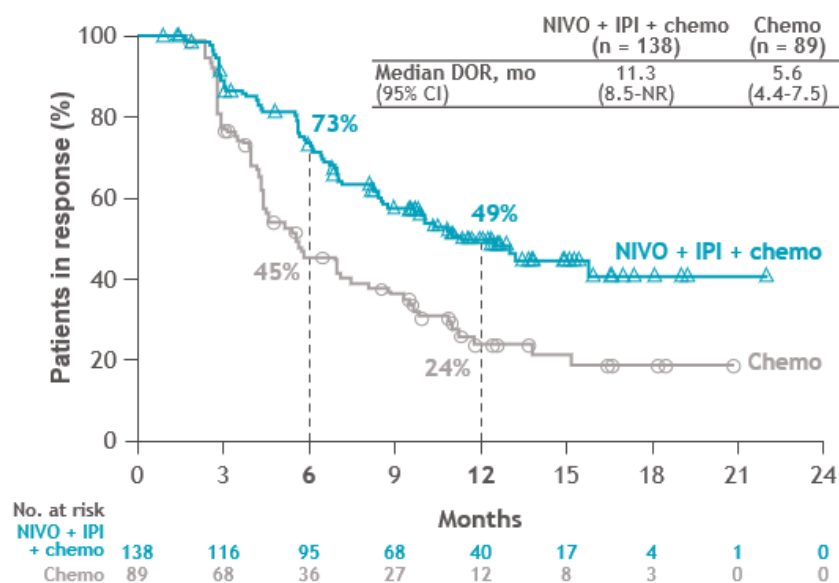
Dane z publikacji Reck 2020a oraz Paz-Ares 2021 (95%CI).

a) Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

b) Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Wykres 6.

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)



Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies. Źródło: Reck 2020a.

Przyczyna zaprzestania terapii	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Inny powód	5/361 (1%)	3/358 (1%)	1,65 [0,40; 6,86]	0,01 [-0,01; 0,02]

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov (NCT03215706).

b) 18 pacjentów (5%) częściowo zaprzestało terapii, tj. zaprzestało terapii IPI i kontynuowało terapię NIWO (dane z raportu EMA).

c) 19 pacjentów (5%) częściowo zaprzestało terapii, tj. zaprzestało terapii IPI i kontynuowało terapię NIWO.

d) Zgodnie z raportem EMA terapii zaprzestało ogółem 239 oraz 208 pacjentów odpowiednio z grup NIWO + IPI + CTH oraz CTH.

e) Dane z publikacji Paz-Ares 2021.

4.5. Zdarzenia niepożądane

Mediana czasu ekspozycji na leczenie NIWO + IPI + CTH była 2,5-krotnie dłuższa niż na leczenie CTH. Pomimo tego nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami NIWO + IPI + CTH oraz CTH odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE uznanych za związane z leczeniem (TRAE), w tym TRAE prowadzących do zgonu (Tabela 18).

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z terapią samą CTH wiązało się z kolei z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- [REDAKTOWANE] oraz TRAE 3–4. stopnia, [REDAKTOWANE]
- SAE uznanych za związane z leczeniem, w tym SAE 3–4. stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- [REDAKTOWANE] oraz TRAE prowadzących do zaprzestania terapii, w tym [REDAKTOWANE] oraz TRAE 3–4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 18).

W niniejszej analizie wyniki dotyczące wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych przedstawiono tylko dla dłuższego okresu obserwacji, tj. mediany 13,2 mies. (wyniki pochodzące z finalnej analizy), natomiast szczegółowe wyniki dla krótszego okresu obserwacji, tj. mediany 9,7 mies. są dostępne w raporcie EMA [13].

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TRAE o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagały częstego monitorowania lub częstej interwencji:

- TRAE skórnych, endokrynologicznych oraz żołądkowo-jelitowych 1–2. stopnia oraz 3. stopnia,
- TRAE wątrobowych 3. stopnia,
- TRAE płucnych oraz związanych z nadwrażliwością/reakcją związaną z infuzją 1–2. stopnia (Tabela 21).

Wśród pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia:

- szczegółowych TRAE 1–2. stopnia: przewlekłego zmęczenia, świądu, biegunki, wysypki, niedoczynności tarczycy i wysypki plamkowo-grudkowej oraz szczegółowych TRAE 3. stopnia: biegunki, zwiększenia poziomu lipazy oraz zwiększenia poziomu amylazy (Tabela 20),

Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- szczegółowych TRAE: nudności 1–2. stopnia, anemii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia, neutropenii 1–2. stopnia oraz 3. stopnia oraz trombocytopenii 1–2. stopnia (Tabela 20),
- szczegółowych TRAE typowo związanych ze stosowaniem CTH: anemii (w tym także 3–4. stopnia), neutropenii oraz trombocytopenii (Tabela 22).

Tabela 18.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.^a				
AE ogółem	355/358 (99%)	341/349 (98%)	1,01 [0,996; 1,03]	0,01 [-0,004; 0,03]
AE 3–4. stopnia	228/358 (64%)	184/349 (53%)	1,21 [1,06; 1,37]	NNH = 9 [5; 26]
TRAE ogółem	322/358 (90%)	304/349 (87%)	1,03 [0,98; 1,09]	0,03 [-0,02; 0,08]
TRAE 3–4. stopnia	159/358 (44%)	129/349 (37%)	1,20 [1,004; 1,44]	NNH = 13 [6; 434]
SAE ogółem	203/358 (57%)	144/349 (41%)	1,37 [1,18; 1,60]	NNH = 6 [4; 12]
SAE 3–4. stopnia	157/358 (44%)	111/349 (32%)	1,38 [1,14; 1,67]	NNH = 8 [5; 20]

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	100/358 (28%)	59/349 (17%)	1,65 [1,24; 2,20]	NNH = 9 [5; 20]
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	77/358 (22%)	38/349 (11%)	1,98 [1,38; 2,83]	NNH = 9 [6; 19]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	68/358 (19%)	26/349 (7%)	2,55 [1,66; 3,91]	NNH = 8 [6; 15]
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	54/358 (15%)	14/349 (4%)	3,76 [2,13; 6,64]	NNH = 9 [6; 14]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.^b				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAE ogółem	328/358 (92%)	306/349 (88%)	1,04 [0,99; 1,10]	0,04 [-0,01; 0,08]
TRAE 3–4. stopnia	168/358 (47%)	132/349 (38%)	1,24 [1,04; 1,48]	NNH = 10 [6; 54]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SAE uznane za związane z leczeniem	106/358 (30%)	62/349 (18%)	1,67 [1,26; 2,20]	NNH = 8 [5; 17]
SAE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem	91/358 (25%)	51/349 (15%)	1,74 [1,28; 2,37]	NNH = 9 [6; 20]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	69/358 (19%)	26/349 (7%)	2,59 [1,69; 3,96]	NNH = 8 [5; 14]
TRAE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	58/358 (16%)	16/349 (5%)	3,53 [2,07; 6,02]	NNH = 8 [6; 13]
TRAE prowadzące do zgonu ^d	7/358 (2%)	6/349 (2%)	1,14 [0,39; 3,35]	0,002 [-0,02; 0,02]

TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

a) Dane z raportu EMA, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Dane z publikacji Reck 2020a, chyba że zaznaczono inaczej. Zdarzenia niepożądane raportowane od otrzymania pierwszej dawki do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

c) Zgony spowodowane ogólnym zapaleniem płuc, zapaleniem wątroby, biegunką, posocznicą, hepatotoksycznością, ostrą niewydolnością nerek i trombocytopenią w grupie NIWO + IPI + CTH oraz posocznicą, anemią, pancytopenią, niewydolnością oddechową i neutropenią w grupie CTH.

d) Zgony spowodowane ostrą niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem CTH, trombocytopenią, ogólnym zapaleniem płuc, hepatotoksycznością, zapaleniem wątroby, biegunką, posocznicą i ostrą niewydolnością nerek w grupie NIWO + IPI + CTH oraz posocznicą, anemią, pancytopenią, niewydolnością oddechową, posocznicą płuc, gorączką neutropeniczną oraz nagłą śmiercią z powodu upadku potencjalnie związaną z leczeniem w grupie CTH.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAE ogółem	159/358 (44%)	171/349 (49%)	0,91 [0,77; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,03]	124/358 (35%)	111/349 (32%)	1,09 [0,88; 1,34]	0,03 [-0,04; 0,10]	44/358 (12%)	21/349 (6%)	2,04 [1,24; 3,36]	NNH = 15 [9; 48]
Nudności	91/358 (25%)	122/349 (35%)	0,73 [0,58; 0,91]	NNT = 11 [7; 36]	5/358 (1%)	3/349 (1%)	1,62 [0,39; 6,75]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Przewlekłe zmęczenie	72/358 (20%)	54/349 (16%)	11,70 [5,15; 26,55]	NNH = 5 [4; 7]	3/358 (1%)	8/349 (2%)	0,37 [0,10; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,004]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Świąd	72/358 (20%)	6/349 (2%)	11,70 [5,15; 26,55]	NNH = 5 [4; 7]	3/358 (1%)	0/349 (0%)	6,82 [0,35; 131,64]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Anemia	62/358 (17%)	82/349 (24%)	0,74 [0,55; 0,99]	NNT = 17 [9; 403]	20/358 (6%)	50/349 (14%)	0,39 [0,24; 0,64]	NNT = 12 [8; 23]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]
Biegunka	60/358 (17%)	39/349 (11%)	1,50 [1,03; 2,18]	NNH = 17 [9; 201]	13/358 (4%)	2/349 (1%)	6,34 [1,44; 27,87]	NNH = 32 [19; 103]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]
Wysypka	61/358 (17%)	11/349 (3%)	5,41 [2,89; 10,10]	NNH = 7 [5; 10]	6/358 (2%)	0/349 (0%)	12,67 [0,72; 224,13]	NNH = 59 [32; 414]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Niedoczynność tarczycy	56/358 (16%)	1/349 (<1%)	54,59 [7,60; 392,20]	NNH = 6 [5; 8]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	53/358 (15%)	36/349 (10%)	1,44 [0,97; 2,13]	0,04 [-0,004; 0,09]	8/358 (2%)	2/349 (1%)	3,90 [0,83; 18,23]	0,02 [-0,001; 0,03]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zmniejszony apetyt	55/358 (15%)	51/349 (15%)	1,05 [0,74; 1,49]	0,01 [-0,05; 0,06]	4/358 (1%)	4/349 (1%)	0,97 [0,25; 3,87]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Wymioty	42/358 (12%)	47/349 (14%)	0,87 [0,59; 1,29]	-0,02 [-0,07; 0,03]	6/358 (2%)	5/349 (1%)	1,17 [0,36; 3,80]	0,002 [-0,02; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zaparcia	32/358 (9%)	40/349 (12%)	0,78 [0,50; 1,21]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zwiększenie poziomu lipazy	4/358 (1%)	1/349 (<1%)	3,90 [0,44; 34,72]	0,01 [-0,004; 0,02]	17/358 (5%)	3/349 (1%)	5,52 [1,63; 18,68]	NNH = 25 [15; 67]	5/358 (1%)	0/349 (0%)	10,72 [0,60; 193,22]	NNH = 71 [36; 1516]
Neutropenia	11/358 (3%)	27/349 (8%)	0,40 [0,20; 0,79]	NNT = 22 [13; 75]	14/358 (4%)	26/349 (7%)	0,52 [0,28; 0,99]	NNT = 29 [15; 768]	10/358 (3%)	6/349 (2%)	1,62 [0,60; 4,42]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zwiększenie poziomu amylazy	11/358 (3%)	6/349 (2%)	1,79 [0,67; 4,78]	0,01 [-0,01; 0,04]	10/358 (3%)	0/349 (0%)	20,47 [1,20; 348,05]	NNH = 35 [21; 99]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	0/358 (0%)	1/349 (<1%)	0,32 [0,01; 7,95]	-0,003 [-0,01; 0,01]	9/358 (2%)	7/349 (2%)	1,25 [0,47; 3,33]	0,01 [-0,02; 0,03]	5/358 (1%)	3/349 (1%)	1,62 [0,39; 6,75]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	5/358 (1%)	4/349 (1%)	1,22 [0,33; 4,50]	0,003 [-0,01; 0,02]	6/358 (2%)	5/349 (1%)	1,17 [0,36; 3,80]	0,002 [-0,02; 0,02]	6/358 (2%)	4/349 (1%)	1,46 [0,42; 5,14]	0,01 [-0,01; 0,02]
Trombocytopenia	7/358 (2%)	25/349 (7%)	0,27 [0,12; 0,62]	NNT = 20 [13; 47]	5/358 (1%)	6/349 (2%)	0,81 [0,25; 2,64]	-0,003 [-0,02; 0,02]	5/358 (1%)	3/349 (1%)	1,62 [0,39; 6,75]	0,01 [-0,01; 0,02]
Wysypka płamkowo-grudkowa	14/358 (4%)	3/349 (1%)	4,55 [1,32; 15,69]	NNH = 32 [18; 121]	5/358 (1%)	1/349 (<1%)	0,81 [0,25; 2,64]	-0,003 [-0,02; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	6/358 (2%)	1/349 (<1%)	5,85 [0,71; 48,34]	0,01 [-0,001; 0,03]	5/358 (1%)	0/349 (0%)	10,72 [0,60; 193,22]	NNH = 71 [36; 1516]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
								193,22]				
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	19/358 (5%)	12/349 (3%)	1,54 [0,76; 3,13]	0,02 [-0,01; 0,05]	5/358 (1%)	2/349 (1%)	2,44 [0,48; 12,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Odwodnienie	6/358 (2%)	5/349 (1%)	1,17 [0,36; 3,80]	0,002 [-0,02; 0,02]	5/358 (1%)	2/349 (1%)	2,44 [0,48; 12,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Hepatotoksyczność	5/358 (1%)	2/349 (1%)	2,44 [0,48; 12,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	5/358 (1%)	0/349 (0%)	10,72 [0,60; 193,22]	NNH = 71 [36; 1516]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby krwinek białych	7/358 (2%)	6/349 (2%)	1,14 [0,39; 3,35]	0,002 [-0,02; 0,02]	5/358 (1%)	2/349 (1%)	2,44 [0,48; 12,48]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby płytek krwi	6/358 (2%)	11/349 (3%)	0,53 [0,20; 1,42]	-0,01 [-0,04; 0,01]	2/358 (1%)	5/349 (1%)	4,87 [0,23; 101,17]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
Niewydolność nadnerczy	8/358 (2%)	0/349 (0%)	16,57 [0,96; 286,06]	NNH = 44 [25; 163]	4/358 (1%)	0/349 (0%)	8,77 [0,47; 162,37]	0,01 [-0,001; 0,02]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Tabela 21.
Wybrane zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)* dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAE skórne	129/358 (36%)	27/349 (8%)	4,66 [3,16; 6,86]	NNH = 3 [2; 4]	15/358 (4%)	1/349 (<1%)	14,62 [1,94; 110,11]	NNH = 25 [16; 57]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TRAE endokrynologiczne	82/358 (23%)	1/349 (<1%)	79,94 [11,19; 571,13]	NNH = 4 [3; 5]	10/358 (3%)	0/349 (0%)	20,47 [1,20; 348,05]	NNH = 35 [21; 99]	0/358 (0%)	0/349 (0%)	ND	ND
TRAE żołądkowo-jelitowe	62/358 (17%)	39/349 (11%)	1,55 [1,07; 2,25]	NNH = 16 [8; 98]	19/358 (5%)	2/349 (1%)	9,26 [2,17; 39,46]	NNH = 21 [13; 43]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]
TRAE wątrobowe	35/358 (10%)	24/349 (7%)	1,42 [0,86; 2,34]	0,03 [-0,01; 0,07]	13/358 (4%)	3/349 (1%)	4,22 [1,21; 14,70]	NNH = 36 [20; 165]	3/358 (1%)	0/349 (0%)	6,82 [0,35; 131,64]	0,01 [-0,003; 0,02]
TRAE nerkowe	18/358 (5%)	18/349 (5%)	0,97 [0,52; 1,84]	-0,001 [-0,03; 0,03]	5/358 (1%)	4/349 (1%)	1,22 [0,33; 4,50]	0,003 [-0,01; 0,02]	2/358 (1%)	0/349 (0%)	4,87 [0,23; 101,17]	0,01 [-0,004; 0,02]
TRAE płucne	13/358 (4%)	3/349 (1%)	4,22 [1,21; 14,70]	NNH = 36 [20; 165]	4/358 (1%)	0/349 (0%)	8,77 [0,47; 162,37]	0,01 [-0,001; 0,02]	2/358 (1%)	1/349 (<1%)	1,95 [0,18; 21,40]	0,003 [-0,01; 0,01]
TRAE związane z nadwrażliwością lub reakcje związane z infuzją	16/358 (4%)	2/349 (1%)	7,80 [1,81; 33,67]	NNH = 25 [16; 61]	1/358 (<1%)	2/349 (1%)	0,49 [0,04; 5,35]	-0,003 [-0,01; 0,01]	1/358 (<1%)	0/349 (0%)	2,92 [0,12; 71,55]	0,003 [-0,005; 0,01]

* Wybrane TRAE to zdarzenia niepożądane o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagają częstego monitorowania lub częstej interwencji.

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Zdarzenia niepożądane raportowane od otrzymania pierwszej dawki do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Tabela 22.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) typowo związane ze stosowaniem CTH dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Anemia	83/358 (23%)	132/349 (38%)	0,61 [0,49; 0,77]	NNT = 7 [5; 13]	21/358 (6%)	50/349 (14%)	0,41 [0,25; 0,67]	NNT = 12 [8; 25]
Neutropenia	35/358 (10%)	59/349 (17%)	0,58 [0,39; 0,86]	NNT = 15 [9; 47]	24/358 (7%)	32/349 (9%)	0,73 [0,44; 1,22]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Łysienie	32/358 (9%)	31/349 (9%)	1,01 [0,63; 1,61]	0,001 [-0,04; 0,04]	3/358 (1%)	2/349 (1%)	1,46 [0,25; 8,70]	0,003 [-0,01; 0,01]
Trombocytopenia	17/358 (5%)	34/349 (10%)	0,49 [0,28; 0,86]	NNT = 21 [12; 85]	10/358 (3%)	9/349 (3%)	1,08 [0,45; 2,63]	0,002 [-0,02; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zapalenie błon śluzowych	15/358 (4%)	8/349 (2%)	1,83 [0,78; 4,26]	0,02 [-0,01; 0,05]	2/358 (1%)	1/349 (<1%)	1,95 [0,18; 21,40]	0,003 [-0,01; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	14/358 (4%)	11/349 (3%)	1,24 [0,57; 2,70]	0,01 [-0,02; 0,03]	14/358 (4%)	10/349 (3%)	1,36 [0,61; 3,03]	0,01 [-0,02; 0,04]
Neuropatia obwodowa	9/358 (3%)	13/349 (4%)	0,67 [0,29; 1,56]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0/358 (0%)	1/349 (<1%)	0,32 [0,01; 7,95]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Pancytopenia	2/358 (1%)	5/349 (1%)	0,39 [0,08; 2,00]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/358 (<1%)	5/349 (1%)	0,19 [0,02; 1,66]	-0,01 [-0,03; 0,00]

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Zdarzenia niepożądane raportowane od otrzymania pierwszej dawki do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

krwiopłucie i ból oraz wskaźnika globalnego 3-IGI (ang. *3-item global index*) obejmującego ocenę 3 domen: objaw niepokoju, wpływ leczenia na poziom aktywności oraz jakość życia związana ze zdrowiem.

Przy użyciu wyżej wymienionych wskaźników analizowano zmianę w ocenie jakości życia, a także czas do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.

4.6.1. Zmiana jakości życia

Pomiędzy terapią NIWO + IPI + CTH a CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmiany jakości życia ocenianej przy użyciu wskaźników LCSS ASBI, LCSS 3-IGI oraz EQ-5D-3L VAS. Zarówno w grupie NIWO + IPI + CTH, jak i w grupie CTH obserwowano stopniową poprawę jakości życia chorych w czasie trwania terapii, jednak w żadnej z grup nie osiągnięto minimalnej istotnej klinicznie zmiany (Tabela 27, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9).

Tabela 27.
Średnia zmiana wyników wskaźników LCSS ASBI, LCSS 3-IGI oraz EQ-5D-3L VAS względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Wskaźnik	Zmiana względem wartości początkowej	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	
██████████	██████████	█	██████████	█	██████████	██████████
LCSS 3-IGI ^b	Tydzień 78.	26	10,37 [-14,86; 34,28]	14	20,78 [-5,12; 46,02]	-10,41 [-42,43; 21,61]
██████████	██████████	█	██████████	█	██████████	██████████

*Obliczenia własne. ██████████

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

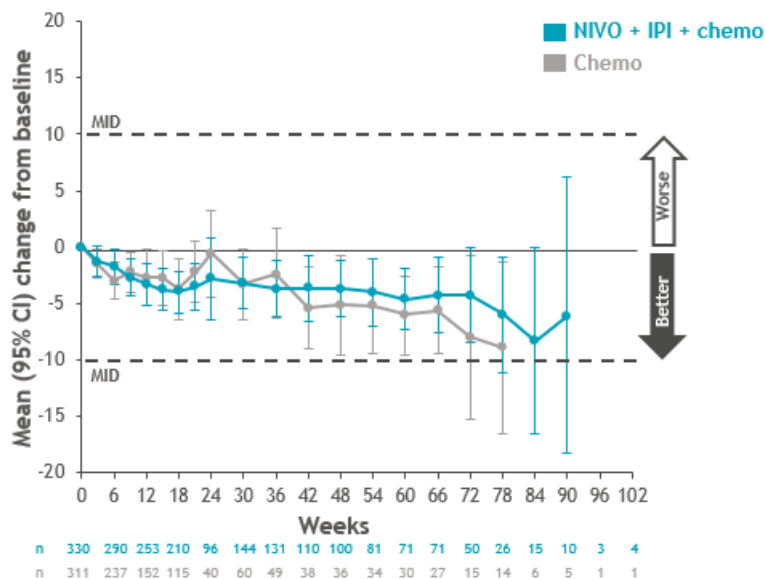
a) Wynik ogólny LCSS ASBI jest średnią punktacji przyznanych 6 ocenianym objawom tj. utrata łaknienia, zmęczenie, kaszel, duszność, krwiopłucie i ból, ocenianym przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik).

b) Wynik ogólny LCSS 3-IGI jest sumą punktacji przyznanych 3 ocenianym elementom tj. objaw niepokoju, wpływ leczenia na poziom aktywności oraz jakość życia związana ze zdrowiem, ocenianym przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik). Dane odczytano z wykresu.

c) 100-mm skala, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą jakość życia.

Wykres 7.

Średnia zmiana wyników wskaźnika LCSS ASBI^a względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP



Źródło: Reck 2020b.

MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*)

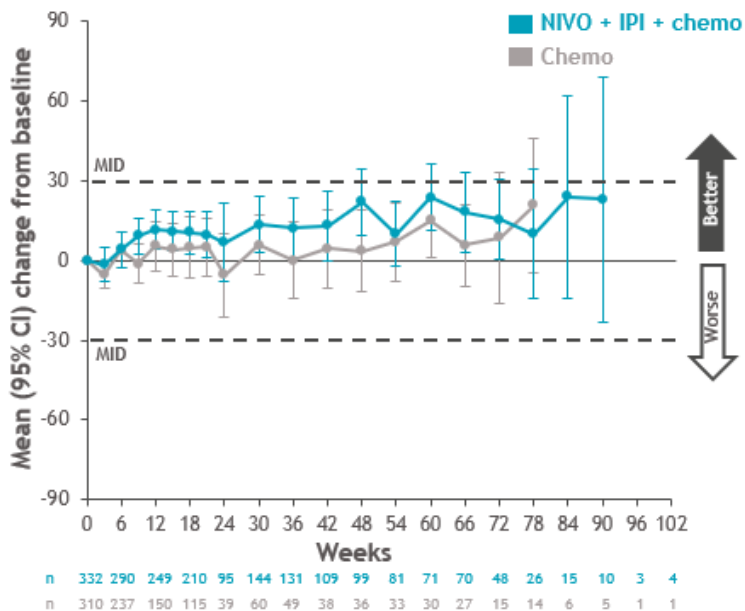
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) Wynik ogólny LCSS ASBI jest średnią punktacji przyznanych 6 ocenianym objawom tj. utrata łaknienia, zmęczenie, kaszel, duszność, krwiotłucie i ból, ocenianym przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik). MID = 10 pkt.

Na wykresie przedstawiono tylko punkty czasowe, dla których dostępne były wyniki dla ≥ 10 pacjentów w obu grupach. W 24. tyg. nie przeprowadzono oceny, więc dane z 24. tyg. reprezentują opóźnienie wcześniej zaplanowanej oceny.

Wykres 8.

Średnia zmiana wyników wskaźnika LCSS 3-IGI^a względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP



Źródło: Reck 2020b.

MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*)

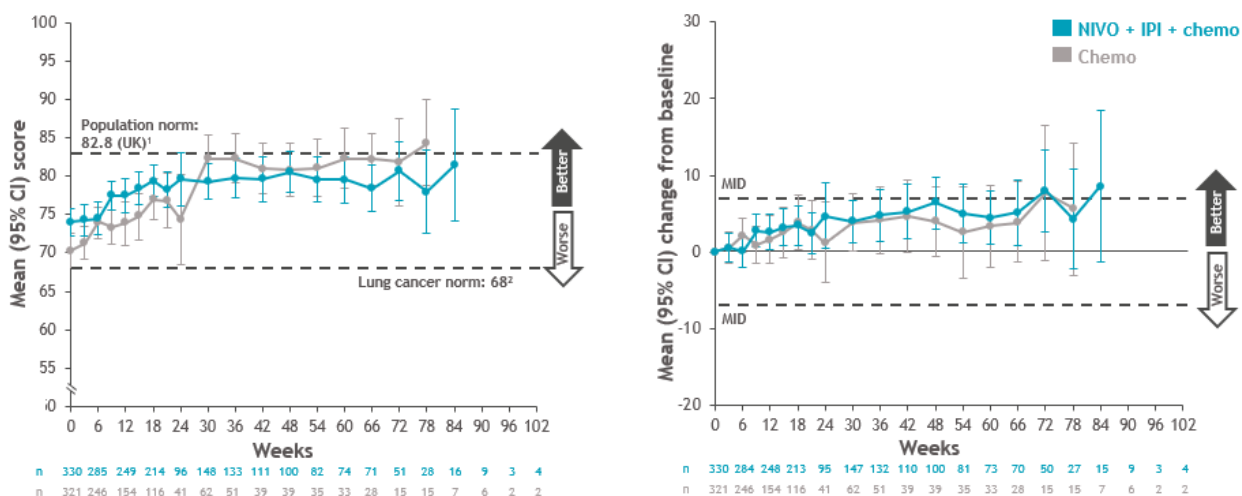
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) Wynik ogólny LCSS 3-IGI jest sumą punktacji przyznanych 3 ocenianym elementom tj. objaw niepokoju, wpływ leczenia na poziom aktywności oraz jakość życia związana ze zdrowiem, ocenianym przez pacjenta na 100-mm skali VAS (0 oznacza najlepszy, a 100 najgorszy wynik). MID = 30 pkt.

Na wykresie przedstawiono tylko punkty czasowe, dla których dostępne były wyniki dla ≥ 10 pacjentów w obu grupach. W 24. tyg. nie przeprowadzono oceny, więc dane z 24. tyg. reprezentują opóźnienie wcześniej zaplanowanej oceny.

Wykres 9.

Średnia zmiana wyników wskaźnika EQ-5D-3L VAS^a względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP



Źródło: Reck 2020b.

MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*)

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) 100-mm skala, gdzie 0 oznacza najgorszą, a 100 najlepszą jakość życia. MID = 7 pkt.

Na wykresie przedstawiono tylko punkty czasowe, dla których dostępne były wyniki dla ≥ 10 pacjentów w obu grupach. W 24. tyg. nie przeprowadzono oceny, więc dane z 24. tyg. reprezentują opóźnienie wcześniej zaplanowanej oceny.

4.6.2. Czas do pogorszenia objawów

Pomiędzy NIWO + IPI + CTH a CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do pierwszego² pogorszenia stanu zdrowia ocenianego przy użyciu wskaźników LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L VAS oraz EQ-5D-3L UI (Tabela 28).

Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia definitywnego³ pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do:

- wskaźnika LCSS ASBI ogółem oraz dla poszczególnych objawów obejmujących: utratę łaknienia, zmęczenie, kaszel oraz ból,
- wskaźnika LCSS 3-IGI ogółem oraz wszystkich jego elementów, tj. objawu niepokoju, wpływu leczenia na poziom aktywności oraz jakości życia związanej ze zdrowiem,
- wskaźnika EQ-5D-3L VAS,
- wskaźnika EQ-5D-3L UI (Tabela 29, Wykres 10, Wykres 11).

² Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt, ≥ 30 pkt, $\geq 0,08$ pkt oraz ≥ 7 pkt względem *baseline* odpowiednio dla LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L UI oraz EQ-5D-3L VAS).

³ Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia pod warunkiem, że podczas wszystkich kolejnych ocen także osiągnęto lub przekraczano próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt, ≥ 30 pkt, $\geq 0,08$ pkt oraz ≥ 7 pkt względem *baseline* odpowiednio dla LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L UI oraz EQ-5D-3L VAS).

Tabela 28.

Czas do pierwszego pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Wskaźnik	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
LCSS ASBI	bd	bd	bd	bd	1,16 [0,91; 1,48]	bd
LCSS 3-IGI	bd	bd	bd	bd	1,10 [0,89; 1,36]	bd
EQ-5D-3L VAS	bd	bd	bd	bd	1,07 [0,88; 1,30]	bd
EQ-5D-3L UI^b	bd	bd	bd	bd	0,88 [0,72; 1,07]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Dane z publikacji Reck 2020b.

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt, ≥ 30 pkt, $\geq 0,08$ pkt oraz ≥ 7 pkt względem *baseline* odpowiednio dla LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L UI oraz EQ-5D-3L VAS).

b) Wskaźnik użyteczności oparty na podstawie norm brytyjskich.

Tabela 29.

Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Wskaźnik	NIWO + IPI + CTH		CTH		NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
LCSS ASBI						
LCSS ASBI ogółem	361	bd	358	bd	0,66 [0,47; 0,92]	bd
Utrata łaknienia	bd	bd	bd	bd	0,70 [0,54; 0,92]	bd
Zmęczenie	bd	bd	bd	bd	0,64 [0,50; 0,82]	bd
Kaszel	bd	bd	bd	bd	0,55 [0,39; 0,78]	bd
Duszność	bd	bd	bd	bd	0,76 [0,56; 1,03]	bd
Krwioplucie	bd	bd	bd	bd	0,58 [0,31; 1,09]	bd
Ból	bd	bd	bd	bd	0,53 [0,40; 0,70]	bd
LCSS 3-IGI						
LCSS 3-IGI ogółem	bd	bd	bd	bd	0,66 [0,50; 0,88]	bd
Objaw niepokoju	bd	bd	bd	bd	0,56 [0,42; 0,75]	bd
Wpływ leczenia na poziom aktywności	bd	bd	bd	bd	0,68 [0,52; 0,88]	bd
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	bd	bd	bd	bd	0,64 [0,49; 0,86]	bd
EQ-5D-3L						
EQ-5D-3L VAS	bd	bd	bd	bd	0,73 [0,58; 0,93]	bd
EQ-5D-3L UI^b	bd	bd	bd	bd	0,72 [0,57; 0,90]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

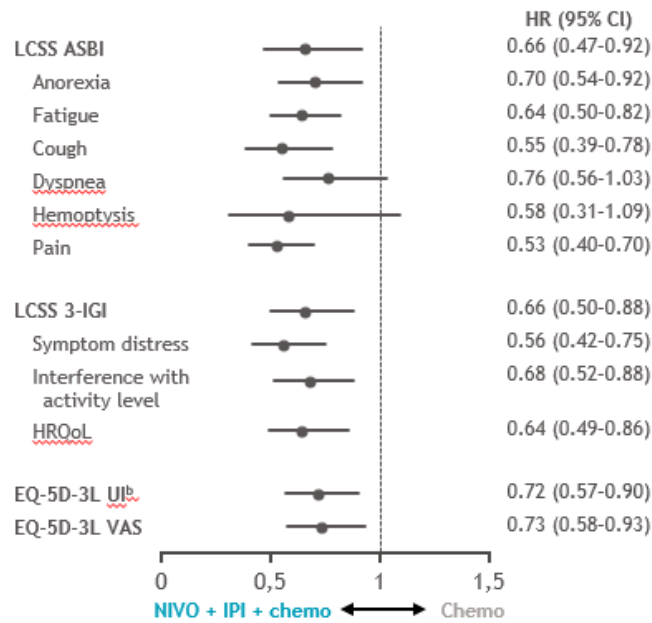
Dane z publikacji Reck 2020b.

Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia pod warunkiem, że podczas wszystkich kolejnych ocen także osiągano lub przekraczano próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt, ≥ 30 pkt, $\geq 0,08$ pkt oraz ≥ 7 pkt względem *baseline* odpowiednio dla LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L UI oraz EQ-5D-3L VAS).

b) Wskaźnik użyteczności oparty na podstawie norm brytyjskich.

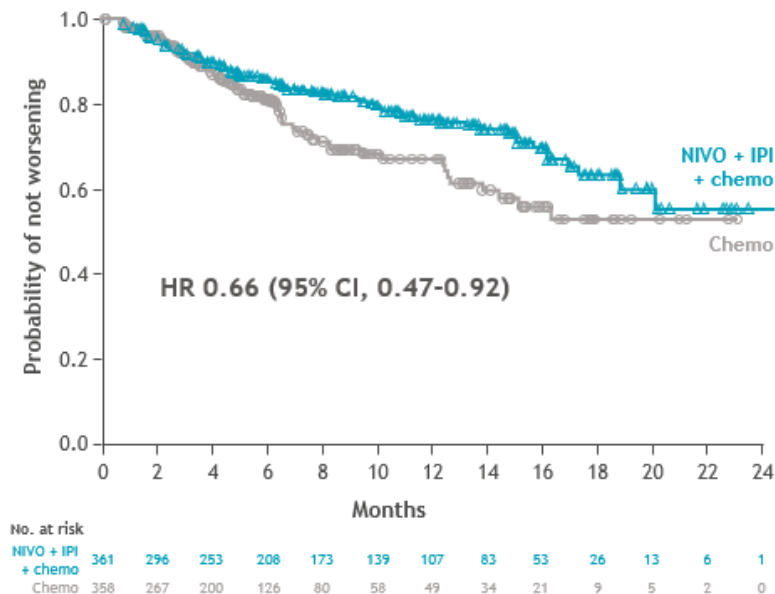
Wykres 10.
Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP



Źródło: Reck 2020b.

a) Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia pod warunkiem, że podczas wszystkich kolejnych ocen także osiągnano lub przekraczano próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt, ≥ 30 pkt, $\geq 0,08$ pkt oraz ≥ 7 pkt względem *baseline* odpowiednio dla LCSS ASBI, LCSS 3-IGI, EQ-5D-3L UI oraz EQ-5D-3L VAS).

Wykres 11.
Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do wskaźnika LCSS ASBI dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP



Źródło: Reck 2020b.

a) Czas od momentu randomizacji do momentu, gdy zmiana wyniku po raz pierwszy osiągnęła lub przekroczyła próg pogorszenia pod warunkiem, że podczas wszystkich kolejnych ocen także osiągnano lub przekraczano próg pogorszenia (pogorszenie o ≥ 10 pkt względem *baseline*).

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, ipilimumabu, cisplatyny, karboplatyny, paklitakselu, pemetreksedu, gemcytabiny, docetakselu, winorelbiny i etopozydu. W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Odnalezione alerty oraz komunikaty zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
Niwolumab			
FDA	2020	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko zapalenia płuc o podłożu immunologicznym oraz reakcji związanych z infuzją u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, ostrzeżenie przed wystąpieniem limfohistiocytozy hemofagocytarnej oraz autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej; poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych dla raka płaskonabłonkowego przełyku, w leczeniu I linii przerzutowego lub nawrotowego NDRP w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą na związkach platyny oraz raka wątrobowokomórkowego	[17]
	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko zapalenia jelita grubego (ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii); aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji; zwiększona śmiertelność pacjentów ze szpiczakiem mnogim po dodaniu Opdivo do analogu talidomidu i deksametazonu. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: odrzucenie przeszczepu narządu łitego (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[17, 18]
	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko powłknięcia allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych oraz wystąpienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady; poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniu klinicznym dla Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem	[17]
	2017	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniu klinicznym dla terapii adjuwantowej stosowanej u pacjentów po resekcji czerniaka Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: toksyczność oczna, w tym utrata wzroku i odwarstwienie siatkówki oraz powikłania allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[19, 20]
	2020	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej	[21, 22]
EMA	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko wystąpienia niedoczynności przytarczyc	[23]

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
	2017	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Opdivo: zwiększone ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu łitego oraz wystąpienia pemfigoidu lub wysypki skórnej z pęcherzami	[24, 25]
MHRA	2019	Komunikat o zwiększonym ryzyku zakażenia przewodu pokarmowego lub reaktywacji wirusem cytomegalii (u pacjentów z objawami zapalenia jelita grubego konieczne wykonanie badań w kierunku wirusa cytomegalii)	[26]
	2017	Komunikat o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządu u pacjentów leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem	[27]
Ipilimumab			
FDA	2020	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Yervoy: zwiększone ryzyko zapalenia płuc o podłożu immunologicznym oraz reakcji związanych z infuzją u pacjentów ze złożonym międzybłoniakiem opłucnej, odrzucenia przeszczepu narządu łitego, limfohistocytozy hemofagocytarnej, zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu czerniaka, zapalenia wątroby, wysypki, endokrynopatii oraz zapalenia płuc o podłożu immunologicznym oraz reakcji związanych z infuzją w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród pacjentów w podeszłym wieku, osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji; poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych w leczeniu I linii przerzutowego lub nawrotowego NDRP w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią opartą na związkach platyny oraz terapii raka wątrobowokomórkowego. Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: limfohistocytoza hemofagocytarna (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[28, 29]
	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Yervoy: zwiększone ryzyko zapalenia jelita grubego (ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii) oraz śmiertelnej lub ciężkiej GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi)	[28]
	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Yervoy: poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych dla raka nerkowokomórkowego; zwiększone ryzyko toksyczności ocznej o podłożu immunologicznym	[28]
	2017	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Yervoy: zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Vogta-Koyanagi-Harady; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz dzieci Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: toksyczność oczna, w tym utrata wzroku i odwarstwienie siatkówki (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[28, 19]
	EMA	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Yervoy: zwiększone ryzyko wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego o etiologii immunologicznej (zakażenie wirusem cytomegalii lub reaktywacja wirusa)
MHRA	2019	Komunikat o zwiększonym ryzyku zakażenia przewodu pokarmowego lub reaktywacji wirusem cytomegalii (u pacjentów z objawami zapalenia jelita grubego konieczne wykonanie badań w kierunku wirusa cytomegalii)	[31]
Cisplatyna			
FDA	2019	Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: zakrzepica aorty (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[32]
EMA	2017	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych	[33]
Karboplatyna			
EMA	2016	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego na układ krwiotwórczy (niedokrwistość hemolityczna, ostra białaczka promielocytowa i zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa), choroby zarostowej żył wątrobowych oraz zespołu rozpadu guza	[34]

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
Paklitaxel			
URPL	2020	Notatka bezpieczeństwa dotycząca dodania ostrzeżenia do instrukcji użytkowania balonów powlekanych paklitakselem i stentów uwalniających paklitaxel stosowanych w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych: większe ryzyko zgonu	[35]
	2020	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Abraxane: przeciwwskazanie stosowania u pacjentów z liczbą neutrofilii <1,500 komórek/mm ³ oraz u pacjentów z nadwrażliwością na lek w przeszłości; zwiększone ryzyko ciężkiej mielosupresji (głównie neutropenii) oraz ciężkiej reakcji nadwrażliwości; wskazanie ścisłego monitorowania pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród chorych z zaburzeniami czynności wątroby, kobiet w wieku rozrodczym oraz pacjentów w podeszłym wieku	[36]
FDA	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Abraxane: aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród chorych z zaburzeniami czynności wątroby oraz dzieci. Notatka bezpieczeństwa dotycząca dodania ostrzeżenia do instrukcji użytkowania balonów powlekanych paklitakselem i stentów uwalniających paklitaxel stosowanych w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych: większe ryzyko zgonu	[36–38]
	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Abraxane: zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości oraz zespołu rozpadu guza; konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji w czasie terapii oraz co najmniej 6 mies. po jej zakończeniu; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji	[36]
EMA	2016	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: ostrzeżenie o interakcjach paklitakselu z innymi produktami leczniczymi, związanych z CYP2C8 i 3A4 (ryzyko zwiększenia toksyczności paklitakselu oraz zmniejszenia jego skuteczności), zwiększone ryzyko wystąpienia rozlanego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego oraz łysienia	[39]
MHRA	2019	Komun kat o zwiększonym ryzyku śmiertelności po zastosowaniu balonów powlekanych paklitakselem i stentów uwalniających paklitaxel stosowanych w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych. Komunikat o wycofaniu ze sprzedaży określonych partii leku Paclitaxel 6 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki 25 ml) przez firmę Hospira UK Limited (Pfizer)	[40, 41]
	2014	Komun kat o potencjalnym zanieczyszczeniu produktu Abraxane (obecność pasm białkowych, zalecana filtracja produktu)	[42]
Pemetrexed			
URPL	2012	Komunikat o wycofaniu z obrotu trzech serii produktu leczniczego Alimta 500 mg przez firmę Eli Lilly and Company z powodu możliwego zanieczyszczenia mikrobiologicznego produktu	[43]
	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Alimta: poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje dotyczące nowo zarejestrowanego wskazania w skojarzeniu z pembrolizumabem i związkami platyny w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	[44]
FDA	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Alimta: poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych dla NDRP	[44]
	2017	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Alimta: zwiększone ryzyko mielosupresji bez suplementacji witaminowej, wystąpienia niewydolności nerek, toksyczności skórnej, śródmiąższowego zapalenia płuc, toksyczności po promieniowaniu, toksyczności w terapii skojarzonej z ibuprofenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, toksycznego działania na rozwój zarodka i płodu; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	[44]
EMA	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego: zwiększone ryzyko wystąpienia nefrogennej moczówki prostej oraz martwicy kanal ków nerkowych	[45]

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
Gemcytabina			
	2019–2020	Aktualizacja ulotek produktów leczniczych Gemcitabine Hydrochloride, Gemzar oraz Infugem: dodanie do przeciwwskazań reakcji obejmujących anafilaksję; z uwagi na mielosupresję przed podaniem gemcytabiny do wstrzykiwań zaleca się wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi oraz zmienić dawkę leku zgodnie z zaleceniami; zwiększone ryzyko mikroangiopatii zakrzepowej innej niż zespół hemolityczno-mocznicowy oraz nadwrażliwości; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji, dzieci oraz pacjentów w podeszłym wieku	[46–49]
FDA	2017–2018	Aktualizacja ulotek produktów leczniczych Gemcitabine Hydrochloride oraz Gemzar: zwiększone ryzyko niedociśnienia, ciężkich objawów grypopodobnych, mielosupresji i osłabienia przy wydłużeniu czasu infuzji powyżej 60 minut lub częstszym niż cotygodniowym podaniem; zwiększone ryzyko mielosupresji, toksyczności płucnej i niewydolności oddechowej, zespołu hemolityczno-mocznicowego, toksyczności wątroby, toksyczności dla zarodka i płodu, zespołu przecieku włósniczkowego oraz rzekomego zapalenia tkanki łącznej; przeciwwskazanie stosowania gemcytabiny wraz z radioterapią; poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych dla NDRP, raka piersi oraz raka jajnika; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby	[46–48]
EMA	2018	Aktualizacja druków informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych: zwiększone ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej, zakażeń, posocznicy oraz rzekomego zapalenia tkanki łącznej	[50]
Docetaksel			
	2017	Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: neutropeniczne zapalenie jelit po zastosowaniu produktu Taxotere (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[20]
	2014	Ostrzeżenie przed objawami zatrucia alkoholem (odurzenie lub uczucie upojenia alkoholowego) w trakcie oraz po zakończeniu leczenia docetakselem	[51]
FDA	2016–2020	Aktualizacja ulotek produktów leczniczych Docetaxel, Docefrez oraz Taxotere: zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby, drugich pierwotnych nowotworów złośliwych, reakcji skórnych, reakcji neurologicznych, nadwrażliwości, toksyczności dla zarodka i płodu, zaburzeń oka, astenii, objawów zatrucia alkoholem, łysienia, obrzęku jelita cienkiego i okrężnicy, reakcji alergicznych; poszerzenie sekcji dotyczącej zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych; dodanie do przeciwwskazań liczby neutrofilów <1500 kom/mm ³ ; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku	[52–59]
	2017	Komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) o braku dowodów na zwiększenie ryzyka występowania neutropenicznego zapalenia jelita podczas stosowania docetakselu. Zaleca się, aby lekarze przestrzegali aktualnych zaleceń znajdujących się w informacjach o produktach leczniczych zawierających docetaksel, związanych z zapobieganiem i leczeniem neutropenii	[60]
EMA	2014	Komunikat o poważnych i śmiertelnych interakcjach lekowych z udziałem CYP3A4 (należy unikać spożywania grejfrutów – owoców lub soków)	[61]
MHRA	2019	Komunikaty o wycofaniu partii leków Docetaxel Injection 160 mg/16 ml, Docetaxel Injection 20 mg/2 ml oraz Docetaxel Injection 80 mg/8 ml przez firmę Pfizer UK Limited z powodu przekroczenia dopuszczalnego poziomu zanieczyszczenia produktu	[62, 63]
Winorelbina			
	2020	Potencjalne sygnały poważnych zagrożeń oraz nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA: nieprawidłowa droga podania produktu (FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych)	[64]
FDA	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Navelbine: zwiększone ryzyko toksyczności wątroby, ciężkich zaparć i niedrożności jelit, toksyczności płucnej i niewydolności oddechowej oraz zwiększonego stężenia aminotransferazy asparaginianowej; aktualizacja instrukcji dotyczących stosowania leku wśród osób w wieku rozrodczym oraz w czasie laktacji	[65]

Agencja	Rok	Treść komunikatu lub alertu	Ref.
	2018	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Navelbine: zwiększone ryzyko zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (choroba skóry)	[65]
Etopozyd			
FDA	2019	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego Etophos Preservative Free: potencjalne ryzyko odwracalnej ostrej niewydolności nerek po podaniu dużej dawki preparatu przy jednoczesnej radioterapii (napromieniowanie całego ciała) stosowanych do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych	[66]

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W Aneksie (E.1) zostały przedstawione dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 31 380 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- ipilimumabu (rok 2011) zgłoszono 11 935 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- cisplatyny (rok 1994) zgłoszono 23 258 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 27 580 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu,
- paklitakselu (rok 2007) zgłoszono 36 791 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pemetreksedu (rok 2016) zgłoszono 12 024 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- gemcytabiny (rok 2011) zgłoszono 26 015 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- docetakselu (rok 2010) zgłoszono 50 406 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- winorelbiny (rok 1994) zgłoszono 7 316 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- etopozydu (rok 1998) zgłoszono 17 404 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [67].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w Aneksie (E.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek:

- niwolumabu (rok 2015) zgłoszono 47 026 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- ipilimumabu (rok 2011) zgłoszono 20 656 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia żołądkowo-jelitowe”,
- cisplatyny (rok 1994) zgłoszono 90 650 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- karboplatyny (rok 1999) zgłoszono 73 862 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- paklitakselu (rok 2007) zgłoszono 108 680 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu, i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”,
- pemetreksedu (rok 2016) zgłoszono 20 756 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- gemcytabiny (rok 2011) zgłoszono 57 092 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- docetakselu (rok 2010) zgłoszono 118 413 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- winorelbiny (rok 1994) zgłoszono 12 117 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”,
- etopozydu (rok 1998) zgłoszono 42 032 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu i najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” [68].

6. Wnioski

Wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym, przerzutowym NDRP terapia NIWO + IPI stosowana w skojarzeniu ze zredukowaną do 2 cykli CTH cechuje się wysoką skutecznością w porównaniu z obejmującą pełne 4 cykle CTH standardową. Dobre efekty terapeutyczne analizowanej interwencji widoczne są niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 oraz od typu histologicznego NDRP.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 34-procentową redukcją ryzyka zgonu oraz 32-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH powoduje także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku CTH. W 12. miesiącu od wystąpienia odpowiedzi na leczenie estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie było 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych samą CTH (49% vs 24%). Stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH przyczyniło się ponadto do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia.

Pomimo 2,5-krotnie dłuższego okresu ekspozycji na NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH ryzyko wystąpienia [REDAKTOWANE] oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem było porównywalne między grupami. Stosowanie NIWO + IPI + CTH wiązało się natomiast z częstszym niż w grupie CTH występowaniem [REDAKTOWANE] ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem [REDAKTOWANE]

Schemat NIWO + IPI + CTH jest terapią immunologiczną, cechującą się specyficznym profilem bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów leczonych tą terapią częściej niż w grupie otrzymującej wyłącznie CTH występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, [REDAKTOWANE]

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa NIWO + IPI + CTH znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH w sposób istotny statystycznie wydłużało czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia chorych związanego z objawami choroby.

7. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Badanie CheckMate 9-LA stanowiło randomizowaną próbę kliniczną o charakterze otwartym (brak zaślepienia pacjentów i personelu). Jednakże analiza wyników badania odnośnie do PFS i odpowiedzi na leczenie została natomiast przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję.
2. Badanie CheckMate 9-LA nie jest opublikowane w postaci pełnotekstowej, aczkolwiek trzeba dodać, że źródła wyników badania oprócz doniesień konferencyjnych obejmują wiarygodne źródła: raport EMA oraz CSR (Clinical Study Report).
3. W badaniu nie dopuszczano możliwości *cross-over*. Niemniej jednak, pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymali m.in. immunoterapię 5% vs 30% odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH vs CTH, co mogło mieć potencjalny wpływ na uzyskiwany wynik OS (podkreślić jednak trzeba, że mimo leczenia stosowanego w kolejnej linii obserwowano istotną statystycznie przewagę interwencji nad komparatorem odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów oraz do PFS2).
4. Brak odnalezionych przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej dla interwencji. Jest to prawdopodobnie spowodowane faktem niedawnej rejestracji analizowanego schematu przez FDA i EMA.

8. Dyskusja

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii standardowej (NIWO + IPI + CTH) z komparatorem, tj. chemioterapią standardową (CTH). Populację docelową analiz stanowią pacjenci ze źle rokującym, przerzutowym rakiem płuca o typie niedrobnokomórkowym, bez obecności mutacji i rearanżacji genetycznych, których brak uniemożliwia chorym wejście na ścieżkę refundowanego w Polsce leczenia celowanego. Większość chorych stanowiących populację docelową, zwłaszcza podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%, komórek ma aktualnie w Polsce dostęp jedynie do mało skutecznej CTH.

W ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją CheckMate-9LA, przeprowadzone na dużej (>700 pacjentów) grupie chorych w wielu ośrodkach na świecie, w tym także w Polsce. Do badania włączono pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym (69%) i płaskonabłonkowym (31%), niezależnie od ekspresji PD-L1.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 34-procentową redukcją ryzyka zgonu oraz 32-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Obserwowany efekt terapeutyczny utrzymał się w czasie — terapia NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH wiązała się z istotną statystycznie, 37-procentową redukcją ryzyka wystąpienia kolejnej progresji choroby (PFS2). Warto też zwrócić uwagę, że w badaniu nie był możliwy *cross-over*. Mimo to, w kolejnej linii leczenia u 5% pacjentów w grupie badanej oraz u 30% pacjentów w grupie kontrolnej zastosowano immunoterapię. Mimo potencjalnego wpływu kolejnej linii leczenia, wyniki odnośnie do przeżycia całkowitego wskazują na znamienne statystycznie przewagę leczenia NIWO + IPI + CTH nad CTH, a krzywe przeżycia całkowitego rozdzielają się wcześniej i wyraźnie.

Leczenie NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH powoduje także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, która utrzymuje się dłużej niż w przypadku CTH. W 12. miesiącu od wystąpienia odpowiedzi estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie było 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH niż u chorych leczonych

samą CTH (49% vs 24%), a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 11,3 i 5,6 mies.

Wyniki analizy w warstwach dla przeżycia całkowitego wskazują na przewagę NIWO + IPI + CTH nad CTH w większości analizowanych subpopulacji, w tym także w podgrupach wyodrębnionych ze względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1. Skuteczność schematu NIWO + IPI + CTH niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 to kwestia kluczowa z punktu widzenia praktyki klinicznej, gdyż nie zawsze istnieje możliwość przeprowadzenia testowania w tym kierunku. Co więcej, nawet ośrodki wysoko specjalistyczne, w tym również realizujące badania kliniczne, mogą mieć problemy z jednoznacznym zdefiniowaniem statusu PD-L1. Przykładowo, do badania CheckMate-9LA kwalifikowano pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1, ale wymagano by każdy z nich przed rozpoczęciem leczenia miał oznaczoną ekspresję PD-L1. Mimo odpowiednich warunków realizacji badania klinicznego i możliwości przeprowadzania badań laboratoryjnych, u 7% pacjentów włączonych do badania nie udało się ocenić obecności i poziomu ekspresji PD-L1. Powodem tego może być materiał pobrany do badań, który nie zawsze umożliwia uzyskanie ich jednoznacznego wyniku. W tym kontekście jednoznaczne potwierdzenie skuteczności schematu NIWO + IPI + CTH u wszystkich pacjentów pozwala na rozpoczęcie leczenia nawet wówczas, gdy poziom PD-L1 nie jest możliwy do określenia.

Profil bezpieczeństwa NIWO i IPI jest akceptowalny i dobrze poznany. Oba leki były już badane w różnych wskazaniach, w tym m. in. w raku płuca i czerniaku [69–71]. Obserwowane wyniki CheckMate-9LA dotyczące bezpieczeństwa stosowanego leczenia są zgodne z przewidywanymi, a wpływ na nie ma m.in. złożoność schematów oraz czas trwania terapii. W ramach interwencji pacjenci stosowali immunoterapię (NIWO oraz IPI) skojarzoną ze skróconym do 2 cykli leczeniem CTH. W grupie kontrolnej stosowano natomiast 4 cykle tej samej chemioterapii, co należy uznać za standard leczenia, aczkolwiek istnieje też możliwość ich wydłużenia do 6 cykli [72]. Pacjenci w grupie badanej stosowali zatem 4 leki, a z grupy kontrolnej 2 leki, a ekspozycja na leczenie także była dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną (6,1 mies. vs 2,4 mies.).

Schemat NIWO + IPI + CTH obejmuje dwa immunoterapeutyki, które cechuje specyficzny profil bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów leczonych tą terapią częściej niż w grupie leczonej wyłącznie CTH występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, [REDACTED]

[REDACTED] Warto natomiast podkreślić, że dzięki zastosowaniu podwójnej immunoterapii (NIWO + IPI) możliwa była redukcja intensywności chemioterapii z 4 cykli do 2 cykli, czym można tłumaczyć [REDACTED]

Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo w obszarze wskazania rejestracyjnego nie definiuje składu chemioterapii opartej o pochodną platyny [73]. W badaniu rejestracyjnym CheckMate 9LA w ramach chemioterapii u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP stosowano karboplatynę lub cisplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem, a u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP karboplatynę

w skojarzeniu z paklitakselem [9]. Podkreślić trzeba, że leki te są refundowane w Polsce i stanowią aktualną praktykę kliniczną. W Polsce oprócz ww. terapii stosuje się także schematy oparte o pochodną platyny i etopozyd, winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. W ramach przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej [3] wykazano, że schematy te cechują się zbliżoną skutecznością, a zatem wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania CheckMate 9LA są reprezentatywne dla schematów stosowanych w warunkach polskich.

Wśród pacjentów z uprzednio nieleczonym, przerzutowym NDRP dodanie NIWO + IPI do zredukowanej do 2 cykli CHT cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu ze standardową CHT odnośnie do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania. Profil bezpieczeństwa terapii NIWO + IPI + CHT uznano za akceptowalny. Mimo, że analizowany schemat obejmuje stosowanie czterech leków i dłuższą ekspozycję na leczenie – to stosowanie terapii NIWO + IPI + CHT w porównaniu z CHT przyczynia się do zmiany w ocenie jakości życia i zmniejszenia ryzyka wystąpienia definitywnego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z powodu objawów choroby.

9. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 31.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2, Aneks A1 APD, Rozdz. 8
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Aneks A1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2 APD, Rozdz. 7
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2, Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5, Aneks E
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

10. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (5.11.2020).
2. Minister Zdrowia. (2012) 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf> (5.11.2020).
3. [Redacted]
4. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (5.11.2020).
5. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (5.11.2020).
6. riskofbias.info. Risk of bias tools - Current version of RoB2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (5.11.2020).
7. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannoun J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(2):198–211.
8. John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, Nakahara Y, Takeda M, Kaneda H, Zhang H, Maemondo M, Minato K, Hisada T, Misumi Y, Satouchi M, i in. (2020) 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S847–S848.
9. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannoun J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Scherpereel A, Lu S, John T, i in. (2020) Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *JCO* 38(15_suppl):9501–9501.
10. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannoun J, Cheng Y, Paz-Ares L, Lu S, John T, Padilla B, Sun X, Moisei A, i in. (2020) LBA59 First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combined with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology* 31:S1187–S1188.
11. ClinicalTrials.gov. NCT03215706. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706> (28.10.2020).
12. EU Clinical Trials Register. EUCTR2017-001195-35. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35 (28.10.2020).
13. EMA. (2020) EMA/CHMP/603938/2020 Yervoy Opdivo assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf (7.12.2020).
14. FDA. Opdivo. Full prescribing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s089lbl.pdf (28.10.2020).
15. Bristol-Myers Squibb Company. Clinical Protocol CA2099LA.
16. [Redacted]
17. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Opdivo (nivolumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=233#> (30.10.2020).

18. FDA. (2019) January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.10.2020).
19. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.10.2020).
20. FDA. (2017) April - June 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (30.10.2020).
21. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals adopted at the 9-12 March 2020 PRAC meeting - nivolumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac-meeting_en.pdf (30.3.2021).
22. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals adopted at the 10-13 February 2020 PRAC meeting - nivolumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-february-2020-prac-meeting_en.pdf (30.3.2021).
23. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals adopted at the 6-9 March 2017 PRAC meeting - nivolumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf (30.3.2021).
24. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 6-9 February 2017 - nivolumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf (30.3.2021).
25. MHRA. (2019) Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (30.10.2020).
26. MHRA. (2017) Nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (30.10.2020).
27. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Yervoy (ipilimumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=882#> (30.10.2020).
28. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.10.2020).
29. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting - ipilimumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_.pdf (30.3.2021).
30. MHRA. (2019) Ipilimumab (Yervoy): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ipilimumab-yervoy-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation> (30.10.2020).
31. FDA. (2019) July - September 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.10.2020).
32. EMA. (2017) EMA PSUR conclusions - cisplatin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cisplatin-cmdh-scientific-conclusions-amendments-product-information-implementation-timetable-psusa/00000778/201712_pl.pdf (31.3.2021).
33. EMA. (2016) EMA PSUR conclusions - carboplatin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/carboplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00000559/201601_pl.pdf (31.3.2021).
34. URPL. (2020) Notatka bezpieczeństwa dotycząca dodania ostrzeżenia do instrukcji użytkowania (IFU) balonów powlekanych paklitakselą i stentów uwalniających paklitaksel stosowanych w leczeniu choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/notatka-bezpiecze%C5%84stwa-dotycz%C4%85ca-dodania-ostrze%C5%BCenia-do-instrukcji-u%C5%BCytkowania-ifu-balon%C3%B3w> (30.10.2020).
35. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Abraxane (paclitaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1655> (29.10.2020).

36. FDA. (2019) Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. Dostęp: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents> (30.10.2020).
37. FDA. (2019) UPDATE: Treatment of Peripheral Arterial Disease with Paclitaxel-Coated Balloons and Paclitaxel-Eluting Stents Potentially Associated with Increased Mortality - Letter to Health Care Providers. Dostęp: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting> (30.10.2020).
38. EMA. (2016) EMA PSUR conclusions - paclitaxel. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/paclitaxel-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002264/201512_en.pdf (31.3.2021).
39. MHRA. (2019) Medical Device Alerts issued in May 2019. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/medical-device-alerts-issued-in-may-2019> (30.10.2020).
40. MHRA. (2019) Company led drug alert – Paclitaxel 6 mg/ml concentrate for solution for infusion (25ml vials). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/company-led-drug-alert-paclitaxel-6-mg-ml-concentrate-for-solution-for-infusion-25ml-vials> (30.10.2020).
41. MHRA. (2014) Abraxane (paclitaxel, formulated as albumin-bound nanoparticles): potential presence of strands in intravenous infusion bag. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/abraxane-paclitaxel-formulated-as-albumin-bound-nanoparticles-potential-presence-of-strands-in-intravenous-infusion-bag> (30.10.2020).
42. URPL. (2012) Wycofanie z obrotu trzech serii produktu leczniczego Alimta 500 mg (pemetreksed). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/wycofanie-z-obrotu-trzech-3-serii-produktu-leczniczego-alimta-500-mg-pemetreksed-proszek-do> (23.11.2020).
43. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Alimta (pemetrexed disodium). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1302> (29.10.2020).
44. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting - pemetrexed. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-8-11-january-2018-meeting_en.pdf (31.3.2021).
45. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Gemcitabine hydrochloride (NDA-209604). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1647#> (23.11.2020).
46. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Gemcitabine hydrochloride (NDA-200795). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1455#> (23.11.2020).
47. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Gemzar (gemcitabine hydrochloride). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1266#> (23.11.2020).
48. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Infugem (gemcitabine hydrochloride). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2178#> (23.11.2020).
49. EMA. (2018) EMA PSUR conclusions - gemcitabine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/gemcitabine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001519/201801_pl.pdf (31.3.2021).
50. FDA. (2014) FDA Drug Safety Communication: FDA warns that cancer drug docetaxel may cause symptoms of alcohol intoxication after treatment. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-cancer-drug-docetaxel-may-cause-symptoms-alcohol> (23.11.2020).
51. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docefrez (docetaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1831#> (23.11.2020).
52. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-201195). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=319#> (23.11.2020).
53. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-201525). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=513#> (23.11.2020).
54. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-022234). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1287#> (23.11.2020).
55. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-202356). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1380#> (23.11.2020).

56. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-205934). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2198#> (23.11.2020).
57. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Docetaxel (NDA-203551). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1524#> (23.11.2020).
58. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Taxotere (docetaxel). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1698#> (23.11.2020).
59. EMA. (2017) PRAC concludes there is no evidence of a change in known risk of neutropenic enterocolitis with docetaxel. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-concludes-there-no-evidence-change-known-risk-neutropenic-enterocolitis-docetaxel_en.pdf (23.11.2020).
60. MHRA. (2019) Company led drug alert – Docetaxel Injection 160mg /16ml and Docetaxel Injection 20mg / 2ml. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/company-led-drug-alert-docetaxel-injection-160mg-16ml-and-docetaxel-injection-20mg-2ml> (23.11.2020).
61. MHRA. (2019) Company led drug alert – Docetaxel Injection 80mg /8ml. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/company-led-drug-alert-docetaxel-injection-80mg-8ml> (23.11.2020).
62. FDA. (2020) April - June 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (23.11.2020).
63. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Navelbine (vinorelbine tartrate). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1615#> (23.11.2020).
64. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Etophos Preservative Free (etoposide phosphate). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=555#> (23.11.2020).
65. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (30.10.2020).
66. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (30.10.2020).
67. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, Abdel-Maboud M, Mattar OM, Elfil M, Bahbah EI, Elgebaly A. (2018) Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res* 28(5):371–379.
68. Chen J, Li S, Yao Q, Du N, Fu X, Lou Y, Wang M, Mao F, Mao D, Khadaroo PA, Tang Y. (2020) The efficacy and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 18(1):150.
69. Yang Y, Jin G, Pang Y, Huang Y, Wang W, Zhang H, Tuo G, Wu P, Wang Z, Zhu Z. (2020) Comparative Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 11(40):1–10.
70. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. (2019) Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncology in Clinical Practice* 15(1):20–50.
71. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (26.11.2020).

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	13
Tabela 2.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	19
Tabela 3.	Liczba pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje CTH stosowanej w badaniu CheckMate-9LA	20
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania CheckMate-9LA leczonych NIWO + IPI + CTH lub CTH	21
Tabela 5.	Skrócona ocena wiarygodności badania CheckMate-9LA wg skali Cochrane	22
Tabela 6.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	23
Tabela 7.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	23
Tabela 8.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	25
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	27
Tabela 10.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	27
Tabela 11.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) ^a w ocenie badacza dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	28
Tabela 12.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	29
Tabela 13.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	32
Tabela 14.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	33
Tabela 15.	Estymowane odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	33
	
	34
Tabela 17.	Zaprzestanie terapii dla porównania między NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP.....	35
Tabela 18.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	37
	
	39
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	40
Tabela 21.	Wybrane zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)* dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	42
Tabela 22.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) typowo związane ze stosowaniem CTH dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	43
	
	44
	
	45

	46
Tabela 26.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) uznane za związane z leczeniem raportowane u ≥ 5 pacjentów danych grup dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	46
Tabela 27.	Średnia zmiana wyników wskaźników LCSS ASBI, LCSS 3-IGI oraz EQ-5D-3L VAS względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	47
Tabela 28.	Czas do pierwszego pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP.....	50
Tabela 29.	Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	50
Tabela 30.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	52
Tabela 31.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	63
Tabela 32.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	71
Tabela 33.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	73
Tabela 34.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane	74
Tabela 35.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków.....	76
Tabela 36.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	77
Tabela 37.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1).....	90
Tabela 38.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1).....	91
Tabela 39.	Analiza w warstwach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1)	92
Tabela 40.	Pacjenci biorący udział w badaniu CheckMate-9LA dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	93
Tabela 41.	Ekspozycja na leczenie dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	94
Tabela 42.	Liczba otrzymanych cykli CTH terapii dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	94
Tabela 43.	Redukcja dawek oraz opóźnienia w przyjęciu dawek leku dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP.....	95
Tabela 44.	Bezpieczeństwo terapii ogółem oraz zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) skorygowane o ekspozycję (raportowane ≥ 50 zdarzeń w którejkolwiek z grup) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	96
Tabela 45.	Czas do wystąpienia i ustąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE)* oraz liczba pacjentów wymagających leczenia immunomodulującego dla NIWO + IPI + CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	97
Tabela 46.	Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	98
Tabela 47.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na listopad 2020) [67].....	102
Tabela 48.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na listopad 2020) [68].....	102

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	19
------------	--	----

Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1).....	24
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	24
Wykres 3.	Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	26
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	28
Wykres 5.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna).....	31
Wykres 6.	Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)	33
Wykres 7.	Średnia zmiana wyników wskaźnika LCSS ASBI ^a względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	48
Wykres 8.	Średnia zmiana wyników wskaźnika LCSS 3-IGI ^a względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	48
Wykres 9.	Średnia zmiana wyników wskaźnika EQ-5D-3L VAS ^a względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	49
Wykres 10.	Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do wskaźników LCSS oraz EQ-5D-3L dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	51
Wykres 11.	Czas do definitywnego pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do wskaźnika LCSS ASBI dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP	51

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 32.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	5 523	5 719
#2	nivolumab [MeSH Terms]	2 636	2 715
#3	opdivo	5 527	5 724
#4	MDX1106	5 523	5 719
#5	"MDX 1106"	5	5
#6	"MDX-1106"	5	5
#7	ONO4538	5 523	5 719
#8	"ONO 4538"	17	17
#9	"ONO-4538"	17	17
#10	BMS936558	5 530	5 726
#11	"BMS 936558"	24	24
#12	"BMS-936558"	24	24
#13	CMAB819	0	0
#14	"CMAB 819"	0	0
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	5 534	5 731
#16	ipilimumab	3 773	3 864
#17	ipilimumab [MeSH Terms]	1 945	1 975
#18	yervoy	3 775	3 866
#19	MDX010	3 778	3 869
#20	"MDX 010"	24	24
#21	"MDX-010"	24	24
#22	MDX101	2	2
#23	"MDX 101"	3	3
#24	"MDX-101"	3	3
#25	"MDX CTLA 4"	3	3
#26	"MDX CTLA-4"	3	3
#27	"MDX-CTLA-4"	3	3
#28	IBI310	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#29	"IBI 310"	5	5
#30	"IBI-310"	0	0
#31	BMS734016	3	3
#32	"BMS 734016"	2	2
#33	"BMS-734016"	2	2
#34	strentarga	0	0
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	3 785	3 876
#36	lung	925 110	931 577
#37	lungs	959 400	966 155
#38	#36 OR #37	959 400	966 155
#39	cancer	4 201 093	4 227 686
#40	cancers	4 201 093	4 227 686
#41	carcinoma	1 005 645	1 011 060
#42	tumor	4 124 712	4 146 885
#43	tumors	4 124 712	4 146 885
#44	tumour	4 124 712	4 146 885
#45	tumours	4 124 712	4 146 885
#46	neoplasm	3 443 184	3 458 695
#47	neoplasms	3 443 184	3 458 695
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	4 766 197	4 796 472
#49	#38 AND #48	400 723	403 973
#50	"Lung Neoplasms" [MeSH Terms]	234 825	236 003
#51	#49 OR #50	408 428	411 682
#52	"non-small cell lung cancer"	58 214	58 980
#53	"non-small cell lung carcinoma"	4 574	4 617
#54	NSCLC	71 665	72 505
#55	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [MeSH Terms]	54 103	54 524
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	78 362	79 283
#57	#51 OR #56	408 990	412 258
#58	#15 AND #35	1 703	1 778
#59	#58 AND #57	336	348
#60	#58 AND #57 Filters: from 2020/10/12 - 3000/12/12	x	10
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

Tabela 33.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab AND [embase]/lim	19 112	19 709
#2	'nivolumab'/exp AND [embase]/lim	18 366	18 950
#3	opdivo AND [embase]/lim	685	708
#4	MDX1106 AND [embase]/lim	36	36
#5	'MDX 1106' AND [embase]/lim	323	323
#6	'MDX-1106' AND [embase]/lim	323	323
#7	ONO4538 AND [embase]/lim	99	99
#8	'ONO 4538' AND [embase]/lim	228	229
#9	'ONO-4538' AND [embase]/lim	228	229
#10	BMS936558 AND [embase]/lim	140	140
#11	'BMS 936558' AND [embase]/lim	496	497
#12	'BMS-936558' AND [embase]/lim	496	497
#13	CMAB819 AND [embase]/lim	0	0
#14	'CMAB 819' AND [embase]/lim	0	0
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	19 141	19 738
#16	ipilimumab AND [embase]/lim	14 786	15 103
#17	'ipilimumab'/exp AND [embase]/lim	14 306	14 610
#18	yervoy AND [embase]/lim	785	798
#19	MDX010 AND [embase]/lim	74	74
#20	'MDX 010' AND [embase]/lim	305	305
#21	'MDX-010' AND [embase]/lim	305	305
#22	MDX101 AND [embase]/lim	2	2
#23	'MDX 101' AND [embase]/lim	26	26
#24	'MDX-101' AND [embase]/lim	26	26
#25	'MDX CTLA 4' AND [embase]/lim	4	4
#26	'MDX CTLA-4' AND [embase]/lim	4	4
#27	'MDX-CTLA-4' AND [embase]/lim	4	4
#28	IBI310 AND [embase]/lim	1	1
#29	'IBI 310' AND [embase]/lim	0	0
#30	'IBI-310' AND [embase]/lim	0	0
#31	BMS734016 AND [embase]/lim	5	5
#32	'BMS 734016' AND [embase]/lim	30	30
#33	'BMS-734016' AND [embase]/lim	30	30
#34	strentarga AND [embase]/lim	0	0
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	14 807	15 124

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#36	lung AND [embase]/lim	1 520 148	1 534 835
#37	lungs AND [embase]/lim	130 361	131 666
#38	#36 OR #37	1 543 010	1 557 955
#39	cancer AND [embase]/lim	3 762 948	3 799 488
#40	cancers AND [embase]/lim	374 617	379 020
#41	carcinoma AND [embase]/lim	1 031 271	1 039 157
#42	tumor AND [embase]/lim	2 310 498	2 332 033
#43	tumors AND [embase]/lim	730 015	736 121
#44	tumour AND [embase]/lim	275 791	277 476
#45	tumours AND [embase]/lim	153 666	154 429
#46	neoplasm AND [embase]/lim	687 069	691 013
#47	neoplasms AND [embase]/lim	161 475	163 044
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	4 920 738	4 965 657
#49	#38 AND #48	601 529	607 814
#50	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	368 772	372 222
#51	#49 OR #50	605 378	611 688
#52	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	126 094	127 485
#53	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	6 205	6 270
#54	nslc AND [embase]/lim	79 578	80 450
#55	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	150 816	152 559
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	164 076	165 954
#57	#51 OR #56	607 244	613 565
#58	#15 AND #35	8 163	8 433
#59	#58 AND #57	2 921	3 020
#60	#58 AND #57 AND [12-10-2020]/sd	x	98
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

Tabela 34.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	nivolumab	1 696	1 775
#2	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	427	433
#3	opdivo	93	100
#4	MDX1106	26	28
#5	"MDX 1106"	22	24
#6	"MDX-1106"	22	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#7	ONO4538	2	3
#8	"ONO 4538"	68	73
#9	"ONO-4538"	68	73
#10	BMS936558	38	40
#11	"BMS 936558"	134	139
#12	"BMS-936558"	134	139
#13	CMAB819	0	1
#14	"CMAB 819"	0	1
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 705	1 784
#16	ipilimumab	1 166	1 210
#17	MeSH descriptor: [ipilimumab] explode all trees	176	180
#18	yervoy	63	65
#19	MDX010	38	40
#20	"MDX 010"	30	31
#21	"MDX-010"	30	0
#22	MDX101	1	2
#23	"MDX 101"	3	4
#24	"MDX-101"	3	4
#25	"MDX CTLA 4"	5	5
#26	"MDX CTLA-4"	5	5
#27	"MDX-CTLA-4"	5	5
#28	IBI310	1	1
#29	"IBI 310"	0	0
#30	"IBI-310"	0	0
#31	BMS734016	28	30
#32	"BMS 734016"	61	63
#33	"BMS-734016"	61	63
#34	strentarga	1	2
#35	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1 176	1 220
#36	lung	72 174	73 219
#37	lungs	4 065	4 156
#38	#36 OR #37	73 643	74 729
#39	cancer	179 287	181 735
#40	cancers	11 426	11 589
#41	carcinoma	40 231	40 761

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#42	tumor	63 581	64 610
#43	tumors	22 664	23 090
#44	tumour	63 545	64 575
#45	tumours	22 663	23 089
#46	neoplasm	25 498	25 767
#47	neoplasms	66 889	67 305
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	218 559	221 422
#49	#38 AND #48	28 082	28 472
#50	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	7 641	7 676
#51	#49 OR #50	28 194	28 585
#52	"non-small cell lung cancer"	12 102	12 272
#53	"non-small cell lung carcinoma"	614	622
#54	NSCLC	9 169	9 321
#55	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4 277	4 300
#56	#52 OR #53 OR #54 OR #55	13 423	13 604
#57	#51 OR #56	28 512	28 906
#58	#15 AND #35	713	754
#59	#58 AND #57	174	184
#60	#58 AND #57 with Cochrane Library publication date from Oct 2020 to present	x	10
Data przeszukania: 12 października 2020 roku			
Data aktualizacji: 20 listopada 2020 roku			

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 35.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/aktualizacji
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy	298/298 (1) 1/1 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy	108/87 (2) 10/10 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	4/4 (0) 3/3 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania/aktualizacji (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania/ aktualizacji
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	0/0 (0) 0/0 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	21/21 (0) 2/2 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
FDA https://www.fda.gov/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	93/92 (1) 41/41 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	nivolumab AND ipilimumab opdivo AND yervoy	91/91 (0) 52/52 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020
CT https://clinicaltrials.gov	nivolumab AND ipilimumab / condition: lung cancer opdivo AND yervoy / condition: lung cancer	74/76 (1) 74/76 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	nivolumab AND ipilimumab AND lung opdivo AND yervoy AND lung	26/27 (1) 16/16 (1)	27.10.2020/ 20.11.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
BMS https://www.bmsstudyconnect.com/us/en/home.html	Types of conditions: Lung Cancer	8/39 (0)	27.10.2020/ 20.11.2020

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 36.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Ferrara 2019	Metodyka	Protokół dotyczący przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie obejmującego interwencji, brak wyników	Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer	Ferrara R; Imbimbo M; Paget-Bailly S; Malouf R; Calais F; Agazzi GM; Marchal C; Westeel V	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013257
2.	Gravara 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: What is the best approach?	Gravara, L.D.; Battiloro, C.; Cantile, R.; Letizia, A.; Vitiello, F.; Montesarchio, V.; Rocco, D.	Lung Cancer Management. 2020;9
3.	Hirsh 2017	Metodyka	Publ kacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Checkpoint inhibitors anti PD1/PDL1 in metastatic NSCLC	Hirsh V	Journal of translational medicine. 2017;15:1; http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-1095-2

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
4.	Hsu 2018	Metodyka	Publikacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Immune checkpoint inhibitors versus antiangiogenic therapies in advanced non-small cell lung cancer: Bayesian network meta-analysis of severe adverse events	Hsu, C.-I.; Yang, J.-L.; Hung, C.-C.	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16:582-583
5.	Iafolla 2017	Metodyka	Publikacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Update on programmed death-1 and programmed death-ligand 1 inhibition in the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer	Iafolla, M.A.J.; Juergens, R.A.	Frontiers in Oncology. 2017;7
6.	Rebuzzi 2019	Metodyka	Praca pogładowa	Advances in the prediction of long-term effectiveness of immune checkpoint blockers for non-small-cell lung cancer	Rebuzzi, S.E.; Leonetti, A.; Tiseo, M.; Facchinetti, F.	Immunotherapy. 2019;11:993-1003
7.	Syn 2018	Metodyka	Protokół dotyczący przeprowadzonego przeglądu systematycznego, brak wyników	Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol	Syn NLX; Roudi R; Wang LZ; Wang L; Loh M; Huang Y; Ou SHI; Soong R; Drilon A; Wee I	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013009
8.	Jain 2020	Populacja	Populacja obejmująca pacjentów z różnymi nowotworami analizowana zbiorczo	Risk factors for myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors using realworld clinical data	Jain, P.; Bugarin, J.G.; Guha, A.; Jain, C.; Shen, T.; Stanevich, I.; Margevicius, S.P.; Fu, P.; Liu, F.; Nikore, V.; Mangla, A.; De Lima, M.J.G.; Velcheti, V.; Barnholtz-Sloan, J.; Dowlati, A.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38
9.	Naqash 2019	Populacja	Brak informacji o linii leczenia NDRP	P1.04-60 Impact of Metastatic Location on Survival in Stage-IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Immunotherapy	Naqash, A.R.; Jonnalagadda, S.; Macherla, S.; Polsani, S.; Muzaffar, M.; Cherry, C.; Karim, N.A.; Walker, P.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:S464
10.	Agg 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	A network meta-analysis of immunotherapy-based regimens for first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer	Agg, H.; Ndirangu, K.; Muehlenbein, C.; Winfree, K.B.; Zhu, Y.E.; Thom, H.; Tongbram, V.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38
11.	Cao 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung	Cao, R.; Ma, J.-T.; Zhang, S.-L.; Sun, L.; Liu, Y.; Zhang, X.-Y.; Jing, W.; Huang, L.-T.; Han, C.-B.	Cancer Medicine. 2019;8:5033-5046

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				cancer: A meta-analysis		
12.	Chai 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The Differences in the Safety and Tolerability of Immune Checkpoint Inhibitors as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Network Meta-Analysis and Systematic Review.	Chai, Qing-Qing; Du, Jiang-Yang; Zhu, Jun; Wu, Bin	Front Pharmacol. 2019 Oct 24;10:1260. doi: 10.3389/fphar.2019.01260. eCollection 2019; http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01260
13.	Chen 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis.	Chen, Rui; Hou, Xiaoming; Yang, Liping; Zhao, Da	Thorac Cancer. 2019 Apr;10(4):607-623. doi: 10.1111/1759-7714.12971. Epub 2019 Feb 7; http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12971
14.	Dafni 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis	Dafni, U.; Tsourtli, Z.; Vervita, K.; Peters, S.	Lung Cancer. 2019;134:127-140
15.	Gao 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Impact of clinicopathological features on the efficacy of immune checkpoint inhibitors plus conventional treatment in patients with advanced lung cancer	Gao, G.; Qiao, M.; Liu, H.; Jiang, T.; Zhou, F.; Li, X.; Zhao, C.; Chen, X.; Su, C.; Ren, S.; Zhou, C.	Journal of Thoracic Disease. 2019;11:3794-3807
16.	Liang 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis.	Liang, Hengrui; Lin, Guo; Wang, Wei; Huang, Jun; Yang, Yilin; Lan, Yuting; Wang, Runchen; Cui, Fei; Hao, Zhexue; Deng, Hongsheng; Zhao, Shen; Cheng, Bo; Xiong, Shan; Li, Jianfu; Li, Caichen; Liu, Jun; He, Jianxing; Liang, Wenhua	Transl Lung Cancer Res. 2020 Apr;9(2):188-203. doi: 10.21037/tlcr.2020.02.14
17.	Peng 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor combination therapy in lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Peng, M.; Li, X.; Lei, G.; Weng, Y.M.; Hu, M.X.; Song, Q.B.	OncoTargets and Therapy. 2018;11:7369-7383
18.	Rossi 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny	PD-L1 for selecting non-small-cell lung	Rossi, A.; Noia, V.D.; Gkoutakos,	Immunotherapy. 2019;11:921-

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	cancer patients for first-line immunotherapy combination: A systematic review and meta-analysis	A.; D'Argento, E.; Sartori, G.; Vita, E.; Monteverdi, S.; Lombardo, F.; Iacovelli, R.; Carbognin, L.; Sperduti, I.; Milella, M.; Tortora, G.; Bria, E.; Pilotto, S.	930
19.	Shen 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 or CTLA4 inhibitors combined with chemotherapy as a first-line treatment for lung cancer: A meta-analysis	Shen, K.; Cui, J.; Wei, Y.; Chen, X.; Liu, G.; Gao, X.; Li, W.; Lu, H.; Zhan, P.; Lv, T.; Lin, D.	Journal of Thoracic Disease. 2018;10:6636-6652
20.	Sui 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of current studies	Sui, J.-D.; Wang, Y.; Wan, Y.; Yu, Y.-Z.	Drug Design, Development and Therapy. 2018;12:1645-1657
21.	Thein 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	P1.04-78 Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Squamous NSCLC	Thein, K.; Jahan, N.; Sultan, A.; Swarup, S.; Tun, A.; Yendala, R.; Ball, S.; Hlaing, P.; Htut, T.; Rehman, S.; D'Cunha, N.; Hardwicke, F.; Tijani, L.; Awasthi, S.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:S472-S473
22.	Tun 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for firstline treatment of advanced nonsmall cell lung cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials (RCTs)	Tun, A.; Thein, W.L.; Elf ky, A.; Gasperino, J.; Guevara, E.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37
23.	Wei 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Efficacy and safety of combination immunotherapy for malignant solid tumors: A systematic review and meta-analysis	Wei, Y.; Du, Q.; Jiang, X.; Li, L.; Li, T.; Li, M.; Fan, X.; Li, Y.; Kariminia, S.; Li, Q.	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019;138:178-189
24.	Xu 2018a	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer	Xu, X.; Huang, Z.; Zheng, L.; Fan, Y.	International Journal of Cancer. 2018;142:2344-2354
25.	Xu 2018b	Interwencja	Przegląd systematyczny niewuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis.	Xu, Cheng; Chen, Yu-Pei; Du, Xiao-Jing; Liu, Jin-Qi; Huang, Cheng-Long; Chen, Lei; Zhou, Guan-Qun; Li, Wen-Fei; Mao,	BMJ. 2018 Nov 8;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226; http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4226

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Yan-Ping; Hsu, Chiun; Liu, Qing; Lin, Ai-Hua; Tang, Ling-Long; Sun, Ying; Ma, Jun	226
26.	Zhu 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH	Anti-PD-1/PD-L1 Therapy as a Promising Option for Non-Small Cell Lung Cancer: a Single arm Meta-Analysis	Zhu, L.; Jing, S.; Wang, B.; Wu, K.; Shenglin, M.A.; Zhang, S.	Pathology and Oncology Research. 2016;22:331-339
27.	Stenhjem 2020	Punkty końcowe	Analiza kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych m.in. na podstawie wyników badania CheckMate-9LA	Trial-based costs of all-cause adverse events in first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: Findings from CheckMate-9LA	Stenhjem, D.; Lubinga, S.J.; King, S.B.; Betts, K.A.; Rao, S.; Castriota, F.; Mahin, M.; Orvis, E.; Marathe, S.; Ma, J.	Annals of Oncology. 2020;31:S850-S851

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badania CheckMate-9LA

CheckMate-9LA

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIWO w skojarzeniu z IPI oraz CTH opartą o pochodne platyny z CTH u wcześniej nieleczonych terapią systemową pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania.

W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA, *interim analysis*):

- IA1: mediana okresu obserwacji 9,7 mies. (IQR 6,4–12,8, *cut-off*: 3 października 2019 roku)^a,
- IA2: mediana okresu obserwacji 13,2 mies. (IQR 6,4–17,0, *cut-off*: 9 marca 2020 roku)^b; niezależna komisja potwierdziła, że zostało spełnione założenie dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego (80% zgonów) i analizę uznano za finalną.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Stan sprawności wg ECOG ≤ 1 ; 3) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 4) Histologicznie potwierdzony NDRP w IV stadium zaawansowania wg klasyfikacji IASLC (ang. *7th International Association for the Study of Lung Cancer classification*) o typie histologicznym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; 5) Brak wcześniejszej terapii systemowej (w tym leczenia inhibitorami EGFR i ALK) stosowanej jako leczenie podstawowe NDRP w stadium zaawansowanym lub przerzutowym; 6) Wcześniejsza definitywna chemoradioterapia choroby lokalnie zaawansowanej dozwolona, o ile ostatnie podanie chemio- lub radioterapii miało miejsce ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania; 7) Dopuszczano udział pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP (stadium zaawansowania IIIB) z nawrotem choroby po zastosowaniu chemoradioterapii, szczególnie tych bez możliwości wyleczenia; 8) Wcześniejsza chemioterapia neo- lub adjuwantowa wczesnego stadium NDRP dozwolona, o ile została zakończona ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania; 9) Choroba mierzalna przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wg kryteriów RECIST 1.1 z radiograficzną oceną guza wykonaną w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia; 10) Przerzuty mogą być zlokalizowane w miejscu poddanym wcześniejszej radioterapii, o ile po zakończeniu radioterapii udokumentowano w tym miejscu progresję choroby; 11) Udostępnienie świeżej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej w celu oceny ekspresji PD-L1 (test IHC) wykonanej w okresie przesiewowym przez laboratorium centralne; 12) Wcześniejsza paliatywna radioterapia zmian poza OUN ukończona ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia; 13) Wartości laboratoryjne wg kryteriów CTCAE v4: leukocyty $\geq 2000/\mu\text{L}$, neutrofile $\geq 1500/\mu\text{L}$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL, kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, poziom ALT/AST $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ lub $\leq 5 \times \text{ULN}$ jeśli występują przerzuty do wątroby, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lub $< 3,0$ mg/dL u pacjentów z zespołem Gilberta; 14) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wyn k testu ciążyowego; 15) Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres leczenia oraz po przyjęciu ostatniej dawki leku (szczegóły określone w protokole do badania); 16) Świadoma chęć i zdolność do wzięcia udziału w badaniu i przestrzegania wszystkich procedur potwierdzona pisemną zgodą.

Kryteria wykluczenia

1) Obecność mutacji EGFR (pacjenci z NDRP o typie histologicznym niepłaskonabłonkowym o nieznanym lub nieokreślonym statusie EGFR wykluczani z badania); 2) Obecność rearanzacji ALK (pacjenci o nieznanym lub nieokreślonym statusie ALK mogli być włączeni do badania); 3) Nielezione przerzuty do OUN (pacjenci z odpowiednio leczonymi przerzutami do OUN, jeśli pod względem neurologicznym przywrócono u nich stan wyjściowy ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania i nie przyjmowali kortykosteroidów albo przyjmowali stałą lub malejącą dawkę kortykosteroidów równoważną < 10 mg prednizonu na dobę przez ≥ 2 tyg. przed włączeniem do badania mogli być włączeni do badania); 4) Nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 5) Poważna operacja lub uraz przebyty w ciągu < 14 dni przed planowanym leczeniem; 6) Inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów in situ pęcherza, żołądka, okrężnicy, szyjki macicy, czerniaka lub piersi), chyba że całkowita remisja została osiągnięta ≥ 2 lata przed rozpoczęciem leczenia i nie wymagano ani przewidywano dodatkowego leczenia; 7) Aktywna choroba autoimmunologiczna (pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego oraz pacjenci z chorobami bez przewidywanego nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego mogli być włączeni do badania); 8) Schorzenia wymagające immunosupresji układowej kortykosteroidami (odpowiednik > 10 mg prednizonu na dobę) lub innymi lekami w ciągu 14 dni od przyjęcia pierwszej dawki leku (w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dopuszczano użycie steroidów wziewnych lub miejscowych lub odpowiedni ka > 10 mg prednizonu na dobę); 9) Śródmiąższowa choroba płuc mogąca mieć wpływ na wykrycie lub podejrzenie toksycznego czynnika związanej z leczeniem; 10) Zakażenie wirusem HIV; 11) Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; 12) Neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia; 13) Alergia lub nadwrażliwość na składniki badanego leku; 14) Otrzymał żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia; 15) Jakiegokolwiek schorzenia, które zdaniem badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócały ocenę badanego leku; 16) Niepowodzenie we wzięciu udziału w innym badaniu klinicznym z powodu ujemnego statusu PD-L1; 17) Ciąża i karmienie piersią.

CheckMate-9LA			
POPULACJA	NIWO + IPI + CTH	CTH	
Liczebność grup	361	358	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (35–81)	65 (26–86)	
Płeć (% kobiet)	30%	30%	
Rasa (%)	Biała	89%	88%
	Azjatycka	8%	8%
	Czarna	1%	1%
	Inna	1%	2%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	31%
	1	68%	68%
	Nieznany	<1%	<1%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie lub w przeszłości	87%	86%
	Nigdy	13%	14%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Płaskonabłonkowy	31%	31%
	Niepłaskonabłonkowy	69%	69%
Ekspresja PD-L1 (%)	Określony poziom ^c	94%	93%
	<1%	40%	39%
	≥1%	60%	61%
	1–49%	38%	32%
	≥50%	22%	29%
Przerzuty (%)	Kości	27%	31%
	Wątroba	19%	24%
	OUN	18%	16%
Pacjenci leczeni wcześniej z powodu raka płuca (stadium inne niż przerzutowe)	7%	6%	
Wcześniejsza terapia (%)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Leczenie chirurgiczne	30%	25%
	Radioterapia	29%	23%

CheckMate-9LA		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	NIWO + IPI + CTH	CTH
Dawkowanie	<p>NIWO w dawce 360 mg co 3 tyg. podawany w 30 min. infuzji (dzień 1. cyklu 1., 2. oraz 3.)</p> <p>IPI w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. podawany w 30 min. infuzji co najmniej po 30 min. od podania NIWO (dzień 1. cyklu 1. oraz 3.)</p> <p>CTH co 3 tyg. (2 cykle, dawkowanie jak w ramieniu CTH) podawana co najmniej po 30 min. od podania NIWO i IPI (dzień 1. cyklu 1. oraz 2.); brak możliwości zastosowania CTH podtrzymującej</p> <p>Stosowanie CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS 74/361 (20%), • KAR 284/361 (79%), • PAC 115/361 (32%), • PMX 244/361 (68%) 	<p>CTH co 3 tyg. (4 cykle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepłaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 5 lub 6 podawana w 30 min. infuzji lub cisplatyna w dawce 75 mg/m² podawana w infuzji + pemetreksed w dawce 500 mg/m² podawany w 10 min. infuzji, • płaskonabłonkowy NDRP: karboplatyna o docelowej wartości AUC 6 podawana w 30 min. infuzji + paklitaksel w dawce 200 mg/m² podawany w 180 min. infuzji <p>U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP dopuszczano możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. (45% pacjentów z grupy kontrolnej; 66% spośród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z grupy kontrolnej)</p> <p>Stosowanie CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIS 75/358 (21%), • KAR 280/358 (78%), • PAC 111/358 (31%), • PMX 239/358 (67%)
Okres leczenia	<p>Mediana czasu leczenia (zakres): IA1: 6,05 mies. [redacted] IA2: 6,1 mies. (0–23,5, IQR 2,7–13,5) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (2 cykle CTH), leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata dla immunoterapii.</p>	<p>Mediana czasu leczenia (zakres): IA1: 2,43 mies. [redacted] IA2: 2,4 mies. (0–24,0, IQR 2,0–5,3) Długość leczenia warunkowana liczbą przewidzianych cykli leczenia (4 cykle CTH) lub leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności.</p>
Okres obserwacji	<p>IA1: mediana 10,35 mies.; minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych</p> <p>IA2: [redacted] minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych</p>	<p>IA1: mediana 9,07 mies.; minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych</p> <p>IA2: [redacted] minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych</p>

CheckMate-9LA	
Kointerwencje	Dopuszczano możliwość zastosowania kortykosteroidów, doustnej lub dożyłnej difenhydraminy (lub jej odpowiednika), blokera H2, doustnego kwasu foliowego, wstrzyknięcia domięśniowego witaminy B12, premedykacji przeciwwymiotnej, a także bisfosfonianów i inhibitorów RANK-L w celu zapobiegania lub zmniejszenia liczby powłok kostnych u pacjentów z przerzutami do kości
Cross-over	NIE
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniejsza reakcja na wlew, NIWO oraz IPI mogły być podawane w 60 min. infuzji. • Dawki CTH można było przerwać, opóźnić, zmniejszyć lub odstawić w zależności od tolerancji pacjenta. • Ocena zaprzestania terapii była dokonywana oddzielnie pod kątem NIWO, IPI oraz CTH. Pacjenci mogli zaprzestać terapii IPI i kontynuować leczenie NIWO, pod warunkiem gdy kryteria przerwania terapii były spełnione wyłącznie dla IPI (5% pacjentów). Jeśli jednak zaprzestano stosowania NIWO, pacjenci nie mogli kontynuować leczenia IPI w monoterapii. Pacjenci mogli ponadto zaprzestać terapii NIWO oraz IPI i kontynuować CTH do zakończenia planowanych 2 cykli. Jeśli uczestnik badania spełniał kryteria zaprzestania leczenia, ale badacz nie był w stanie określić czy zdarzenie było związane ze stosowaniem NIWO, IPI czy CTH, pacjent zaprzestawał leczenia całym schematem. • W grupie NIWO + IPI + CTH dozwolone było kontynuowanie terapii po progresji choroby w ocenie badacza zgodnej z definicją RECIST 1.1, pod warunkiem osiągnięcia u pacjenta korzyści klinicznej w ocenie badacza, braku szybkiego postępu choroby, dobrej tolerancji terapii, stabilnego stanu sprawności, gdy leczenie nie opóźniało koniecznej interwencji w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom (np. przerzutom do OUN) i gdy pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę na kontynuację immunoterapii (maksymalny okres leczenia 2 lata dotyczył również leczenia po progresji; brak danych czy taka sytuacja wystąpiła)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
I° punkt końcowy	Przeżycie całkowite (OS)
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa (permutowane bloki, wielkość bloku: 4) w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy). Randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/361 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: Ogółem: 237/361 (66%); w tym 150/361 (42%) z powodu progresji choroby, 53/361 (15%) z powodu toksyczności, 2/361 (1%) z powodu zgonu, 24/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 4/361 (1%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 4/361 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 281/361 (78%); w tym 175/361 (48%) z powodu progresji choroby, 65/361 (18%) z powodu toksyczności, 3/361 (1%) z powodu zgonu, 27/361 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 6/361 (2%) z powodu decyzji pacjenta, 0/361 (0%) utrata z okresu follow-up, 5/361 (1%) z <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 9/358 (3%)</p> <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: Ogółem: 203/358 (58%); w tym 142/358 (41%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 23/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 10/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 5/358 (1%) z innych powodów • IA2: Ogółem: 221/358 (62%); w tym 160/358 (45%) z powodu progresji choroby, 21/358 (6%) z powodu toksyczności, 1/358 ($< 1\%$) z powodu zgonu, 24/358 (7%) z powodu AE nie związanych z leczeniem, 11/358 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/358 ($< 1\%$) utrata z okresu follow-up, 3/358 (1%) z innych powodów

CheckMate-9LA		
innych powodów		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	Bristol-Myers Squ bb Company	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • mutacje somatyczne komórek nowotworowych i ich związek z ORR, PFS i OS, • analiza mutacji w komórkach nowotworowych (TMB) przy użyciu DNA wolnego od komórek plazmatycznych i ich związek z ORR, PFS i OS • toksyczność terapii, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • toksyczność terapii – wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – europejski kwestionariusz EQ-5D-3L (ang. <i>European Quality of Life – 5 Dimensions – 3 level</i>) obejmujący wskaźnik użyteczności (ang. <i>utility index</i>, UI) i ocenę jakości życia przy użyciu wizualnej skali analogowej (ang. <i>visual analog scale</i>, VAS) oraz skala objawów raka płuca LCSS (ang. <i>lung cancer symptom score</i>) obejmująca wskaźnik objawowy (ang. <i>average symptom burden index</i>, ASBI) i wskaźnik globalny składający się z 3 domen (ang. <i>3-item global index</i>, 3-IGI) 	

IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

a) Mediana okresu obserwacji 10,35 mies. oraz 9,07 mies. odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH; okres obserwacji: minimum 8,1 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 6,5 mies. dla pozostałych danych.

b) [redacted] okres obserwacji: minimum 12,7 mies. dla przeżycia całkowitego oraz 12,2 mies. dla pozostałych danych.

c) U 6% oraz 7% pacjentów odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH nie udało się określić poziomu ekspresji PD-L1. Odsetki pacjentów z PD-L1 <1%, ≥1%, 1–49% oraz ≥50% przeliczono dla pacjentów z określonym poziomem ekspresji PD-L1 (N = 338 w grupie NIWO + IPI + CTH oraz N = 333 w grupie CTH).

B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CheckMate-9LA

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate-9LA
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIWO + IPI + CTH
Komparator:	CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: Przeżycie całkowite
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,69 95%CI [0,55; 0,87]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), płeć oraz typ histologiczny (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% oraz 3% pacjentów odpowiednio z grup NIWO + IPI + CTH oraz CTH, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite oceniane jako przeżycie od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Podano jasne definicje, skale oraz punkty czasowe, dla których przedstawiono wyniki	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks C. Szczegółowe wyniki badania

CheckMate-9LA

C.1. Analiza w warstwach (IA1)

Tabela 37.
Analiza w warstwach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1)

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	361	358	0,70 [0,57; 0,86]	x
Wiek	<65 lat	176	0,63 [0,46; 0,85]	0,354
	≥65 lat	185	0,77 [0,58; 1,04]	
Płeć	Mężczyźni	252	0,69 [0,54; 0,88]	0,825
	Kobiety	109	0,73 [0,47; 1,13]	
Rasa	Biała	322	0,75 [0,61; 0,94]	0,077
	Czarna	5	0,42 [0,04; 4,66]	
	Azjatycka	30	0,11 [0,03; 0,51]	
	Inna	4	1,36 [0,33; 5,61]	
Region	Europa	212	0,76 [0,58; 1,00]	0,148
	Ameryka Płn.	36	0,70 [0,37; 1,34]	
	Azja	28	0,13 [0,03; 0,57]	
	Pozostałe regiony świata	85	0,68 [0,43; 1,05]	
Stan sprawności wg ECOG	0	113	0,53 [0,34; 0,83]	0,151
	≥1	247	0,77 [0,60; 0,98]	
Palenie tytoniu	Obecnie lub w przeszłości	315	0,65 [0,52; 0,82]	0,079
	Nigdy	46	1,15 [0,64; 2,08]	
Typ histologiczny NDRP	Płaskonabłonkowy	115	0,65 [0,46; 0,93]	0,649
	Niepłaskonabłonkowy	246	0,72 [0,55; 0,93]	
Ekspresja PD-L1	<1%	135	0,65 [0,46; 0,92]	0,895
	≥1%	203	0,67 [0,51; 0,89]	
	<1%	135	0,65 [0,46; 0,92]	0,959
	1–49%	127	0,69 [0,48; 0,98]	
	≥50%	76	0,64 [0,41; 1,02]	
Diagnoza NDRP	Diagnoza w IV stadium zaawansowania	330	0,74 [0,59; 0,92]	0,050
	Choroba nawrotowa z miejscowej do stadium	31	0,32 [0,15; 0,72]	

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH		
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
przerzutowego					
Przerzuty do OUN	TAK	63	58	0,42 [0,26; 0,69]	0,026
	NIE	298	300	0,78 [0,62; 0,98]	
Przerzuty do wątroby	TAK	68	87	0,80 [0,53; 1,20]	0,540
	NIE	293	271	0,69 [0,54; 0,88]	
Przerzuty do kości	TAK	96	110	0,67 [0,47; 0,97]	0,711
	NIE	265	248	0,73 [0,56; 0,95]	
Rodzaj stosowanej CTH	KAR + PAC	114	110	0,65 [0,45; 0,93]	0,918
	KAR + PMX	168	163	0,68 [0,50; 0,94]	
	CIS + PMX	73	69	0,74 [0,45; 1,22]	

CIS – cisplatylna; KAR – karboplatyna; PAC – paklitaksel; PMX - pemetreksed
Dane z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

Tabela 38.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1)

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH		
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji	
Ogółem	361	358	0,72 [0,60; 0,86]	x	
Wiek	<65 lat	176	178	0,61 [0,47; 0,78]	0,103
	≥65 lat	185	180	0,82 [0,64; 1,06]	
Płeć	Mężczyźni	252	252	0,65 [0,53; 0,80]	0,122
	Kobiety	109	106	0,89 [0,63; 1,25]	
Rasa	Biała	322	316	0,75 [0,62; 0,91]	0,329
	Czarna	5	4	1,59 [0,29; 8,72]	
	Azjatycka	30	30	0,43 [0,22; 0,84]	
	Inna	4	8	0,96 [0,25; 3,73]	
Region	Europa	212	213	0,77 [0,61; 0,97]	0,464
	Ameryka Płn.	36	28	0,79 [0,43; 1,48]	
	Azja	28	30	0,43 [0,21; 0,87]	
	Pozostałe regiony świata	85	87	0,68 [0,47; 0,97]	
Stan sprawności wg ECOG	0	113	112	0,59 [0,43; 0,82]	0,188
	≥1	247	245	0,77 [0,62; 0,96]	
Palenie tytoniu	Obecnie lub w przeszłości	315	305	0,65 [0,54; 0,79]	0,009
	Nigdy	46	53	1,33 [0,80; 2,19]	
Typ histologiczny NDRP	Płaskonabłonkowy	115	112	0,57 [0,42; 0,79]	0,117
	Niepłaskonabłonkowy	246	246	0,78 [0,63; 0,97]	
Ekspresja PD-L1	<1%	135	129	0,77 [0,57; 1,03]	0,468
	≥1%	203	203	0,67 [0,53; 0,85]	

	Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
		N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
	<1%	135	129	0,77 [0,57; 1,03]	
	1-49%	127	106	0,71 [0,52; 0,97]	0,546
	≥50%	76	97	0,59 [0,40; 0,86]	
Diagnoza NDRP	Diagnoza w IV stadium zaawansowania	330	338	0,74 [0,62; 0,90]	0,152
	Choroba nawrotowa z miejscowej do stadium przerzutowego	31	20	0,43 [0,21; 0,88]	
Przerzuty do OUN	TAK	63	58	0,41 [0,26; 0,64]	0,007
	NIE	298	300	0,80 [0,66; 0,97]	
Przerzuty do wątroby	TAK	68	87	1,06 [0,73; 1,52]	0,027
	NIE	293	271	0,66 [0,54; 0,82]	
Przerzuty do kości	TAK	96	110	0,77 [0,56; 1,07]	0,636
	NIE	265	248	0,70 [0,57; 0,87]	
Rodzaj stosowanej CTH	KAR + PAC	114	110	0,58 [0,42; 0,80]	0,199
	KAR + PMX	168	163	0,74 [0,57; 0,97]	
	CIS + PMX	73	69	0,92 [0,62; 1,37]	

CIS – cisplatylna; KAR – karboplatyna; PAC – paklitaksel; PMX - pemetrekseid
Dane z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

Tabela 39.

Analiza w warstwach dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (IA1)

	Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH
		N	N	Różnica ORR [95% CI]
	Ogółem	361	358	12,5% [5,8; 19,2]
Wiek	<65 lat	176	178	16,2% [6,6; 25,3]
	≥65 lat	185	180	9,0% [-0,7; 18,4]
Płeć	Mężczyźni	252	252	14,7% [6,7; 22,4]
	Kobiety	109	106	7,4% [-5,3; 19,7]
Rasa	Biała	322	316	10,7% [3,5; 17,7]
	Czarna	5	4	bd
	Azjatycka	30	30	26,7% [2,3; 47,1]
	Inna	4	8	bd
Region	Europa	212	213	9,1% [0,3; 17,6]
	Ameryka Płn.	36	28	21,0% [-1,6; 40,1]
	Azja	28	30	30,2% [5,2; 50,7]
	Pozostałe regiony świata	85	87	12,4% [-1,6; 25,8]
Stan sprawności wg ECOG	0	113	112	6,8% [-5,8; 19,1]
	≥1	247	245	15,2% [7,2; 22,9]
Palenie tytoniu	Obecnie lub w przeszłości	315	305	15,4% [8,1; 22,5]

Podgrupa	NIWO + IPI + CTH	CTH	NIWO + IPI + CTH vs CTH	
	N	N	Różnica ORR [95% CI]	
	Nigdy	46	53	-6,0% [-23,0; 11,9]
Typ histologiczny NDRP	Płaskonabłonkowy	115	112	17,4% [4,7; 29,4]
	Niepłaskonabłonkowy	246	246	10,2% [2,3; 17,9]
Ekspresja PD-L1	<1%	135	129	10,2% [-0,4; 20,5]
	≥1%	203	203	14,3% [5,0; 23,2]
	1–49%	127	106	13,3% [1,3; 24,5]
	≥50%	76	97	17,8% [3,1; 31,6]
Diagnoza NDRP	Diagnoza w IV stadium zaawansowania	330	338	11,8% [4,8; 18,7]
	Choroba nawrotowa z miejscowej do stadium przerzutowego	31	20	20,2% [-6,9; 42,1]
Przerzuty do OUN	TAK	63	58	18,7% [1,8; 34,1]
	NIE	298	300	11,2% [3,8; 18,5]
Przerzuty do wątroby	TAK	68	87	2,0% [-11,2; 15,7]
	NIE	293	271	14,8% [7,0; 22,3]
Przerzuty do kości	TAK	96	110	9,8% [-1,5; 21,1]
	NIE	265	248	12,9% [4,6; 20,9]
Rodzaj stosowanej CTH	KAR + PAC	114	110	17,3% [4,4; 29,4]
	KAR + PMX	168	163	10,0% [0,4; 19,4]
	CIS + PMX	73	69	9,6% [-5,4; 23,9]

CIS – cisplatylna; KAR – karboplatyna; PAC – paklitaksel; PMX - pemetreksed
Dane z raportu EMA. Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.

C.2. Ekspozycja na leczenie

Tabela 40.

Pacjenci biorący udział w badaniu CheckMate-9LA dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Kontynuowanie terapii	NIWO + IPI + CTH	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.^a		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	3/361 (1%)	9/358 (3%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	358/361 (99%)	349/358 (97%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	237/361 (66%)	203/358 (57%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	105/361 (29%)	43/358 (12%)
Pacjenci, którzy ukończyli terapię w momencie <i>cut-off</i>	16/361 (4%)	103/358 (29%)
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.^b		
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	281/361 (78%)	221/358 (62%)

Kontynuowanie terapii	NIWO + IPI + CTH	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	74/361 (20%)	28/358 (8%)
Pacjenci, którzy ukończyli terapię w momencie <i>cut-off</i>	3/361 (1%)	100/358 (28%)

a) Dane z raportu clinicaltrials.gov (NCT03215706), chyba że zaznaczono inaczej.

b) Dane z publikacji Paz-Ares 2021, chyba że zaznaczono inaczej.

c) Zgodnie z raportem EMA w ramieniu CTH udziału w badaniu nie kontynuowało 40 pacjentów.

Tabela 41.

Ekspozycja na leczenie dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	NIWO + IPI + CTH		CTH	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Okres leczenia				
9,7 mies. ^a	358	6,05 mies. [redacted]	349	2,43 mies. [redacted]
13,2 mies. ^b	358	6,1 mies. (0–23,5)	349	2,4 mies. (0–24,0)
Liczba otrzymanych dawek				
9,7 mies. ^a	358	NIWO: 9 (1–28) IPI: 4 (1–14) CIS: 2 (1–2) KAR: 2 (1–2) PAC: 2 (1–2) PMX: 2 (1–2)	349	CIS: 4 (1–4) KAR: 4 (1–4) PAC: 4 (1–4) PMX: 6 (1–29)

a) Dane z raportu EMA, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Dane z publikacji Reck 2020a.

Tabela 42.

Liczba otrzymanych cykli CTH terapii dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Liczba otrzymanych cykli CTH	NIWO + IPI + CTH	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.^a		
0	0/358 (0%)	0/349 (0%)
1	25/358 (7%)	23/349 (7%)
2	333/358 (93%)	49/349 (14%)
3	0/358 (0%)	16/349 (5%)
4	0/358 (0%)	103/349 (30%)
≥5 (terapia podtrzymująca)	0/358 (0%)	158/349 (45%)
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.^b		
0	0/358 (0%)	0/349 (0%)

Liczba otrzymanych cykli CTH	NIWO + IPI + CTH	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
1	25/358 (7%)	23/349 (7%)
2	333/358 (93%)	49/349 (14%)
3	0/358 (0%)	17/349 (5%)
4	0/358 (0%)	260/349 (74%)
≥5 (terapia podtrzymująca)	0/358 (0%)	158/349 (45%)

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Paz-Ares 2021.

Tabela 43.

Redukcja dawek oraz opóźnienia w przyjęciu dawek leku dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Mediana okresu obserwacji	Lek	NIWO + IPI + CTH	CTH
		n/N (%)	n/N (%)
Redukcja dawek^b			
9,7 mies.^a	CIS	8/74 (11%)	9/75 (12%)
	KAR	72/284 (25%)	78/280 (28%)
	PAC	19/115 (16%)	25/111 (23%)
	PMX	22/244 (9%)	39/239 (16%)
13,2 mies.^c	CIS	8/74 (11%)	9/75 (12%)
	KAR	72/284 (25%)	78/280 (28%)
	PAC	19/115 (16%)	25/111 (23%)
	PMX	22/244 (9%)	39/239 (16%)
Opóźnienia w przyjęciu dawek			
9,7 mies.^a	NIWO	200/358 (56%)	x
	IPI	172/358 (48%)	x
	CIS	10/74 (14%)	20/75 (27%)
	KAR	46/284 (16%)	82/280 (29%)
	PAC	20/115 (17%)	37/111 (33%)
	PMX	36/244 (15%)	113/239 (47%)

a) Dane z raportu EMA.

b) Redukcja dawek NIWO oraz IPI nie była dozwolona w badaniu.

c) Dane z publikacji Paz-Ares 2021.

C.3. Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa

Tabela 44.

Bezpieczeństwo terapii ogółem oraz zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) skorygowane o ekspozycję (raportowane ≥ 50 zdarzeń w którejkolwiek z grup) dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Punkt końcowy	NIWO + IPI + CTH	CTH
	IR/100 P-Y (P-Y = 258,7)	IR/100 P-Y (P-Y = 161,2)
Bezpieczeństwo terapii ogółem skorygowane o ekspozycję		
██████████	██████	██████
TRAE ogółem	785,1	951,8
██████████	██████	██████
SAE uznane za związane z leczeniem	64,9	57,7
████████████████████	██████	██████
TRAE prowadzące do zaprzestania terapii	40,2	21,7
TRAE skorygowane o ekspozycję (raportowane ≥ 50 zdarzeń w którejkolwiek z grup)		
Nudności	47,5	105,5
Biegunka	39,4	32,3
██████████	██████	██████
Anemia	36,3	103,0
Neutropenia	15,1	53,4
Przewlekłe zmęczenie	37,1	49,6
Zmęczenie	26,7	36,0
Świąd	42,5	3,7
Wysypka	33,6	8,1
Zmniejszony apetyt	26,3	37,2
Niedoczynność tarczycy	22,0	0,6

IR – współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*); P-Y – pacjentorok ekspozycji (ang. *person-years of exposure*)
 (IR/100 P-Y) = liczba zdarzeń x 100 / P-Y; dotyczy zdarzeń zgłoszonych od czasu przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, chyba że zaznaczono inaczej. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

Tabela 45.

Czas do wystąpienia i ustąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE)* oraz liczba pacjentów wymagających leczenia immunomodulującego dla NIWO + IPI + CTH w terapii NDRP (analiza finalna)

Punkt końcowy	TRAE skórne	TRAE endokrynologiczne	TRAE żołądkowo-jelitowe	TRAE wątrobowe	TRAE nerkowe	TRAE płucne	TRAE związane z nadwrażliwością lub reakcje związane z infuzją
TRAE ogółem, n/N (%)	145/358 (41%)	92/358 (26%)	83/358 (23%)	51/358 (14%)	25/358 (7%)	19/358 (5%)	18/358 (5%)
Czas do wystąpienia TRAE, mediana [IQR]	3,3 tyg. [1,6–11,4]	12,4 tyg. [8,4–20,7]	6,3 tyg. [1,1–23,6]	11,1 tyg. [6,0–21,3]	10,6 tyg. [2,4–23,0]	18,1 tyg. [10,9–40,7]	3,1 tyg. [3,1–6,1]
TRAE które ustąpiły, n/N (%)	106/145 (73%) ^a	36/92 (39%)	75/83 (90%)	40/51 (78%) ^b	17/25 (68%)	14/19 (74%)	18/18 (100%)
Czas do ustąpienia TRAE, mediana [95% CI]	10,1 tyg. [6,6; 14,0]	NR [30,1; NR]	2,3 tyg. [1,1; 3,0]	4,1 tyg. [3,3; 77]	5,9 tyg. [2,1; 12,1]	5,1 tyg. [1,7; 18,1]	0,1 tyg. [NR; NR]
Leczenie immunomodulujące ogółem, n/N (%)	66/145 (46%)	19/92 (21%)	20/83 (24%)	16/51 (31%)	6/25 (24%)	15/19 (79%)	6/18 (33%)
Czas trwania leczenia immunomodulującego, mediana (zakres)	6,5 tyg. (0,1–82,4)	34,1 tyg. (0,1–91,1)	4,2 tyg. (0,7–71,6)	4,2 tyg. (1,0–20,7)	2,9 tyg. (0,9–41,9)	5,1 tyg. (0,7–55,1)	0,2 tyg. (0,1–0,6)
Kortykosteroidy w wysokich dawkach, n/N (%)	15/145 (10%)	6/92 (7%)	17/83 (20%)	14/51 (27%)	6/25 (24%)	13/19 (68%)	5/18 (28%)
Czas trwania leczenia kortykosteroidami w wysokich dawkach, mediana (zakres)	1,0 tyg. (0,1–3,9)	1,9 tyg. (0,3–4,4)	3,0 tyg. (0,1–7,3)	2,6 tyg. (0,7–9,6)	0,9 tyg. (0,7–4,4)	2,1 tyg. (0,1–12,4)	0,1 tyg. (0,1–0,4)

NR – nie raportowano

* Wybrane TRAE to zdarzenia niepożądane o potencjalnej etiologii immunologicznej, które wymagają częstego monitorowania lub częstej interwencji.

Dane z publikacji Paz-Ares 2021, dodane na prośbę zawartą w piśmie nr OT.4231.5.2021.KP.5. Zdarzenia niepożądane raportowane od otrzymania pierwszej dawki do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.

a) W publikacji dla liczby n = 106 podano odsetek 74%.

b) W publikacji dla liczby n = 40 podano odsetek 82%.

C.4. Dalsze leczenie

Tabela 46.
Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP

Kolejna terapia	NIWO + IPI + CTH	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 9,7 mies.^a		
Ogółem	104/361 (29%)	147/358 (41%)
Radioterapia	33/361 (9%)	41/358 (11%)
Leczenie chirurgiczne	0/361 (0%)	0/3578 (0%)
Terapia systemowa ogółem	90/361 (25%)	131/358 (37%)
Immunoterapia ^c	14/361 (4%)	100/358 (28%)
Terapia celowana	8/361 (2%)	8/358 (2%)
Leczenie eksperymentalne	0/361 (0%)	0/3578 (0%)
Chemioterapia	86/361 (24%)	72/358 (20%)
Mediana okresu obserwacji: 13,2 mies.^b		
Ogółem	129/361 (66%)	162/358 (45%)
Radioterapia	45/361 (12%)	49/358 (14%)
Leczenie chirurgiczne	3/361 (1%)	1/358 (<1%)
Terapia systemowa ogółem	111/361 (31%)	144/358 (40%)
Immunoterapia ^d	19/361 (5%)	108/358 (30%)
Terapia celowana	18/361 (5%)	16/358 (4%)
Leczenie eksperymentalne	2/361 (1%)	4/358 (1%)
Chemioterapia ^e	105/361 (29%)	80/358 (22%)

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Paz-Ares 2021.

d) W tym NIWO u 5 pacjentów (1%) oraz 56 pacjentów (16%), a IPI u 0 pacjentów (0%) oraz 2 pacjentów (1%) odpowiednio w grupach NIWO + IPI + CTH oraz CTH.

e) W tym u 59 pacjentów chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny.

Aneks D. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

1^o punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</p>		
<p>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?</p>		
<p>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</p>		
<p>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</p>		
<p>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</p>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

E.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 47.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na listopad 2020) [67]

Zdarzenia niepożądane	NIWO	IPI	CIS	KAR	PAC	PMX	GEM	DOC	WIN	ETO
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	31 380	11 935	23 258	27 580	36 791	12 024	26 015	50 406	7 316	17 404

E.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 48.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na listopad 2020) [68]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu									
	NIWO	IPI	CIS	KAR	PAC	PMX	GEM	DOC	WIN	ETO
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2012	2008	1978	1986	1992	2000	1994	1995	1990	1980
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 236	853	28 177	22 002	23 230	5 928	21 124	29 550	4 383	15 652
Zaburzenia serca	2 012	803	2 910	3 706	6 355	827	2 300	3 465	643	2 122
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	39	15	180	217	211	68	81	129	27	247
Zaburzenia słuchu i błędnika	275	115	1 635	653	672	139	264	384	124	334
Zaburzenia endokrynologiczne	3 958	2 359	357	218	201	66	76	117	38	189
Zaburzenia wzroku/oka	1 096	608	726	952	1 502	410	431	1 380	140	549
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 098	6 010	26 709	16 613	20 952	4 271	10 740	20 252	2 273	7 875
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13 678	5 637	15 207	15 547	27 296	4 740	13 001	27 167	3 575	8 718
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 869	1 676	1 299	1 133	1 892	613	1 887	1 134	249	1 069
Zaburzenia układu immunologicznego	739	358	1 188	4 166	6 682	336	470	2 706	136	1 438
Infekcje i infestacje	4 550	1 935	6 316	6 288	7 780	2 068	4 832	7 377	1 175	5 732
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6 261	2 396	2 821	3 270	3 924	1 138	2 123	3 587	415	2 595
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	4 279	2 034	10 509	8 478	11 881	2 513	6 910	10 454	1 254	4 796

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu									
	NIWO	IPI	CIS	KAR	PAC	PMX	GEM	DOC	WIN	ETO
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 566	1 764	9 265	5 048	5 946	1 804	3 721	5 315	670	2 481
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 323	1 408	2 253	3 088	9 332	776	1 734	7 832	642	1 268
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 225	2 886	2 950	3 726	4 645	1 674	3 746	2 386	652	3 360
Zaburzenia układu nerwowego	4 404	2 115	8 272	8 526	16 054	1 699	4 368	8 830	1 130	4 030
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	32	17	91	84	218	7	20	68	22	77
Problemy z produktem	52	14	79	64	263	18	85	153	15	55
Zaburzenia psychiczne	1 148	508	1 489	1 608	2 409	438	970	13 831	226	816
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 113	921	5 227	2 538	2 429	1 305	2 272	1 516	345	1 674
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	172	61	281	257	466	86	182	571	38	148
Zaburzenia układu oddechowego	7 765	1 949	6 811	10 006	17 759	2 932	6 647	12 680	1 448	4 863
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 230	2 512	8 190	13 088	15 748	2 449	5 034	40 073	1 031	3 541
Okoliczności społeczne	68	15	113	100	160	68	69	3 516	9	63
Procedury chirurgiczne i medyczne	617	255	290	313	369	125	271	194	36	336
Zaburzenia naczyniowe	1 495	703	4 627	7 026	12 828	924	3 369	8 199	758	3 207