

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Opdivo®  
(niwolumab) w leczeniu  
zaawansowanego nieoperacyjnego,  
nawracającego lub przerzutowego  
płaskonabłonkowego raka przełyku  
(ESCC)  
– analiza kliniczna

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, marzec 2021



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol-Myers Squibb	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Marzec 2021	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Metodyka</li><li>Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>Przeszukiwanie baz danych</li><li>Selekcja badań do analizy</li><li>Ekstrakcja danych</li><li>Analiza wyników</li><li>Opublikowane przeglądy systematyczne</li><li>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>Streszczenie i wnioski</li><li>Dyskusja i ograniczenia</li><li>Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Przeszukiwanie baz danych</li><li>Selekcja badań do analizy</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Koncepcja analizy</li><li>Kontrola merytoryczna</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

## EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Bristol-Myers Squibb*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie.....	8
1. Metodyka.....	17
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	17
1.2. Pytanie kliniczne.....	18
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	18
1.4. Metody identyfikacji badań.....	21
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	21
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	22
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	23
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	24
1.6. Ocena jakości danych.....	24
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	24
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	26
1.7. Analiza ilościowa .....	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	26
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	26
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	27
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i> ).....	27
1.8. Porównanie pośrednie.....	27
2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	29
4. Analiza efektywności klinicznej Niwolumabu vs chemioterapia taksanami w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego ESCC.....	32
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	32
4.2. Ocena heterogeniczności badań.....	34
4.3. Skuteczność kliniczna.....	34
4.3.1. Przeżycie całkowite (OS).....	35
4.3.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) .....	38
4.3.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR).....	41
4.3.4. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	42
4.3.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).....	43
4.3.6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	43

4.3.7.	Kontrola choroby.....	44
4.3.8.	Trwająca odpowiedź na leczenie .....	45
4.3.9.	Zastosowanie kolejnej terapii.....	45
4.3.10.	Jakość życia wg EQ-5D-3L .....	46
4.3.10.1.	Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS).....	47
4.3.10.2.	Jakość życia wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia).....	48
4.3.10.3.	Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.....	49
4.4.	Bezpieczeństwo.....	51
4.4.1.	Mediana obserwacji wynosząca 17,6 miesiąca.....	52
4.4.1.1.	Zgony.....	52
4.4.1.2.	Utrata pacjentów z badania .....	53
4.4.1.3.	Ciężkie działania niepożądane.....	54
4.4.1.4.	Działania niepożądane .....	55
4.4.1.5.	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	56
4.4.1.6.	Ekspozycja na badane leczenie .....	61
4.4.2.	Mediana obserwacji wynosząca 36,04 miesiąca.....	61
5.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej .....	63
5.1.	Charakterystyka populacji .....	63
5.2.	Charakterystyka interwencji.....	63
5.3.	Efektywność praktyczna .....	63
5.3.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) .....	64
5.3.2.	Odpowiedź na leczenie .....	66
5.3.3.	Bezpieczeństwo.....	66
6.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	68
6.1.	Cel.....	68
6.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....	68
6.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo® .....	69
6.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA.....	73
6.5.	Ocena bezpieczeństwa NIVO na podstawie badania jednoramiennego.....	77
6.5.1.	Badanie <i>ATTRACTION-1</i> .....	77
7.	Wnioski .....	81
7.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	81
7.2.	Wnioski z efektywności praktycznej .....	87
7.3.	Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.....	88
8.	Ograniczenia.....	90
9.	Dyskusja .....	91



9.1. Wyszukiwanie .....	91
9.2. Wybór komparatora.....	92
9.3. Wiarygodność zewnętrzna .....	93
9.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	95
9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.....	96
10. Załączniki.....	97
10.1.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych- niwolumab.....	97
10.2.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla irynotekanu .....	101
10.3.Diagram wyszukiwania publikacji .....	106
10.4.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	108
10.4.1. Badanie główne.....	108
10.4.2. Badania dodatkowe (efektywność praktyczna) .....	114
10.4.3. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) .....	116
10.5.Analiza skuteczności klinicznej w subpopulacji.....	119
10.6.Ocena możliwości zestawienia danych NIVO vs IRI .....	122
10.7.Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	124
10.7.1. Ocena wg Cochrane Collaboration .....	124
10.7.2. Ocena badań w skali NICE .....	126
11. Piśmiennictwo .....	127
11.1.Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja .....	127
11.2.Analiza główna.....	128
11.3.Przeglądy systematyczne .....	128
11.4.Analiza efektywności praktycznej .....	129
11.5.Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	129
11.6.Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla NIVO.....	129
11.7.Badania wyłączone z przeglądu systematycznego: dane dla irynotekanu (IRI).....	130
12. Spis tabel.....	131
13. Spis wykresów .....	133

## INDEKS SKRÓTÓW

AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CHT	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CPS	Skala łącznego wyniku wartości dodatnich (ang. <i>combined positive score</i> )
DTC	Docetaksel
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 3 Levels (3L)</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IRI	Irinotekan
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
m <sup>2</sup>	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i> )
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
nd	Nie dotyczy

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NOS	Newcastle – Ottawa Scale
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p	Prawdopodobieństwo
PCT	Paklitaksel
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
r. ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i> )
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TPS	Skala stopnia wybarwienia guza (ang. <i>tumor proportion score</i> )
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i> )
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale</i> )
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (druga linia leczenia).

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanym programem lekowym [REDACTED]

Wnioskowana populacja docelowa jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*), dotyczącą ograniczonego dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, wydłużającej oraz poprawiającej jakość życia pacjentów w drugiej linii leczenia ESCC.

Komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) jest **monoterapia taksanami**, obejmująca docetaksel oraz paklitaksel, jak również **irinotekan w monoterapii**.

Wybrane opcje terapeutyczne są rekomendowane zarówno przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne oraz są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako właściwe komparatory dla niwolumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [16], docetaksel nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku, paklitaksel stosowany jest w niniejszym wskazaniu z pewnymi ograniczeniami, natomiast irynotekan jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10 C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [14, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych). Szczegółowe dane dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla niwolumabu [3].

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Opdivo®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

### Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.03.2021r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną niwolumabu wśród pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC). Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia określone schematem PICOS.



#### Wyniki wyszukiwania: NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją *ATTRACTION-3*, bezpośrednio porównujące efekty leczenia niwolumabem w monoterapii względem monoterapii taksanami [docetaksel (DTC) i paklitaksel (PCT)], w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną – *ATTRACTION-3* [33, 35, 36]. Dodatkowo, w ramach oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji (*ATTRACTION-3*), uwzględniono nieopublikowane materiały udostępnione przez Zleceniodawcę [34], jak również poster konferencyjny, przedstawiający wyniki badania *ATTRACTION-3* w długim okresie obserwacji [37].

W zidentyfikowanych do badania *ATTRACTION-3* publikacjach analizowano również subpopulacje pacjentów pod kątem skuteczności klinicznej w zakresie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej (OS i PFS), tj *Kato 2019* [33], jak również *Takahashi 2020* [36] – japońska subpopulacja pacjentów.

Pod względem metodologicznym badanie *ATTRACTION-3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niwolumabu nad interwencją kontrolną (CHT) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu m.in. na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Opdivo® w populacji pacjentów z rakiem przełyku (ESCC).

#### Wyniki wyszukiwania: NIVO vs irynotekan (IRI)

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (NIVO) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem, jakim jest irynotekan we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (IRI) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IRI, przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (NIVO vs IRI) przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami : DTC i PCT).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dla IRI zidentyfikowano 4 badania kliniczne:

- Badanie RCT *ESCORT*, w którym analizowano efektywność kliniczną kamrelizumabu w porównaniu z chemioterapią (DTC i IRI) w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) [19];
- Badanie RCT *KEYNOTE-181*, w którym porównano efektywność kliniczną pembrolizumabu z chemioterapią (IRI, DTC, PCT) w drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka przełyku, w tym ESCC (N=628) [20];
- Badanie RCT *ESWN 01*, w którym analizowano efektywność kliniczną IRI+S-1 vs S-1 wśród pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym ESCC (n=123) [21];
- Jednoramienne badanie kliniczne II fazy (*Leary 2007*) oceniające efektywność kliniczną irynotekanu z kapecytabiną w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku oraz żołądka (N=29) [22].

Zidentyfikowane po stronie komparatora (IRI) badania kliniczne nie są homogenne względem populacji wnioskowanej, ujętej w badaniu *ATTRACTION-3*. Ponadto, sposób przedstawienia wyników w zidentyfikowanych próbach klinicznych, dotyczący ramion zawierających irynotekan (tj. łącznie wraz z innymi opcjami terapeutycznymi), uniemożliwia wykonanie zestawienia danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla NIVO vs IRI w homogennej populacji pacjentów, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Podsumowując, dla obu rozpatrywanych porównań (NIVO vs monoterapia taksanami oraz NIVO vs IRI) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania NIVO vs CHT taksanami zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania NIVO vs IRI nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego (NIVO vs IRI) przez wspólną grupę referencyjną tj. chemioterapię taksanami (DTC i PCT), ze względu na wysoką heterogeniczność badań w zakresie populacji, sposobu przedstawienia danych dla ocenianych interwencji

(brak odrębnych danych dla ramienia IRI), rozbieżności w długości okresów obserwacji oraz metodologię badań (Leary 2007). Zidentyfikowane dowody naukowe dla NIVO vs IRI nie pozwalają również na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison, unadjusted comparison*).

W związku z powyższym, mając na uwadze odnalezione próby kliniczne analiza główna niniejszego raportu składać się będzie z:

- ❖ **Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT), w drugiej linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, przerzutowego lub opornego na leczenie płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u pacjentów którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.**

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIVO na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania typu RWD *Lee 2020*, natomiast w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki jednoramiennego badania klinicznego *ATTRACTION-1*. Powyższe próby kliniczne nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na metodologię badań (brak grupy kontrolnej) oraz analizowaną populację pacjentów [49, 38].

## Wyniki analizy głównej

### Przeżycie całkowite (OS)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu NIVO w porównaniu z monoterapią taksanami (DTC i PCT) na podstawie badania *ATTRACTION-3* wskazuje na:

- **17,6 –miesięczny okres obserwacji**
  - **Wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego**, zarówno podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji (47% w grupie NIVO vs 34% w grupie CHT), jak również 18-miesięcznego okresu obserwacji (31% w grupie NIVO vs 21% w grupie CHT);
  - **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 2,5 miesiąca**. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,9 mies. w grupie NIVO oraz 8,4 mies. w grupie stosującej chemioterapię (CHT);
  - **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia zgonu o 33%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,77 (95% CI:0,62; 0,960), p=0,019);
- **36,04 –miesięczny okres obserwacji**
  - **Wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego**, zarówno podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji (20,2% w grupie NIVO vs 13,5% w grupie CHT), jak również 36-miesięcznego okresu obserwacji (15,3% w grupie NIVO vs 8,7% w grupie CHT);
  - **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego 2,4 miesiąca**. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 10,91 mies. w grupie NIVO oraz 8,51 mies. w grupie stosującej chemioterapię (CHT);
  - **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia zgonu o 21%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,79 (95% CI:0,64; 0,97). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,0264).

### Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

- **17,6 –miesięczny okres obserwacji**
  - **Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 1,7 miesiąca** w grupie chorych stosujących NIVO oraz 3,4 miesiąca w grupie chorych przyjmujących chemioterapię taksanami;



- Między porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) **nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy** w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,08 (95% CI:0,87; 1,34);
- **36,04 –miesięczny okres obserwacji**
  - Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 1,68 miesiąca w grupie chorych stosujących NIVO oraz 3,35 miesiąca wśród pacjentów stosujących monoterapię taksanami (CHT);
  - Między porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs CHT) **nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy** w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,07 (95% CI:0,87; 1,33);
  - Pomimo, iż obserwowane pomiędzy grupami NIVO vs CHT różnice w zakresie hazardu względnego PFS nie wykazują istotności statystycznej, 3-letni wskaźnik przeżycia bez progresji lub zgonu (PFS) w grupie leczonej NIVO jest **wyższy** i wynosi 4,3% względem 1,6% wśród pacjentów leczonych chemioterapią taksanami.

Dodatkowo, interpretując wyniki PFS wśród pacjentów stosujących immunoterapię, należy mieć na uwadze iż, uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii i nierzadko poprzedza ją zjawisko pseudoprogresji w badaniach obrazowych (wynikającej z mechanizmu działania leków biologicznych), po której następuje stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie (bez progresji) [24, 25, 26, 27].

#### Odpowiedź na leczenie

- **17,6 –miesięczny okres obserwacji**
  - Między porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs CHT) **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie wystąpienia: ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie;
  - Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano niższe odsetki pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby (SD) oraz wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby względem osób stosujących chemioterapię. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie;
  - **36,04 –miesięczny okres obserwacji**
  - Dla porównania NIVO vs CHT **nie odnotowano istotności statystycznej** w szansie wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie;
  - Terapia NIVO skutkuje **istotnie statystycznie niższą** częstością stabilizacji choroby oraz **istotnie statystycznie wyższymi** odsetkami pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby ( $p < 0,001$ ).

Interpretując wyniki odpowiedzi na leczenie, należy mieć na uwadze, iż immunoterapia cechuje się odmienną niż chemioterapia kinetyką odpowiedzi. W związku z powyższym kryteria RECIST nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia, gdyż w sytuacji wystąpienia zjawiska pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia (wynikającej z mechanizmu działania leków biologicznych), po którym następuje odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby mogą w skazywać na konieczność zaniechania leczenia [24, 25, 26, 27], zaniżając tym samym rzeczywistą skuteczność leków biologicznych takich jak niwolumab w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

#### Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), kontrola choroby, trwająca odpowiedź na leczenie

- **17,6 –miesięczny okres obserwacji**
  - W grupie CHT obserwowano wcześniejsze niż w grupie NIVO wystąpienie odpowiedzi na leczenie (1,5 mies. vs 2,6 mies.);
  - Obliczony iloraz szans dotyczący kontroli choroby (zdefiniowanej jako wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie) wynosi 0,36 (95% CI: 0,23; 0,56) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT ( $p < 0,001$ );
  - Terapia niwolumabem **jest skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem chemioterapii taksanami w zakresie wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 3 miesiące;

➤ **36,04 –miesięczny okres obserwacji**

- Obliczony iloraz szans dotyczący kontroli choroby jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT;
- Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano znacznie **wyższy** względem pacjentów stosujących chemioterapię odsetek pacjentów, u których obserwowano „trwającą” odpowiedź na leczenie (21% vs 6%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie jest istotny statystycznie;

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów stosujących immunoterapię uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie m. in. odpowiedzi na leczenie często następuje później niż w przypadku chemioterapii [24]. Natomiast w świetle przeprowadzonych wyników badań, w tym badania *ATTRATION-3*, efekt terapii NIVO w postaci występującej odpowiedzi na leczenie utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku standardowej chemioterapii.

**Zastosowanie kolejnej terapii**

➤ **17,6 –miesięczny okres obserwacji**

- Należy podkreślić, iż wybór kolejnej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym ESCC, zależy od wielu czynników, przede wszystkim od stanu zdrowia pacjenta. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia niemal u połowy pacjentów z grupy NIVO zastosowano chemioterapię taksanami, biorąc pod uwagę toksyczność leków cytostatycznych może świadczyć o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC.

**Ocena jakości życia**

➤ **17,6 –miesięczny okres obserwacji**

- Terapia niwolumabem **poprawia** jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian (NIVO vs CHT) w liczbie punktów wg EQ-5D- 3L (VAS) względem wartości wyjściowej wynosi 6,9 pkt. (95% CI: 3,0; 10,9). Uzyskana różnica jest **istotna statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,00069).
- Terapia niwolumabem **poprawia** jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L, wyrażoną za pomocą wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian (NIVO vs CHT) w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowi (UI) wg EQ-5D- 3L, po zakończeniu obserwacji względem wartości wyjściowej wynosi 0,076 (95% CI:0,011; 0,142) i jest **istotna statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,02).
- Terapia NIVO **wydłuża** względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) o 1,6 miesiąca. Leczenie NIVO **istotnie statystycznie redukuje** ryzyko pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L względem grupy kontrolnej (redukcja ryzyka o 35%); p = 0,003.
- Terapia NIVO **wydłuża** względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (UI) o 1,3 miesiąca. Leczenie NIVO **redukuje** o 27% ryzyko pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (UI) względem grupy kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,032).

**Ocena bezpieczeństwa**

➤ **17,6 –miesięczny okres obserwacji**

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic pomiędzy grupami w szansie wystąpienia zgonu ogółem, zgonu w związku z zastosowanym leczeniem, jak również zgonu z powodu działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 5. Należy podkreślić, iż u żadnego z pacjentów leczonych NIVO nie odnotowano przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem 5 stopnia, w przeciwieństwie do dwóch pacjentów stosujących chemioterapię;
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIVO vs CHT wykazała, iż pacjenci stosujący niwolumab **istotnie statystycznie rzadziej rezygnowali z badania ogółem** (OR=0,18; 95%CI: 0,05; 0,62) w porównaniu z chorymi leczonymi CHT (p=0,006);
- **Nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic pomiędzy grupami w częstości utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego oraz zdarzeń niepożądanych;
- W grupie chorych leczonych NIVO **rzadziej** niż w grupie CHT rejestrowano ciężkie działania niepożądane ogółem, jak również ciężkie działania niepożądane w 3, 4 oraz 5 stopniu nasilenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych 3 stopnia jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych NIVO

- ( $p=0,021$ );
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z CHT rejestrowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (1-2 stopień);
  - Niemniej jednak, terapia NIVO jest **istotnie statystycznie bezpieczniejszą** opcją terapeutyczną względem CHT pod względem częstości występowania poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych (AE w stopniu 3 i 4) ( $p<0,001$ );
  - Przeprowadzona analiza **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiędzy grupami NIVO vs CHT w szansie wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do utraty pacjentów, bez względu na stopień nasilenia obserwowanego działania niepożądanego;
  - Terapia NIVO jest **istotnie statystycznie bezpieczniejszą** opcją terapeutyczną względem chemioterapii w zakresie niemal wszystkich ocenianych działań niepożądanych, występujących w stopniu 1-2, tj. zmniejszony apetyt, zmęczenie, złe samopoczucie, zapalenie jamy ustnej, nudności, łysienie, bóle stawów, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia, neuropatia obwodowa (sensoryczna) oraz neuropatia obwodowa.
  - Terapia NIVO związana jest z **istotnie statystycznie niższą** względem CHT częstością występowania działań niepożądanych 3 stopnia takich jak: zmniejszony apetyt, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilii, anemia, zmniejszona liczba białych krwinek, neutropenia, gorączka neutropeniczna;
  - W grupie leczonej NIVO obserwowano **niższą** w porównaniu do grupy kontrolnej częstość występowania wysypki, nudności, bólu stawów, neuropatii obwodowej (sensorycznej) oraz neuropatii obwodowej 3 stopnia. Uzyskane wyniki **nie wykazują** istotności statystycznej;
  - Zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO, jak również CHT mediana leczenia wynosiła 2,6 miesiąca. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) w przypadku niwolumabu wyniosła 100%. Natomiast wskaźnik RDI dla monoterapii taksanami wynosił 81%. W związku z powyższym należy wnioskować, iż w przypadku grupy pacjentów leczonych niwolumabem zapewniona zostaje odpowiednia intensywność dawki (100%), co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii.
- **36,04 –miesięczny okres obserwacji**
- Najwięcej działań niepożądanych w związku z terapią NIVO obserwowano podczas 3 pierwszych miesięcy terapii, następnie wraz z długością leczenia częstość obserwowanych działań niepożądanych ulegała redukcji;
  - Większość występujących działań niepożądanych obserwowano w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia;
  - Częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych NIVO w miesiącach 6-9 oraz 1-3 lat była porównywalna;
  - Długoterminowa ocena bezpieczeństwa niwolumabu nie wykazała żadnego nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa terapii, nie obserwowano również żadnych istotnych, związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych o „późnym początku”, niemniej jednak zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa ocenianej terapii.

Zastosowanie niwolumabu **jest skuteczniejszą** w porównaniu z chemioterapią taksanami opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC, co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie** mediany przeżycia całkowitego (OS) oraz **istotną statystycznie redukcję ryzyka** wystąpienia zgonu podczas obu analizowanych okresów obserwacji (17,6 mies. i 36,04 mies.). Pomimo, iż czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie NIVO był dłuższy względem CHT, co wynika z faktu, iż immunoterapia cechuje się odmienną niż chemioterapia kinetyką odpowiedzi, występująca odpowiedź na leczenie w grupie NIVO utrzymywała się znacznie dłużej względem pacjentów stosujących chemioterapię. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia niemal u połowy pacjentów z grupy NIVO zastosowano chemioterapię taksanami, biorąc pod uwagę toksyczność leków cytostatycznych, może świadczyć o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC. Terapia niwolumabem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem **dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. manageable) zdarzeniami niepożądanymi**, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu



Analiza dla wszystkich poddanych ocenie subpopulacji pacjentów w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje, iż NIVO jest skuteczniejszą względem chemioterapii opcją terapeutyczną wśród pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Wartość PFS w japońskiej subpopulacji pacjentów nie wykazuje istotności statystycznej. Uzyskane wyniki w zakresie hazardu względnego dla OS i PFS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania *ATTRACTION-3*.

### Analiza efektywności praktycznej

Do udziału w jednoramiennym, retrospektywnym badaniu typu RWD *Lee 2020* [38] zakwalifikowano 58 pacjentów w wieku 39-85 lat z potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), u których w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia zastosowano niwolumab. U wszystkich pacjentów histopatologicznie potwierdzono ESCC, oporność lub nietolerancję na stosowaną uprzednio terapię opartą na związkach fluoropirymidyny, platyny oraz taksanach. Odstępek pacjentów stosujących niwolumab jako leczenie 1 linii, 2 oraz  $\geq 3$  linii leczenia wynosił kolejno: 50%, 37,9% oraz 12,1%

Mediana długości leczenia wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,5; 25,4), natomiast mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego 13,8 miesiąca.

Wyniki zidentyfikowanego badania klinicznego są następujące:

- Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych NIVO oraz mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi kolejno 2,1 miesiąca (95% CI: 1,8; 2,3 miesiąca) oraz 7,4 miesiąca (95% CI: 4,8; 10,0 miesiąca);
- Istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS) obserwowano w subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 20$  vs  $< 20$ , wynosi odpowiednio 7,5 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,1) vs 1,9 miesiąca (95% CI: 1,4; 2,3);  $p=0,05$ ;
- Wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1, ocenianą przy użyciu skali łącznego wyniku wartości dodatnich  $\geq$  CPS 10 lub IT (+) obserwowano dłuższą względem pacjentów w grupie CPS  $< 10$  i IT (-) medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 7,5 miesiąca vs 5,5 miesiąca. Obliczona pomiędzy grupami różnica nie jest istotna statystycznie ( $p=0,405$ );
- U 11 pacjentów (19,3%) rejestrowano częściową odpowiedź na leczenie, zaliczoną następnie do ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,5 miesiąca (95% CI: 4,1; 22,4);
- Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania była progresja choroby (83%). U 10/58 pacjentów (17%) obserwowano wystąpienie 11 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. 8 przypadków niedoczynności tarczycy w stopniu 2, 2 przypadki zapalenia płuc w stopniu 1, oraz jeden przypadek zapalenia jelita grubego 3 stopnia;
- Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zapalenia jelita grubego 3 stopnia wycofano jednego pacjenta;
- W przypadku 2 pacjentów, u których potwierdzono zapalenie płuc obserwowano częściową remisję, w związku z powyższym obaj pacjenci kontynuowali leczenie niwolumabem i byli ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów lub pogorszenia stanu zdrowia w oparciu o wyniki badań obrazowych.

Terapia niwolumabem w populacji pacjentów z ESCC, u których w ramach  $\geq 2$  linii leczenia zastosowano niwolumab jest **skuteczną opcją terapeutyczną** w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej takich jak przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS), zarówno w ogólnej populacji pacjentów z ESCC (u których NIVO stosowano w ramach  $\geq 2$  linii leczenia), jak również w subpopulacjach pacjentów w zależności od ekspresji PD-L1. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 19,3% i był zbliżony do wartości osiągniętej w badaniu *ATTRACTION-3* (19-19,3% w zależności od okresu obserwacji). Mediana długości terapii wyniosła 1,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 6,5 miesiąca. Działania niepożądane obserwowano u 17% pacjentów stosujących leczenie NIVO. Zastosowanie NIVO w szerszej względem wnioskowanej populacji pacjentów (druga i kolejna linia leczenia) **posiada korzystny profil bezpieczeństwa**.

## Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną wykazała, że niwolumab jest lekiem dobrze tolerowanym, posiadającym korzystny profil bezpieczeństwa w docelowej populacji pacjentów.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Opdivo® w leczeniu różnych typów nowotworów, w tym ESCC wykazało, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było **uczucie zmęczenia (29%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) oraz nudności (12%)**;
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA **nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa**. Biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, niwolumab wypada korzystnie w porównaniu z chemioterapią. **Wg informacji przedstawionych w dokumencie EMA, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka [46]**;
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [44];
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie FDA oraz MHRA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, tj. u  $\geq 10\%$  pacjentów należały: **zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka oraz nudności [48, 43]**;
- Wg danych dostępnych na stronie *WHO Programme for International Drug Monitoring*, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia [45];
- Na stronach URPLW MiPB oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo®;
- W oparciu o wyniki jednoramiennego badania *ATTRACTION-1*, należy wnioskować, iż wśród dorosłych pacjentów z przerzutowym lub opornym na stosowane uprzednio leczenie ESCC, zawierające pochodne fluoropirymidyny, platyny lub taksany najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanych o łagodnym do umiarkowanego nasileniu (stopień 1 i 2) były: biegunka, zmniejszenie apetytu oraz wysypka. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia była niska i wynosiła poniżej 3%. Odsetki osób z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ogółem (SAE) oraz SAE związanymi z leczeniem w 1-2 stopniu nasilenia, takie jak śródmiąższowa choroba płuc, biegunka, obrzęk oraz ból pleców były niskie i wynosiły 2%. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących w 3 stopniu nasilenia należały infekcje płuc oraz odwodnienie. Nie obserwowano wystąpienia niniejszych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia;

Ponadto, Komitet NICE uznał produkt leczniczy Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*, EOL), czyli innowacyjną terapię, która wydłuża życie, a nie tylko łagodzi objawy choroby [50].

Podsumowując, monoterapia niwolumabem w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie rakiem płaskonabłonkowym przełyku jest terapią bezpieczniejszą oraz posiadającą korzystniejszy względem chemioterapii profil bezpieczeństwa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka oraz nudności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA, zdarzenia niepożądane, które były często zgłaszane w badaniu *ATTRACTION-3*, należą do takich, których można się spodziewać w związku z leczeniem niwolumabem. Stosowanie niwolumabu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Niemniej jednak, po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustępują w większości przypadków. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii niwolumabem. Produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę EMA odnośnie stosunku korzyści do ryzyka [46]. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Opdivo® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), a zatem spełniającą kryteria stosowane wobec leków wydłużających życie u terminalnie chorych

(tzn. u pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu) [44]. Opdivo®(niwolumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia czy zgonu.

### Wnioski końcowe

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na zaawansowanego, nieoperacyjnego lub nawracającego przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) ma wczesna diagnostyka, biorąc pod uwagę agresywny charakter choroby oraz dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta.

Brak obecnie dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, poprawiającej jakość życia pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, takich jak niwolumab, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym wskazaniu.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz opinię ekspertów klinicznych, opcjami terapeutycznymi wskazywanymi do stosowania w populacji docelowej jest standardowa chemioterapia, której efekty ze względu na wysoką toksyczność leczenia nie są zadawalające.

W związku z powyższym, wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej opcji terapeutycznej czyli NIVO pozytywnie wpłynie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z ESCC, stanowiąc jednocześnie szansę na poprawę jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów. Potwierdzeniem tego faktu jest m. in. opinia Komitetu NICE, który uznał produkt leczniczy Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*, EOL), czyli innowacyjną terapię, która wydłuża życie pacjentów, a nie tylko łagodzi objawy choroby. Podsumowując, finasowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dając chorym szansę na wydłużenie oraz poprawę jakości życia.



## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [11].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) stosowany w monoterapii. Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Opdivo® we wskazaniu ESCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji [10].</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<b><u>I. MONOTERAPIA TAKSANAMI (CHT)*^:</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaksel (DTC) podawany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub;</li> <li>▪ Paklitaksel (PCT) dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni w dawce 100mg/m<sup>2</sup> z następującą tygodniową przerwą pomiędzy cyklami leczenia.</li> </ul> <b><u>II. IRYNOTEKAN W MONOTERAPII*</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irynotekan (IRI) podawany dożylnie, zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach klinicznych i wytycznych/praktyce klinicznej w populacji docelowej (ESCC)– jeśli dane będą dostępne.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<b>Skuteczność kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR);</li> <li>▪ Trwająca odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>○ Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>○ Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>○ Stabilizacja choroby;</li> <li>○ Progresja choroby (PD);</li> <li>○ Inne;</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrola choroby</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.</li> </ul> <b>Bezpieczeństwo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>▪ Działania niepożądane (ogółem, ciężkie);</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Ekspozycja na badane leczenie.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<b>Analiza główna efektywności klinicznej:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pierwotne badania z randomizacją (RCT).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	<b>Przegląd badań wtórnych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p><b>Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa wg ChPL;</li> <li>▪ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej#.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

\* Ze względu na brak w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla DTC, PCT i IRI informacji odnośnie analizowanego wskazania (ESCC) oraz dawkowania leku, pomimo iż, są one uwzględnione zarówno w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych oraz są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce, dawkowanie poszczególnych leków będących komparatorami dla NIVO określono w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych oraz aktualną praktykę w populacji docelowej- jeśli dane będą dostępne  
 ^ Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz opinię ekspertów, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym względem badania ATTRACTION-3 dawkowaniem dla DTC i PCT, mając na uwadze praktykę kliniczną w docelowym wskazaniu – jeśli dane będą dostępne  
 # Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną niwolumabu względem irynotekanu w docelowej populacji pacjentów.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [14], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanej interwencji alternatywnej (irynotekanu), celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości - zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania).

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

**Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Irynotekan (IRI) w monoterapii, podawany dożylnie, zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach klinicznych i wytycznych/praktyce klinicznej w zakresie populacji docelowej (ESCC) – jeśli dane będą dostępne.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	Jakikolwiek komparator/brak komparatora	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
<b>Wyniki</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR);</li> <li>▪ Trwająca odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>○ Odpowiedź całkowita (CR);</li> </ul> </li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>○ Stabilizacja choroby;</li> <li>○ Progresja choroby (PD);</li> <li>○ Inne;</li> <li>▪ Kontrola choroby</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>▪ Działania niepożądane (ogółem, ciężkie);</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Ekspozycja na badane leczenie.</li> </ul>	
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim;</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup>.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

<sup>^</sup>W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Dane z zakresu efektywności klinicznej dla niwolumabu (NIVO) niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji – jeśli dostępne;
- **Efektywność praktyczna** niwolumabu (NIVO) - dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
  - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo®;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
  - dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w populacji z ESCC.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań

wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy OPDIVO® (niwolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez *PubMed*;
  - EMBASE;
  - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane Library* zamieszczono w załączniku.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 25.03.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak



utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR] a ostateczna strategia stworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to: 25.03.2021 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR]. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR] na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Opdivo®, nivolumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „nivolumab AND esophageal cancer”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 38 badań (23 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 15 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba *ATTRACTION-3 (NCT02569242)*.

Dane dotyczące niniejszej próby przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
<b>NCT02569242</b> EudraCT Number: <b>2015-003339-36</b>	RCT, open label, III fazy/ Completed	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, nawrotowym lub opornym rakiem przełyku (N=390)	NIVO vs CHT (DTC lub PCT)	Badanie <i>ATTRACTION-3</i> (badanie opublikowane), <b>Włączone do analizy głównej raportu</b>
* <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02569242?cond=nivolumab+and+esophageal+cancer&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02569242?cond=nivolumab+and+esophageal+cancer&amp;draw=2&amp;rank=4</a> * <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003339-36/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003339-36/DE</a>				

Data wyszukiwania: 25.03.2021r.

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały

zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikiem metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych – jeśli będą dostępne [7].



Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

### 1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

## 1.8. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera. Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [12, 13]. Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 25.03.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.



### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

Wnioskowana populacja docelowa jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*), dotyczącą ograniczonego dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, wydłużającej oraz poprawiającej jakość życia pacjentów w drugiej linii leczenia ESCC.

Komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo® (na podstawie APD [3]) jest :

- **Monoterapia taksanami** [docetaksel (DTC) i paklitaksel (PCT)];
- **Irynotekan w monoterapii (IRI).**

**Monoterapia taksanami**, tj. docetaksel (DTC) oraz paklitaksel (PCT) jest **uwzględniona zarówno w polskich, jak również zagranicznych wytycznych klinicznych** oraz **wskazywana przez ekspertów klinicznych** jako właściwy komparator dla niwolumabu w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC). Zasadność wyboru monoterapii taksanami (DTC i PCT) jako właściwego komparatora dla niwolumabu umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – *ATTRACTION-3*). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [16], docetaksel nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku, paklitaksel stosowany jest w niniejszym wskazaniu z pewnymi ograniczeniami.

**Irynotekan** stanowi opcję terapeutyczną **wskazywaną w polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych** w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku, jest **wskazywany przez ekspertów klinicznych** jako opcja terapeutyczna stanowiąca właściwy komparator dla niwolumabu. Ponadto, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra jest opcją terapeutyczną refundowaną ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii C35 w leczeniu raka przełyku [16].

**Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [14, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi i klinicznymi, potwierdzona opinią eksperta medycznego).**

#### WYNIKI WYSZUKIWANIA: NIVO VS MONOTERAPIA TAKSANAMI (DTC I PCT)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano **jedno opublikowane badanie kliniczne** z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem NIVO z monoterapią taksanami (DTC i PCT) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną – *ATTRACTION-3* [33, 35, 36]. Dodatkowo, w ramach oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji (*ATTRACTION-3*), uwzględniono nieopublikowane materiały udostępnione przez Zleceniodawcę [34], jak również poster konferencyjny, przedstawiający wyniki badania *ATTRACTION-3* w długim okresie obserwacji [37].

**Pod względem metodologicznym badanie *ATTRACTION-3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych** w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niwolumabu nad interwencją kontrolną (CHT) – hipoteza *superiority*, a **uzyskane wyniki**

stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu m.in. na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Opdivo® w populacji pacjentów z rakiem przełyku (ESCC).

#### WYNIKI WYSZUKIWANIA: NIVO VS IRI

W procesie systematycznego wyszukiwania **nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head***, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (NIVO) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem, jakim jest irynotekan we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (IRI) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IRI, przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami). **W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (NIVO vs IRI) przez wspólną grupę referencyjną.**

W ramach strategii wyszukiwania dla irynotekanu (IRI) zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne *ESCOR*T, w którym analizowano efektywność kliniczną kamrelizumabu w porównaniu z chemioterapią (DTC i IRI) w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) [19];
- 1 randomizowane badanie kliniczne *KEYNOTE-181*, w którym analizowano efektywność kliniczną pembrolizumabu z chemioterapią (IRI, DTC, PCT) w drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka przełyku, w tym ESCC (N=628) [20];
- 1 randomizowane badanie kliniczne *ESWN 01*, w którym analizowano efektywność kliniczną IRI+S-1 vs S-1 wśród pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym ESCC (n=123) [21]
- Jednoramienne badanie kliniczne II fazy (*Leary 2007*) oceniające efektywność kliniczną irynotekanu z kapecytabiną w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku oraz żołądka (N=29) [22].

Zidentyfikowane po stronie komparatora (IRI) badania kliniczne nie są homogenne względem populacji wnioskowanej, ujętej w badaniu *ATTRACTION-3*.

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania *ESCOR*T nie uwzględniono informacji odnośnie stosowania uprzednio, tj. w ramach pierwszej linii leczenia pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirydyną. W badaniu *KEYNOTE-181* uczestniczyli pacjenci zarówno z płaskonabłonkowym (63,1-64,6% pacjentów), jak również gruczolowym rakiem przełyku (35,4-36,9%). Do badania *ESWN 01* zakwalifikowano pacjentów, u których stosowano uprzednio  $\geq 1$  linię leczenia (2 wcześniejsze linie leczenia stosowano u 16,4-19,4% pacjentów), natomiast populację badania (*Leary 2007*) stanowili pacjenci z rakiem przełyku i żołądka.

Ponadto, sposób przedstawienia wyników w zidentyfikowanych próbach klinicznych *ESCOR*T, *KEYNOTE-181* oraz *ESWN 01* oraz *Leary 2007* w ramionach zawierających irynotekan, tj. łącznie wraz z innymi opcjami terapeutycznymi, uniemożliwia wykonanie zestawienia danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla monoterapii NIVO vs IRI w homogennej oraz zgodnej z wnioskowaną populacji pacjentów.

Podsumowując, dla obu rozpatrywanych porównań (NIVO vs CHT taksanami oraz NIVO vs IRI) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania NIVO vs CHT taksanami zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania NIVO vs IRI uniemożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, tj. CHT taksanami (DTC i PCT) ze względu na wysoką heterogeniczność badań w zakresie populacji, stosowanych interwencji, długości okresów obserwacji oraz metodologii próby (*Leary 2007*), jak również nie pozwalają na jakościowe zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison, unadjusted comparison*).

Ocenę heterogeniczności badań dla NIVO vs IRI, w zakresie kluczowych aspektów takich jak metodologia, populacja, interwencja, długość obserwacji, sposób przedstawienia wyników zestawiono w załączniku.

W związku z powyższym, mając na uwadze odnalezione próby kliniczne analiza główna niniejszego raportu składać się będzie z:

- **Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT), w drugiej linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego, nawracającego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.**

**W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:**

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
- Zidentyfikowane badania z zastosowaniem niwolumabu *ATTRACTION-1* [49] oraz *Lee 2020* [38], które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej m. in. ze względu na brak randomizacji oraz adekwatnej grupy kontrolnej.



## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIWOLUMABU VS CHEMIOTERAPIA TAKSANAMI W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO NIEOPERACYJNEGO, NAWRACAJĄCEGO LUB PRZERZUTOWEGO ESCC

### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *ATTRACTION-3*. W badaniu oceniono efektywność kliniczną niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w porównaniu z chemioterapią taksanami (paklitaksel/docetaksel) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną [33].

Pod względem metodologicznym badanie *ATTRACTION-3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

W badaniu *ATTRACTION-3* zastosowano randomizację blokową (1:1) z wykorzystaniem systemu interakcji głosowej. Liczba bloków wynosi 4. Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny (Japonia vs reszta świata), liczbę narządów z przerzutami ( $\leq 1$  i  $\geq 2$ ) oraz ekspresję PD-L1 ( $<1\%$  vs  $\geq 1\%$ ).

Łącznie 419 pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej NIVO (N=210) lub do grupy stosującej chemioterapię zgodną z wyborem badacza, zawierająca docetaksel lub paklitaksel (N=209 pacjentów).

#### Schemat leczenia stosowany w poszczególnych grupach terapeutycznych wyglądał następująco:

- ❖ Niwolumab (NIVO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie. (długość jednego cyklu leczenia wynosi 6 tygodni)
- ❖ Chemioterapia zgodna z wyborem badacza (CHT):
  - Docetaksel podawany podczas 60–minutowej infuzji dożylniej w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>, co 3 tygodnie (długość jednego cyklu chemioterapii wynosi 3 tygodnie) lub;
  - Paklitaksel podawany podczas 60–minutowej infuzji dożylniej w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>, raz w tygodniu przez 6 tygodni, następnie stosowana jest tygodniowa przerwa pomiędzy kolejnym cyklem leczenia (długość jednego cyklu chemioterapii wynosi 7 tygodni).

#### Główne kryteria włączenia do badania *ATTRACTION-3* to:

- Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem przełyku, którego główna zmiana (obecna lub po poprzedniej resekcji) była umiejscowiona w odcinku szyjnym lub piersiowym przełyku (w tym w połączeniu przełykowo-żołądkowym) i została potwierdzona patologicznie, jako rak płaskonabłonkowy lub gruczolowo-płaskonabłonkowy;
- Oporność lub z brak tolerancji na chemioterapię opartą o fluoropirymidyny i pochodne platyny, stosowane w ramach pierwszej linii leczenia ESCC;

*Definicja choroby odpornej na leczenie obejmowała postępującą chorobę lub nawrót podczas poprzedniej chemioterapii (w tym chemioradioterapii) lub w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce; w ciągu 24 tygodni po ostatniej dawce, jeśli wystąpiła pełna odpowiedź podczas poprzedniej chemioterapii, co zostało potwierdzone przez dwie lub więcej kolejnych ocen zgodnie z definicją protokołu; lub w ciągu 24 tygodni od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego lub uzupełniającego związanego z radykalną resekcją (R0).*



- Pacjenci w wieku  $\geq 20$  lat;
- Pacjenci nie kwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego;
- Oczekiwana długość życia wynosząca  $\geq 3$  miesiące;
- Stan sprawności ECOG 0 – 1;
- Potwierdzenie co najmniej jednej mierzalnej lub niemierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.;
- Prawidłowe funkcjonowanie narządów;
- Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: hematologiczne (krwinki, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina), biochemiczne (aminotransferazy wątrobowe, bilirubina, kreatynina lub klirens kreatyniny);
- możliwość pozyskania lub dostępu do analizowanej uprzednio próbki guza w celu określenia statusu PDL-1.

**Kryteria wyłączenia obejmowały natomiast m.in.:**

- Pacjentów ze znacznym niedożywieniem;
- Naciekanie guza na przylegające do niego narządy przełyku;
- Śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc;
- Współistniejąca choroba autoimmunologiczna lub potwierdzone w historii lub nawracające choroby autoimmunologiczne;
- Objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych;
- Neuropatia obwodowa 2 stopnia;
- Oporność na taksany;
- Pacjenci otrzymujący uprzednio terapię anty-PD-1 lub systemowe leczenie przeciwnowotworowe regulujące poziom limfocytów T lub kortykosteroidy ogólnoustrojowo lub leki immunosupresyjne, leki przeciwnowotworowe lub radioterapię w ciągu 28 dni przed randomizacją.

96% pacjentów zarówno w grupie NIVO, jak również CHT stanowili azjaci. Zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (85% w grupie NIVO vs 89% w grupie CHT). U większości pacjentów obserwowano wystąpienie przerzutów do  $\geq 2$  organów (58% w grupie NIVO vs 56% w grupie CHT). W przypadku 76% pacjentów w grupie NIVO oraz 78% pacjentów w grupie kontrolnej przerzuty zlokalizowane były w węzłach chłonnych. U 88% pacjentów w grupie NIVO i 83% osób w grupie kontrolnej stadium zaawansowania choroby określono jako IV, wg klasyfikacji TNM. 76% pacjentów w grupie NIVO i 70% w grupie CHT stanowili byli palacze.

Porównywane grupy pacjentów (NIVO vs CHT) są do siebie zbliżone pod względem większości analizowanych cech demograficznych oraz klinicznych.

W badaniu *ATTRACTION-3* pierwszym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), przeżycie bez progresji choroby, kontrolę objawów choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz ocenę bezpieczeństwa (zgony, utratę z leczenia/badania, zdarzenia/działania niepożądane).

**Badanie *ATTRACTION-3* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

## 4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (*ATTRACTION-3*), zamieszczenie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *ATTRACTION-3* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

## 4.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate, ORR*);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response, CR*);
- Odpowiedź częściowa (ang. *partial response, PR*);
- Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
- Progresja choroby (ang. *progressive disease, PD*);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response, TTR*);
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response, DOR*);
- Kontrola choroby (ang. *disease control*);
- Trwająca odpowiedź na leczenie (ang. *ongoing response*);
- Zastosowanie kolejnej terapii (ang. *subsequent treatment*);
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PROs*):
  - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L; (VAS, wskaźnik użyteczności);
  - Czas do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L (ang. *time to deterioration*).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ATTRACTION-3* było przeżycie całkowite (OS), określane jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Wyniki dotyczące głównego punktu końcowego (OS) ocenione zostały przez badacza (ang. *Investigator Assessed*), analogicznie jak w przypadku drugorzędowych punktów końcowych takich jak m.in. odpowiedzi na leczenie.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań klinicznych”.

Ocena skuteczności dla głównego punktu końcowego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), czasu do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L, jak również częstości stosowania kolejnej terapii została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie: odpowiedzi na leczenie, TTR, DOR, kontroli choroby, trwającej odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia wg. EQ-5D-3L.

W publikacji *Kato 2019* przedstawiono wyniki z badania *ATTRACTION-3* dla mediany obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca (data odcięcia *cut-off* na 12.11.2018 r.). Dodatkowo, w analizie uwzględniono dane dotyczące długoterminowej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (OS, PFS, ORR) oraz bezpieczeństwa

w oparciu o dane nieopublikowane, otrzymane od Zleceniodawcy, jak również poster konferencyjny do badania *ATTRACTION-3* [34, 37]. Mediana obserwacji dla dłuższego okresu obserwacji wynosiła 36,04 miesiąca (data odcięcia *cut-off* na 25.08.2020 r.).

#### 4.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *ATTRACTION-3* zostały przedstawione z uwzględnieniem 2 okresów obserwacji:

- ❖ **Mediana 17,6 miesiąca** (data odcięcia: 12.11.2018r.), dane przedstawione w publikacji *Kato 2019* [33];
- ❖ **Mediana 36,04 miesiąca**, w oparciu o materiały nieopublikowane, otrzymane od Zleceniodawcy (data odcięcia: 25.08.2020r.) [34, 37].

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Ocenę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono wśród pacjentów leczonych niwolumabem (NIVO) w porównaniu z monoterapią taksanami łącznie [docetaksel (DTC) lub paklitaksel (PCT)], jak również z uwzględnieniem podziału na poszczególne rodzaje stosowanych monoterapii (NIVO vs DTC i NIVO vs PCT).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w docelowej populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT (*ATTRACTION-3*) [33, 34, 35, 37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)#	Mediana (95%CI) [mies.]*±	Różnica median [mies.] §	HR (95% CI) , p*^
<b>Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33, 35]</b>						
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	210	160 (76,2)	10,9 (9,2; 13,3)	2,5	0,77 (0,62; 0,96); p=0,019
	CHT (łącznie)	209	173 (82,8)	8,4 (7,2; 9,9)		
	NIVO	210	160 (76,2)	10,9 (9,2; 13,3)	3,3	0,78 (0,56; 1,07)
	DTC	65	52 (80)	7,6 (6,1; 10,7)		
	NIVO	210	160 (76,2)	10,9 (9,2; 13,3)	2,4	0,76 (0,60; 0,97)
PCT	144	121 (84,0)	8,5 (6,9; 9,9)			
<b>Wskaźnik przeżycia</b>						
	Interwencja	N	Odsetek (95% CI)			
12 miesięcy	NIVO	210	47 (40; 54)			
	CHT (łącznie)	209	34 (28; 41)			
	DTC	65	35 (23; 46)			
	PCT	144	34 (26; 42)			
18 miesięcy	NIVO	210	31 (24; 37)			
	CHT (łącznie)	209	21 (15; 27)			
	DTC	65	23 (14; 34)			
	PCT	144	20 (14; 27)			
<b>Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 36,04 miesiąca [34, 37]</b>						
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	210	179 (85,2)	10,91 (9,23; 13,34)	2,4	0,79 (0,64; 0,97); p=0,0264
	CHT (łącznie)	209	186 (89,0)	8,51 (7,29; 9,86)		
<b>Wskaźnik przeżycia</b>						
	Interwencja	N	Odsetek (95% CI)			



24 miesiące	NIVO	210	20,2 (15,0; 26,0)
	CHT (łącznie)	209	13,5 (9,2; 18,6)
36 miesiące	NIVO	210	15,3 (10,7; 20,6)
	CHT (łącznie)	209	8,7 (5,3; 13,2)

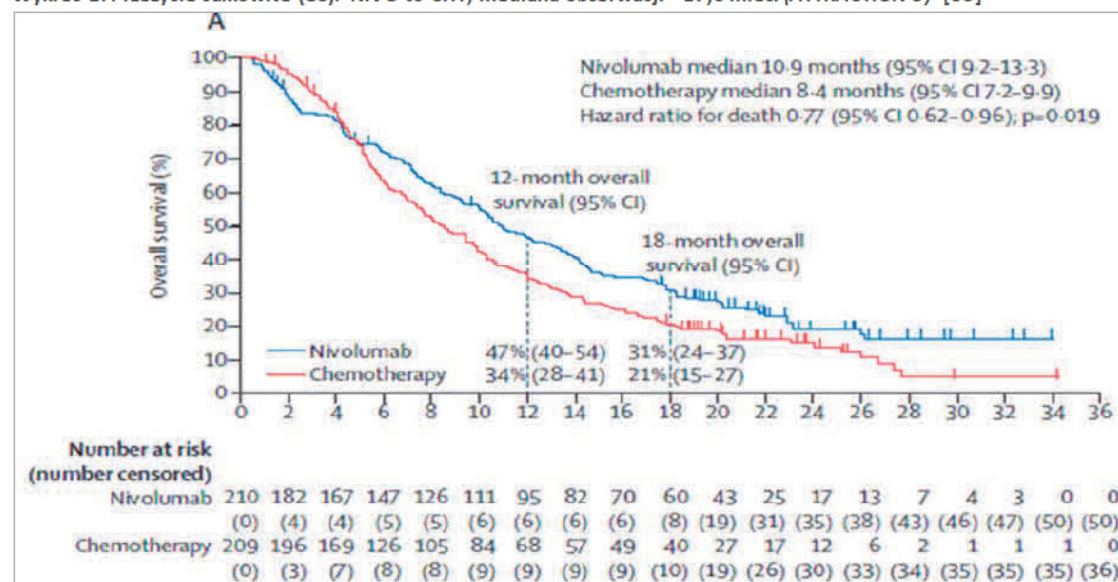
\*Wartości raportowane przez autorów badania; ±Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^HR oszacowana za pomocą proporcjonalnych hazardów modelu Coxa, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących; § Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; # liczba pacjentów; odsetek zdarzeń

### Mediana obserwacji wynosząca 17,6 miesiąca

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego, zarówno podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji (47% w grupie NIVO vs 34% w grupie CHT), jak również 18-miesięcznego okresu obserwacji (31% w grupie NIVO vs 21% w grupie CHT).

Dane dotyczące mediany oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu podczas mediany obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

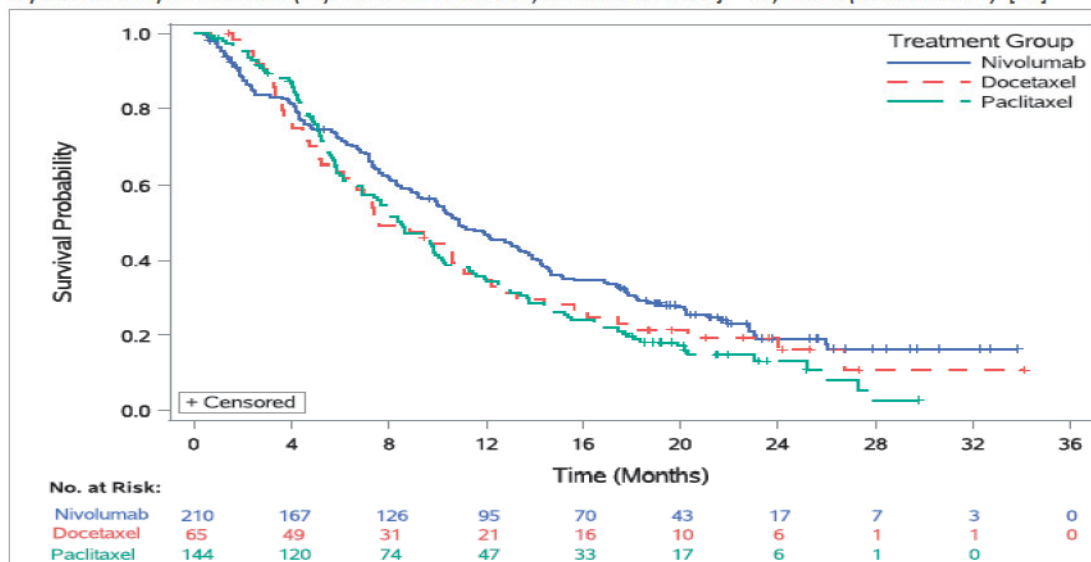
Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano dłuższą względem osób stosujących chemioterapię taksanami medianę przeżycia całkowitego (10,9 miesiąca w grupie NIVO vs 8,4 miesiąca w grupie CHT). Zastosowanie leczenia NIVO wydłuża względem CHT taksanami medianę przeżycia całkowitego o 2,5 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania ATTRACTION-3 hazard względny wynosi 0,77 (95% CI: 0,62; 0,960), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia zgonu jest o 33% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,019).

Dodatkowo, na poniższym wykresie przedstawiono dane dotyczące krzywych przeżycia całkowitego (OS), w zależności od rodzaju stosowanej chemioterapii (docetaksel lub paklitaksel).



Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs DTC lub PTC; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [35]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Zastosowanie leczenia NIVO wśród pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie ESCC, wydłuża względem poszczególnych rodzajów chemioterapii medianę przeżycia całkowitego (10,9 msc. w grupie NIVO vs 7,6 mies. w grupie DTC i 8,6 mies. w grupie PCT).

Korzyść z terapii NIVO w zakresie przeżycia całkowitego (OS) jest szczególnie widoczna względem pacjentów leczonych paklitakselem (PCT). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego hazard względny wynosi 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97) i jest statystycznie.

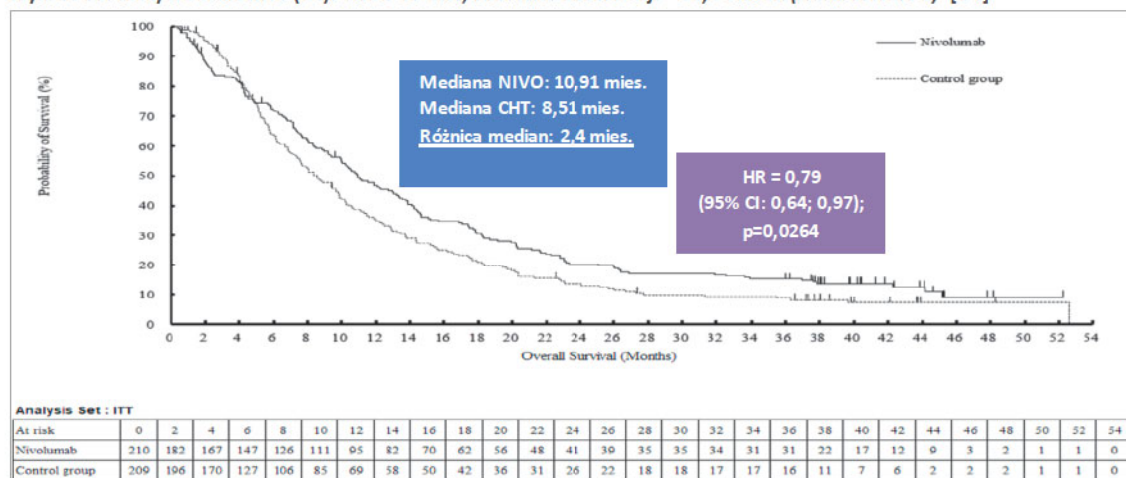
Zastosowanie leczenia NIVO względem docetakselu wskazuje na numerycznie wyższą względem DTC redukcję ryzyka zgonu. Obliczony hazard względny dla porównania NIVO vs DTC wynosi 0,78 (95% CI: 0,56; 1,07). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO.

#### Mediana obserwacji wynosząca 36,04 miesiąca

W grupie pacjentów stosujących niwolumab (NIVO) obserwowano wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego, zarówno podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji (20,2% w grupie NIVO vs 13,5% w grupie CHT), jak również 36-miesięcznego okresu obserwacji (15,3% w grupie NIVO vs 8,7% w grupie CHT).

Dane dla przeżycia całkowitego (OS) przedstawione w formie graficznej znajdują się poniżej.

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 36,04 mies. (ATTRACTION-3) [34]



Data cut-off: 25 sierpień 2020; mediana follow up 36,04 miesiąca

Podczas długiego, tj. 3-letniego okresu obserwacji mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych NIVO wyniosła 10,91 miesiąca oraz 8,51 miesiąca w grupie leczonej CHT. Zastosowanie terapii NIVO wydłużyła względem monoterapii taksanami medianę przeżycia całkowitego (OS) o 2,4 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania ATTRACTION-3 hazard względny wynosi 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia zgonu jest o 21% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,0264).

#### 4.3.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Autorzy badania ATTRACTION-3 analizowali przeżycie bez progresji choroby (PFS) z uwzględnieniem 2 okresów obserwacji:

- ❖ **Mediana 17,6 miesiąca** (data odcięcia: 12.11.2018r.), dane przedstawione w publikacji Kato 2019 [33, 35];
- ❖ **Mediana 36,04 miesiąca**, w oparciu o materiały nieopublikowane, otrzymane od Zleceniodawcy (data odcięcia: 25.08.2020r.) [34].

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę. Wyniki dotyczące PFS zostały ocenione przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 34, 35]

Badanie	Interwencja	N	n (%)#	Mediana (95%CI) [mies.]*±	Różnica median [mies.] §	HR (95% CI)*^
Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33, 35]						
ATTRACTION-3	NIVO	210	187 (89)	1,7 (1,5; 2,7)	1,7	1,08 (0,87; 1,34)
	CHT	209	176 (84)	3,4 (3,0; 4,2)		
Wskaźnik przeżycia						
	Interwencja	N		Odsetek (95% CI)*		

6 miesięcy	NIVO	210	24 (19; 30)			
	CHT (łącznie)	209	17 (12; 23)			
	NIVO	210	24 (19; 30)			
	DTC	65	16 (8;27)			
	NIVO	210	24 (19; 30)			
	PCT	144	18 (12;25)			
12 miesięcy	NIVO	210	12 (8; 17)			
	CHT (łącznie)	209	7 (4; 12)			
	NIVO	210	12 (8; 17)			
	DTC	65	8 (2;17)			
	NIVO	210	12 (8; 17)			
	PCT	144	7 (3;13)			
18 miesięcy	NIVO	210	9,0 (5,5; 13,6)			
	CHT (łącznie)	209	4,0 (1,6; 8,2)			
<b>Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 36,04 miesiąca [34]</b>						
ATTRACTION-3	NIVO	210	193 (91,9)	1,68 (1,51; 2,73)	1,67	1,08 (0,87; 1,34)
	CHT (łącznie)	209	178 (85,2)	3,35 (2,99; 4,21)		

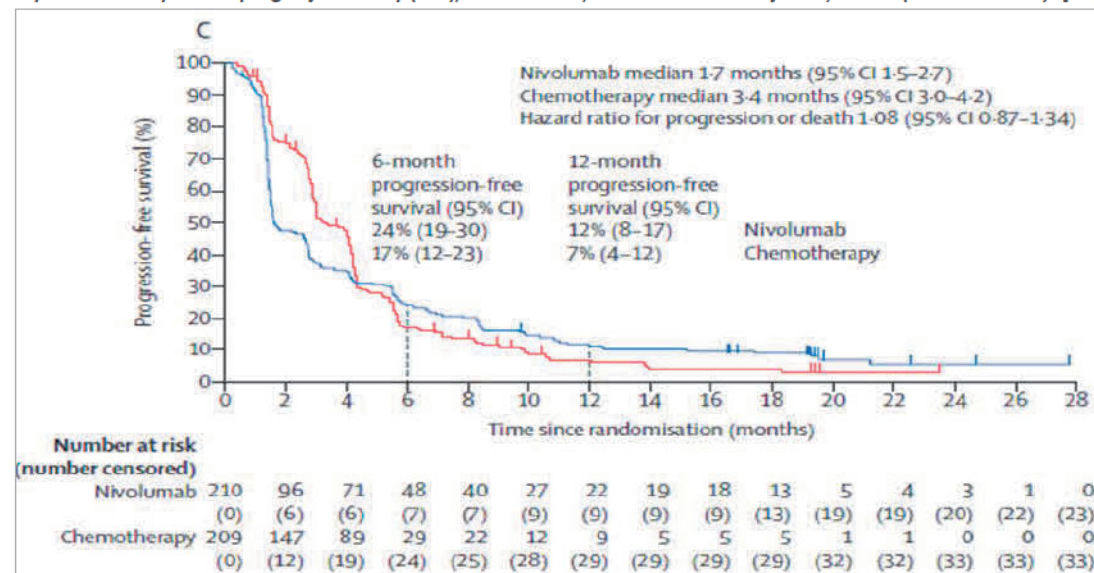
\*Wartości raportowane przez autorów badania; ±Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^HR oszacowana za pomocą metody Mantel-Haenszel, z uwzględnieniem czynników stratyfikujących; §Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; # Liczba; odsetek zdarzeń

### Mediana obserwacji wynosząca 17,6 miesiąca

Podczas 6. 12. oraz 18-miesięcznego okresu obserwacji odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w porównywanych grupach terapeutycznych wynosił kolejno; 24% w grupie NIVO vs 17% w grupie CHT, 12% w grupie NIVO i 7% w grupie CHT oraz 9% w grupie NIVO vs 4% wśród pacjentów leczonych CHT.

Wyniki dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Przeżycie bez progresji choroby (PFS); NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 1,7 miesiąca w grupie chorych stosujących NIVO oraz 3,4 miesiąca w grupie chorych przyjmujących chemioterapię taksanami.

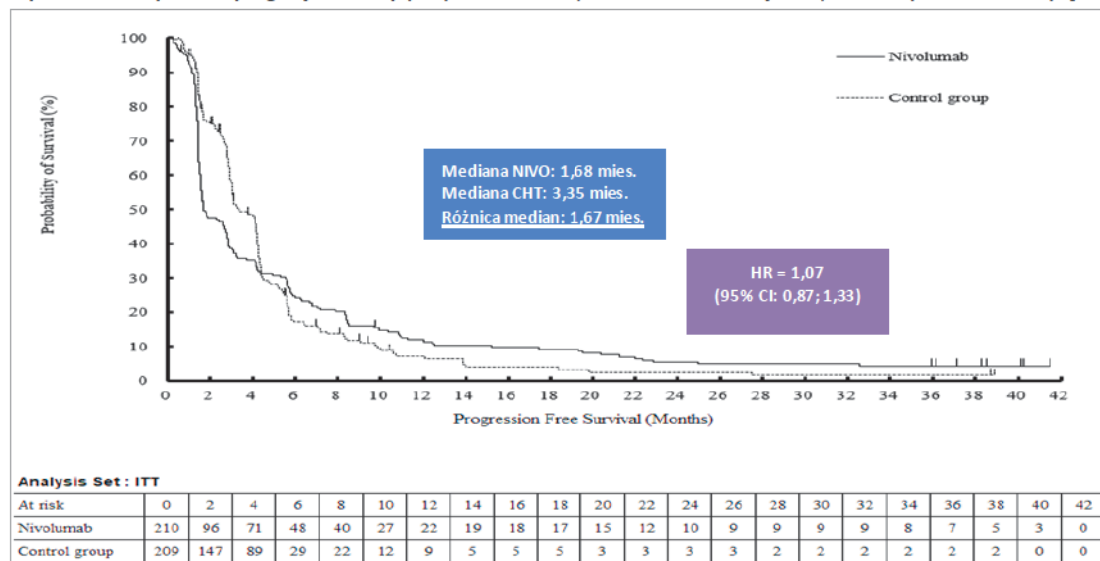
Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,08 (95% CI:0,87; 1,34).

### Mediana obserwacji wynosząca 36,04 miesiąca

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 1,68 miesiąca w grupie chorych stosujących NIVO oraz 3,35 miesiąca wśród pacjentów stosujących monoterapię taksanami (CHT).

Dane dotyczące PFS, podczas 3-letniego okresu obserwacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): NIVO vs CHT, mediana obserwacji - 36,04 mies. (ATTRACTION-3) [34]



Data cut-off: 25 sierpień 2020; mediana follow up 36,04 miesiąca

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,07 (95% CI:0,87; 1,33).

Pomimo, iż obserwowane pomiędzy grupami NIVO vs CHT różnice w zakresie hazardu względnego PFS nie wykazują istotności statystycznej, 3-letni wskaźnik przeżycia bez progresji lub zgonu (PFS) w grupie leczonej NIVO jest wyższy i wynosi 4,3% względem 1,6% wśród pacjentów leczonych chemioterapią taksanami [37].

Interpretując wyniki PFS wśród pacjentów stosujących immunoterapię, należy mieć na uwadze iż, uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii i nierzadko poprzedza ją zjawisko pseudoprogresji w badaniach obrazowych [24]. Sytuacja ta związana jest z napływem limfocytów do tkanki guza i w wielu przypadkach oznacza raczej pozytywne rokowanie [28]. Uważa się, iż czasowy wzrost guza na początku stosowania immunoterapii i/lub pojawienie się nowej zmiany może wynikać z miejscowej reakcji tkanek w wyniku intensywnego naciekania przez komórki immunologiczne, co powoduje nasilony naciek zapalny, zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz obrzęk, po którym następuje stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie (bez progresji). W związku z tym widoczne w badaniach obrazowych powiększenie lub pojawienie się nowej zmiany nowotworowej może być błędnie interpretowane jako wzrost rozmiaru guza oraz progresja choroby [24, 25, 26, 27]. Zinterpretowanie tego objawu jako rzeczywistej progresji i przedwczesne przerwanie leczenia może pozbawić pacjenta ewentualnej szansy na uzyskanie długoterminowej korzyści klinicznej w związku z zastosowaniem immunoterapii.



W związku z powyższym w przypadku leków immunoonkologicznych, takich jak NIVO ocena PFS oraz ORR powinna stanowić uzupełniającą rolę względem podstawowego parametru jakim jest przeżycie całkowite (OS).

#### 4.3.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

We włączonym badaniu *ATTRACTION-3* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ang. *Overall Response Rate*, ORR) definiowanego jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR; ang. *best overall response*), uwzględniająca wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. dokonywał badacz (ang. *Investigator-Assessed*).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): NIVO vs CHT (*ATTRACTION-3*) [33, 34, 37]

Badanie	Interwencja	N	n (%) / (95% CI)*	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)**
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33]</b>					
<b>ATTRACTION-3</b>	NIVO	171	33 (19)/(14; 26)	0,87 (0,51; 1,49); p=0,617	-
	CHT (łącznie)	158	34 (22)/(15;29)		
	NIVO	171	33 (19)/(14; 26)	1,23 (0,53 ; 2,86); p= 0,683	-
	DTC	49	8 (16)/(7;30)		
	NIVO	171	33 (19)/(14; 26)	0,76 (0,43; 1,37); p=0,363	-
	PCT	109	26(24)/(16;33)		
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie dla mediany obserwacji: 36,04 miesiąca [34, 37]</b>					
<b>ATTRACTION-3</b>	NIVO	171	33 (19,3)/(13,7; 26,0)	0,87 (0,51; 1,49); p=0,617*	-
	CHT (łącznie)	158	34 (21,5)/(15,4; 28,8)		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT), jak również NIVO vs poszczególne chemioterapie (DTC, PCT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), zarówno podczas 17,6-miesięcznego, jak również 36,04-miesięcznego okresu obserwacji.

Interpretując wyniki odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria RECIST 1.1., należy mieć na uwadze, iż zostały one opracowane głównie w oparciu o badania kliniczne z udziałem chemioterapii, w oparciu o wyniki badań obrazowych. Immunoterapia cechuje się odmienną niż chemioterapia kinetyką odpowiedzi. W związku z powyższym kryteria RECIST czy WHO nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia, gdyż w sytuacji wystąpienia zjawiska pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia (wynikającej z mechanizmu działania leków biologicznych), po którym następuje odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby mogą wskazywać na konieczność zaniechania leczenia [24, 25, 26, 27], zaniżając tym samym rzeczywistą skuteczność leków biologicznych takich jak niwolumab w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie (bez progresji choroby).

#### 4.3.4. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące występowania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie badacza (ang. *Investigator-Assessed*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 37]

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Interwencja	N	n (%) <sup>*</sup>	OR (95% CI), p <sup>**</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>**</sup>
<b>Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33]</b>					
Odpowiedź całkowita (CR)	NIVO	171	1 (1)	0,46 (0,04; 5,11); p=0,526	-
	CHT	158	2 (1)		
Częściowa odpowiedź (PR)	NIVO	171	32 (19)	0,91 (0,53; 1,57); p=0,725	-
	CHT	158	32 (20)		
Stabilizacja choroby (SD) <sup>^</sup>	NIVO	171	31 (18)	<b>0,32 (0,19; 0,52);</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>5 (4;8)</b>
	CHT	158	65 (41)		
Progresja choroby (PD)	NIVO	171	94 (55)	<b>2,56 (1,63; 4,01);</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>5 (4;9)</b>
	CHT	158	51 (32)		
Nie określono/brak oceny	NIVO	171	13 (8)	1,54 (0,62;3,83); p=0,350	-
	CHT	158	8 (5)		
<b>Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie dla mediany obserwacji: 36,04 miesiąca [37]</b>					
Odpowiedź całkowita (CR)	NIVO	171	2 (1,2)	0,92 (0,13; 6,63); p=0,937	-
	CHT	158	2 (1,3)		
Częściowa odpowiedź (PR)	NIVO	171	31 (18,1)	0,87 (0,50; 1,51); p=0,625	-
	CHT	158	32 (20,3)		
Stabilizacja choroby (SD) <sup>^</sup>	NIVO	171	31 (18,1)	<b>0,32 (0,19; 0,52);</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>5 (4;8)</b>
	CHT	158	65 (41,1)		
Progresja choroby (PD)	NIVO	171	93 (54,4)	<b>2,50 (1,60; 3,92);</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>5 (4;9)</b>
	CHT	158	51 (32,3)		
Nie określono/brak oceny	NIVO	171	14 (8,2)	1,67 (0,68; 4,10); p=0,261	-
	CHT	158	8 (5,1)		

<sup>\*</sup>Wartości raportowane przez autorów badania; <sup>\*\*</sup>Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>założono, iż stabilizacja choroby jest pozytywnym punktem końcowym

Porównywane opcje terapeutyczne (NIVO vs CHT) są zbliżone pod względem częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) oraz nie określonej/nie ocenionej odpowiedzi na leczenie w obu analizowanych okresach obserwacji. Obliczone dla powyższych punktów końcowych iloraz szans nie są istotne statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych NIVO odnotowano niższą względem grupy kontrolnej (CHT) częstość występowania stabilizacji choroby podczas obu analizowanych okresów obserwacji (18% vs 41%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,32 (95% CI: 0,19; 0,52) i jest istotny statystycznie (p<0,001). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów NIVO zamiast CHT przez 17,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku stabilizacji choroby.

Iloraz szans wystąpienia progresji choroby podczas 17,6 oraz 36,04-miesięcznej obserwacji wynosi kolejno 2,56 (95% CI: 1,63; 4,01) i 2,50 (95% CI: 1,60; 3,92), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego

wśród pacjentów leczonych NIVO jest odpowiednio 2,56 i 2,5 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Parametr NNH w przypadku obu okresów obserwacji wynosi 5 (95% CI: 4; 9), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów NIVO zamiast CHT przez 17,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji choroby.

#### 4.3.5. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia po raz pierwszy, potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana do wystąpienia odpowiedzi (IQR [mies.])*
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	17,6	171	2,6 (1,5; 2,8)
	CHT (łącznie)		158	1,5 (1,4; 1,7)
	DTC		49	1,5 (1,4; 1,7)
	PCT		109	1,5 (1,4; 2,8)

\*Wartości raportowane przez autorów badania

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca, wśród pacjentów leczonych monoterapią taksanami łącznie, jak również z uwzględnieniem poszczególnych rodzajów chemioterapii (DTC i PCT) obserwowano wcześniejsze wystąpienie odpowiedzi na leczenie w porównaniu z pacjentami stosującymi niwolumab (1,5 mies. vs 2,6 mies.).

Należy podkreślić, iż wśród pacjentów stosujących immunoterapię uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie m. in. odpowiedź na leczenie często następuje później niż w przypadku chemioterapii [24]. W świetle przeprowadzonych wyników badań, efekt terapii NIVO w postaci występującej odpowiedzi na leczenie utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku standardowej chemioterapii.

#### 4.3.6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana odpowiedzi (IQR [mies.])*
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	17,6	171	6,9 (5,4; 11,1)
	CHT (łącznie)		158	3,9 (2,8; 4,2)
	DTC		49	4,4 (2,6; 7,1)
	PCT		109	3,3 (2,8; 4,2)

\*\*Wartości raportowane przez autorów badania

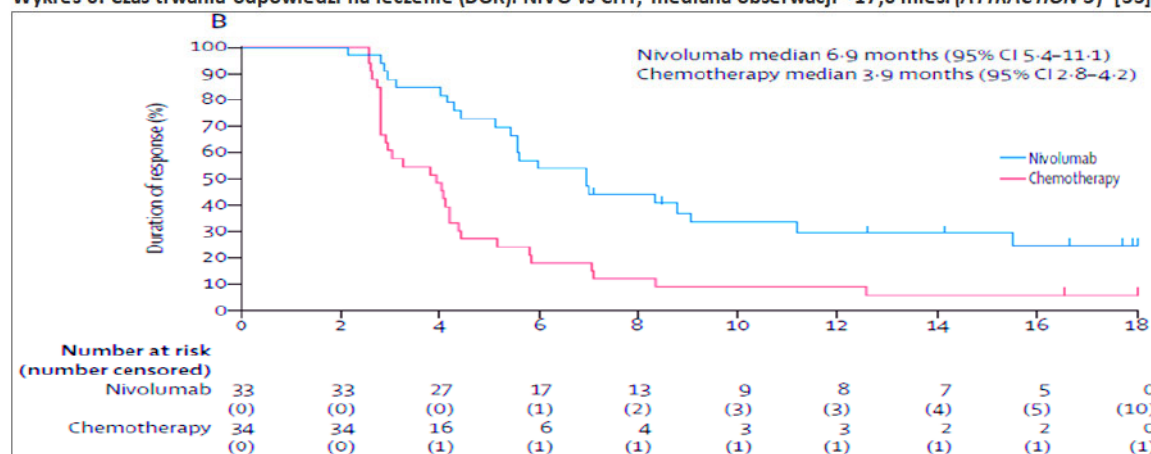
Wśród pacjentów leczonych niwolumabem mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była znacznie dłuższa względem grupy pacjentów stosujących chemioterapię taksanami (6,9 mies. vs 3,9 mies.). Zastosowanie leczenia niwolumabem wydłuża względem chemioterapii czas trwania odpowiedzi na leczenie o 3 miesiące. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie NIVO.

Wśród pacjentów leczonych DTC obserwowano dłuższą względem PCT medianę odpowiedzi na leczenie

(4,4 vs 3,3 mies.). Niemniej jednak uzyskane mediany dla poszczególnych chemioterapii są krótsze niż w przypadku terapii nivolumabem.

Dodatkowo, wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

#### 4.3.7. Kontrola choroby

Autorzy badania ATTRACTION-3 analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił niniejszy punkt końcowy zdefiniowany jako wystąpienie całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie lub jako stabilizacja choroby.

Tabela 10. Kontrola choroby: NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 37]

Badanie	Interwencja	N	n (%) / 95% CI*	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)
<b>Kontrola choroby dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33]</b>					
ATTRACTION-3	NIVO	171	64 (37) / (30; 45)	0,36 (0,23; 0,56); p < 0,001	4 (3; 7)
	CHT (łącznie)	158	99 (63) / (55; 70)		
	NIVO	171	64 (37) / (30; 45)	0,49 (0,26; 0,93); p = 0,028	6 (4; 50)
	DTC	49	27 (55) / (40; 69)		
	NIVO	171	64 (37) / (30; 45)	0,31 (0,19; 0,51); p < 0,001	4 (3; 6)
PCT	109	72 (66) / (56; 75)			
<b>Kontrola choroby dla mediany obserwacji: 36,04 miesiąca [37]</b>					
ATTRACTION-3	NIVO	171	64 (37,4)	0,36 (0,23; 0,56); p < 0,001	4 (3; 7)
	CHT (łącznie)	158	99 (62,7)		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^ Jeden pacjent z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz 6 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie; ^^ 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie

Wśród pacjentów leczonych nivolumabem obserwowano niższe względem chemioterapii taksanami odsetki pacjentów, u których wystąpiła kontrola choroby. Obliczone dla niniejszego punktu końcowego są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT.



Interpretując powyższe dane, należy wziąć po uwagę, iż w przypadku immunoterapii (NIVO) wystąpienie odpowiedzi na leczenie obserwowane jest po dłuższym względem chemioterapii czasie, niemniej jednak efekt terapii utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku CHT.

#### 4.3.8. Trwająca odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów z „trwającą” odpowiedzią na leczenie względem wszystkich pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie.

Tabela 11. Trwająca odpowiedź na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Badanie	Interwencja	N	n (%) / 95% CI*	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)
Trwająca odpowiedź na leczenie dla mediany obserwacji: 17,6 miesiąca [33]					
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	33	7 (21) <sup>^</sup>	4,31 (0,82; 22,53); p=0,084	-
	CHT (łącznie)	34	2 (6) <sup>^^</sup>		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> Jeden pacjent z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz 6 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie; <sup>^^</sup> 2 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie

Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano znacznie wyższy względem pacjentów stosujących chemioterapię odsetek pacjentów, u których obserwowano „trwającą” odpowiedź na leczenie (21% vs 6%).

Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 4,31 (95% CI: 0,82; 22,53), nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,084).

#### 4.3.9. Zastosowanie kolejnej terapii

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną linię leczenia (ogółem), jak również z wyszczególnieniem poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach terapii kolejnej linii.

Tabela 12. Zastosowania kolejnej terapii: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Kolejna terapia (ogółem) <sup>^</sup>	NIVO	210	119 (57)	1,07 (0,73; 1,57); p=0,735	-
	CHT	209	115 (55)		
Radioterapia w ramach kolejnej linii	NIVO	210	30 (14)	1,35 (0,75; 2,41); p=0,314	-
	CHT	209	23 (11)		
Chirurgia w ramach kolejnej linii	NIVO	210	7 (3)	0,45 (0,18; 1,12); p=0,085	-
	CHT	209	15 (7)		
Terapia systemowa w ramach kolejnej linii	NIVO	210	112 (53)	1,27 (0,87; 1,86); p=0,222	-
	CHT	209	99 (47)		
	CHT	209	13 (6) <sup>#</sup>		

\* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; \*\*Wartości raportowane przez autorów badania; <sup>^</sup> pacjent mógł otrzymać ≥1 rodzaj terapii

W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwnowotworową (57% vs 55%), w tym terapię sytemową (53% vs 47%). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

W tabeli poniżej wyodrębniono poszczególne opcje terapeutyczne, zastosowane w ramach kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

**Tabela 13. Leki zastosowane w ramach kolejnej linii terapii: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]**

Leki stosowane w ramach kolejnej linii terapii	NIVO, n (%) [N=210]	CHT, n (%) [N=209]
<b>Taksany:</b>	<b>100 (48)</b>	<b>43 (21)</b>
▪ Docetaksel	43 (21)	15 (7)
▪ Paklitaksel	75 (36)	29 (14)
<b>Pochodne fluoropirymidyny:</b>	<b>24 (11)</b>	<b>39 (19)</b>
▪ Gimeracyl/otrecail potassium/tegafur	13 (6)	28 (13)
▪ Fluorouracyl	12 (6)	13 (6)
▪ Tegafur	0 (0)	1 (<1)
▪ Kapecytabina	1 (<1)	0 (0)
<b>Pochodne platyny:</b>	<b>20 (10)</b>	<b>22 (11)</b>
▪ Cisplatyna	14 (7)	12 (6)
▪ Nedaplatyna	4 (2)	8 (4)
▪ Karboplatyna	3 (1)	4 (2)
▪ Oksaliplatyna	2 (1)	1 (<1)
<b>Immunoterapia</b>	<b>1 (&lt;1)§</b>	<b>13 (6)#</b>

§ jeden pacjent otrzymał niwolumab; # 7 pacjentów otrzymało niwolumab, 4 pacjentów lambrolizumab, 3 pacjentów durvalumab, 3 pacjentów tremelimumab oraz 1 pacjent ipilimumab.

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (NIVO vs CHT) najczęściej stosowaną terapią sytemową, jako kolejną linią terapii są taksany (48% pacjentów w grupie NIVO oraz 21% w grupie CHT) oraz leczenie oparte na pochodnych fluoropirymidyny (11% vs 19%).

Należy podkreślić, iż wybór kolejnej linii leczenia pacjentów z zaawansowanych ESCC, zależy od wielu czynników, przede wszystkim od stanu zdrowia pacjenta. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia niemal u połowy pacjentów z grupy NIVO zastosowano chemioterapię taksanami, biorąc pod uwagę toksyczność leków cytostatycznych może świadczyć o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC.

Z danych powyżej wynika, iż znacząco więcej pacjentów z grupy NIVO w porównaniu z grupą CHT jako kolejną terapię stosowało docetaksel (21% vs 7%) oraz paklitaksel (36% vs 14%).

Wśród pacjentów w grupie kontrolnej (CHT) obserwowano znacznie wyższy względem NIVO odsetek pacjentów, u których jako kolejną terapię zastosowano gimeracyl/otrecail potassium/tegafur (13% vs 6%).

#### 4.3.10. Jakość życia wg EQ-5D-3L

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*; PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Autorzy badania ATTRACTION-3 ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzili przy wykorzystaniu skali

EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels*). Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku.

Kwestionariusz EQ-5D-3L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali.

**Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia** (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonale zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę).

Klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas leczenia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,08 punkta.

Natomiast **wizualna skala analogowa** (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).

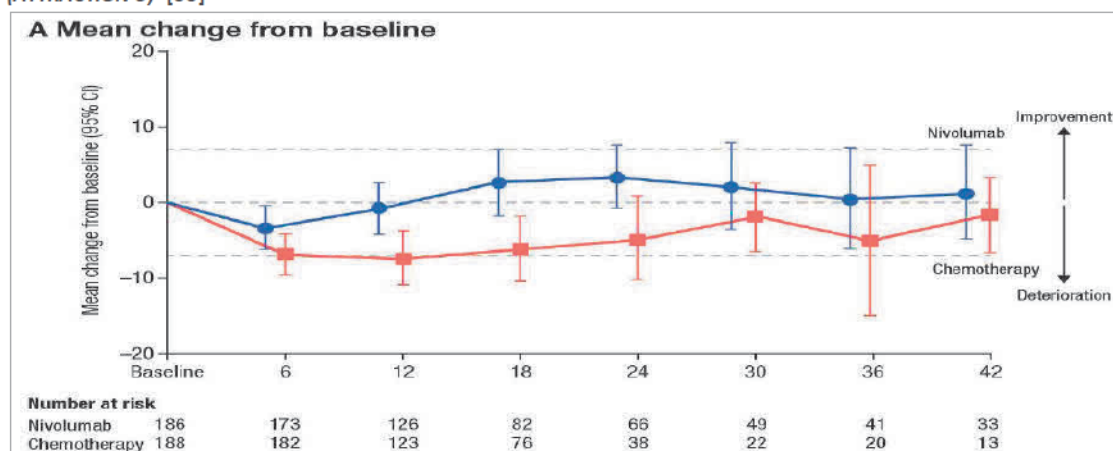
Zmiana VAS na poziomie 7 pkt. po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie.

Odsetek pacjentów, którzy wypełnili kompletnie kwestionariusz w obu analizowanych grupach terapeutycznych podczas 42 tygodni leczenia jest wysoki oraz przekracza 85%.

#### 4.3.10.1. Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)

Dane dotyczące bieżącej oceny stanu zdrowia pacjentów wg EQ-5D-3L w oparciu o wizualno-analogową skalę VAS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 42 tygodni obserwacji; NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33]



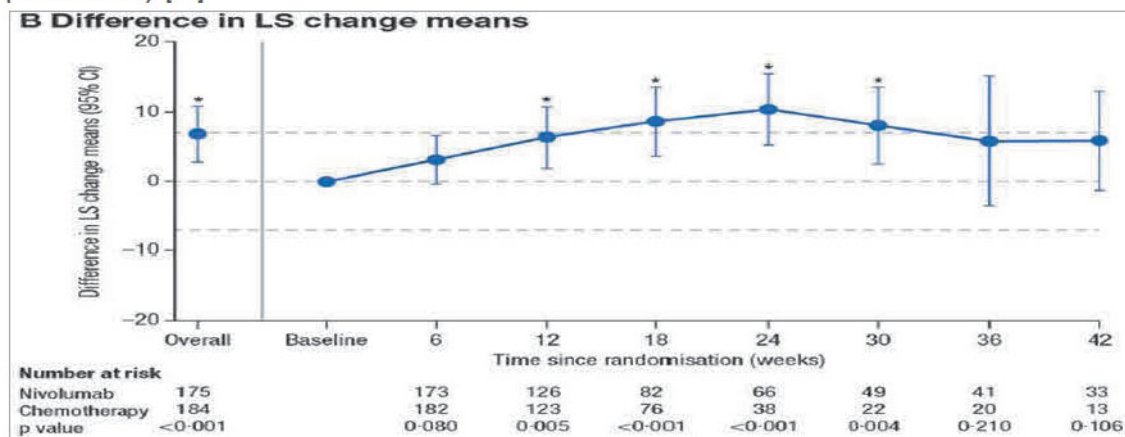
Średnia zmiana liczby punktów obliczona metodą najmniejszych kwadratów: LS- ang. (*least square*)

Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Obliczona przez autorów badania ATTRACTION-3 różnica średnich zmian w liczbie punktów wg EQ-5D-3L względem wartości wyjściowej wynosi 6,9 pkt. (95% CI: 3,0; 10,9). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem ( $p=0,00069$ ).



Wykres 8. Różnica w średniej zmianie liczby punktów w grupie NIVO wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 42 tygodni obserwacji: (ATTRACTION-3) [33]



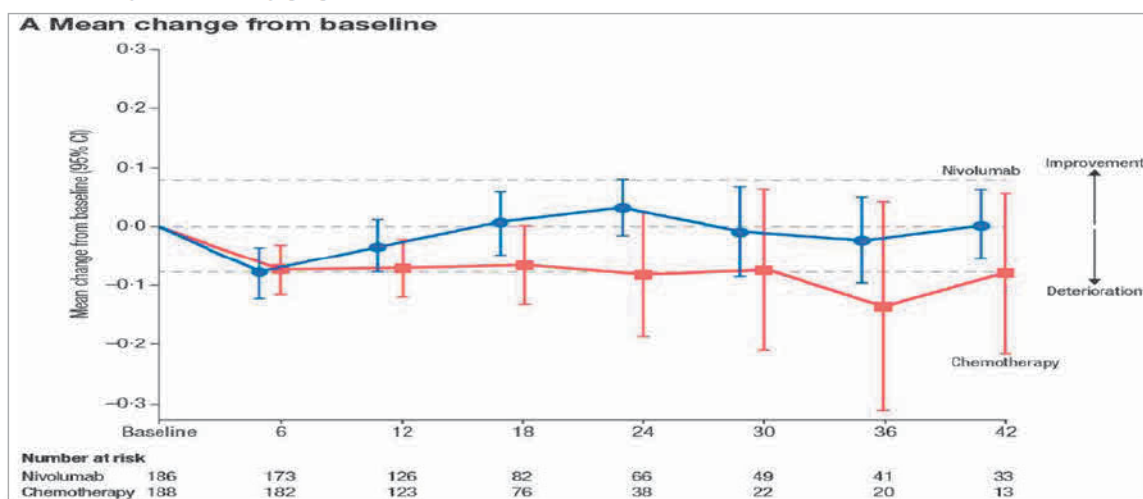
Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż zastosowanie leczenia niwolumabem poprawia jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Autorzy badania ATTRACTION-3 podkreślają, iż obserwowana poprawa w tygodniach 18-30 jest istotna klinicznie oraz statystycznie.

#### 4.3.10.2. Jakość życia wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia)

Dane dotyczące wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (ang. *utility index*: UI) wg kwestionariusza EQ-5D-3L przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia: UI) podczas 42 tygodni obserwacji; NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33]

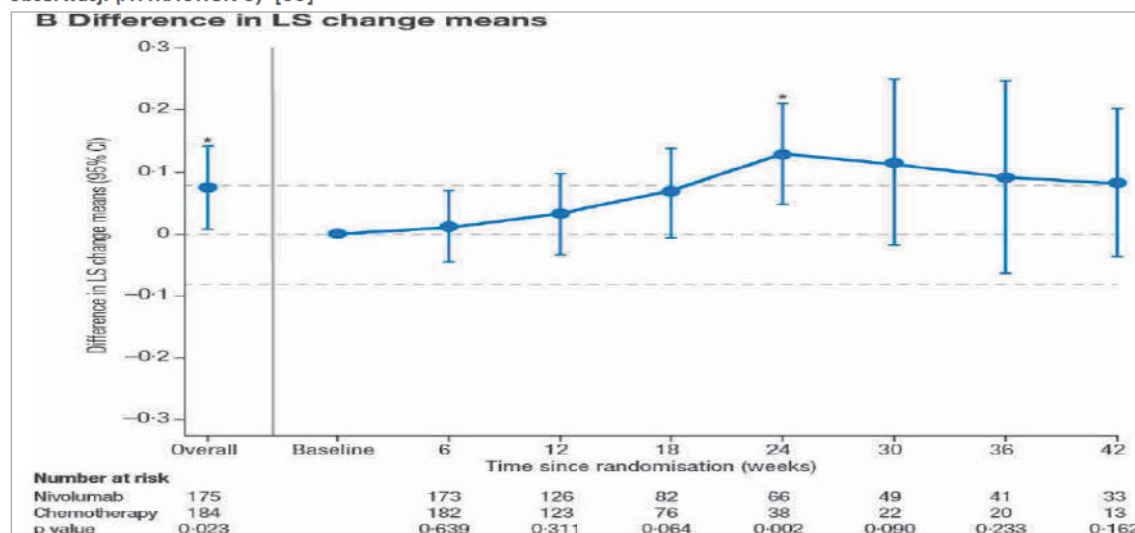


Średnia zmiana liczby punktów obliczona metodą najmniejszych kwadratów: LS- ang. (*least square*)

Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) różnica w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowi (UI), po zakończeniu obserwacji względem wartości wyjściowej wynosi 0,076 (95% CI: 0,011; 0,142). Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,02).

Wykres 10. Różnica średniej wartości wskaźnika użyteczności wg EQ-5D-3L (UI) w grupie NIVO podczas 42 tygodni obserwacji (ATTRACTION-3) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *ATTRACTION-3* zastosowanie terapii niwolumabem poprawia jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L, wyrażoną za pomocą wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Podkreślono, iż obserwowana w tygodniach 24–42 poprawa jest klinicznie znacząca. Autorzy badania odnotowali istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika użyteczności stanu zdrowia w 24 tygodniu obserwacji względem wartości wyjściowej ( $p=0,002$ ).

#### 4.3.10.3. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L podczas 42 tygodniowej obserwacji (względem wartości wyjściowej).

Pogorszenie jakości życia wg EQ-5D-3L zdefiniowano jako  $\geq 7$  punktową zmianę wskaźnika VAS i  $\geq 0,08$  zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej.

Oceniono również prawdopodobieństwo pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L z uwzględnieniem skali wizualno-analogowej (VAS) oraz wskaźnika użyteczności (UI).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Badanie	Interwencja	N	n (%)*	Mediana (95%CI) [mies.]*	Różnica median [mies.] §	HR (95% CI) , p*	
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wizualna skala analogowa							
<i>ATTRACTION-3</i>	NIVO	210	85 (40)	4,3 (2,8; 8,2)	1,6	0,65 (0,49; 0,89); p=0,003	
	CHT	209	117 (56)	2,7 (1,7; 2,9)			
	Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia						
	NIVO	210	91 (43)	4,2 (2,8; 7,0)	1,3	0,73 (0,55; 0,97); p=0,032	
CHT	209	105 (50)	2,9 (1,8; 3,1)				

\*Wartości raportowane przez autorów badania; §Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

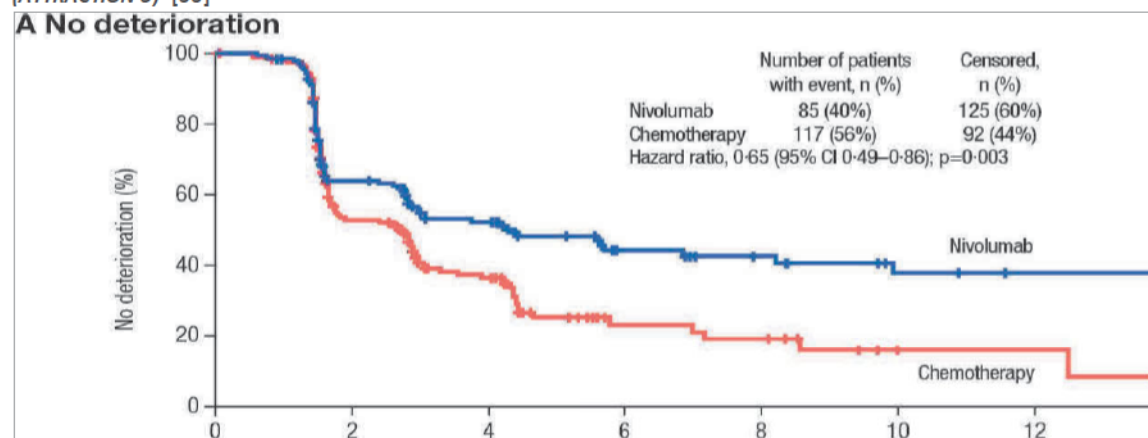
### Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS)

Mediana czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS), wśród pacjentów leczonych NIVO jest znacznie dłuższa względem pacjentów leczonych chemioterapią [4,3 mies. (95% CI: 2,8; 8,2) w grupie NIVO vs 2,7 mies. (95% CI: 1,7; 2,9) w grupie CHT]. Zastosowanie leczenia niwolumabem wydłuża względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) o 1,6 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania *ATTRACTION-3* hazard względny pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) wynosi 0,65 (95% CI: 0,49; 0,86), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L jest o 35% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem ( $p=0,003$ ).

Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 11. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

### Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (UI)

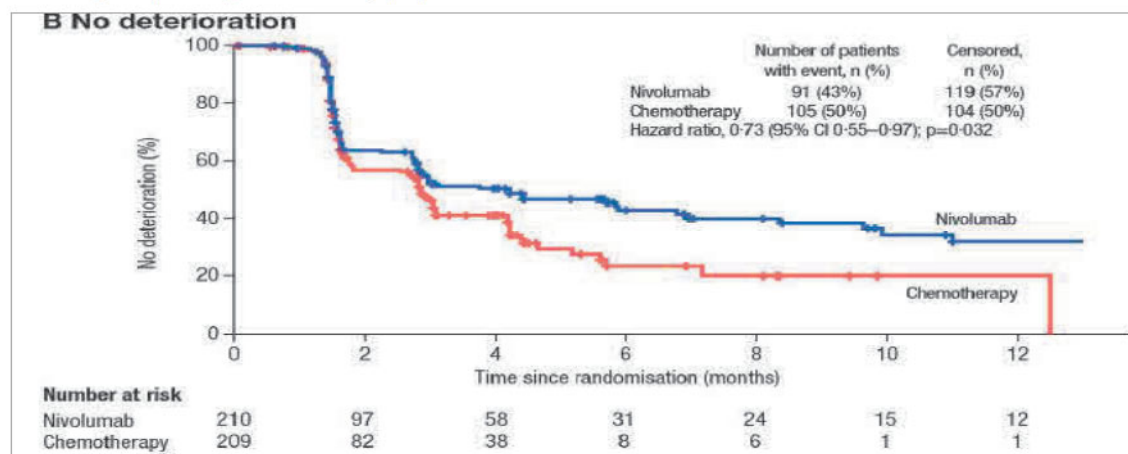
Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano znacznie dłuższą względem osób leczonych CHT medianę czasu do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (wskaźnik użyteczności stanu zdrowia) wynoszącą 4,2 mies. (95% CI: 2,8; 7,0) vs 2,9 mies. (95% CI: 1,8; 3,1 mies.).

Obliczony przez autorów badania *ATTRACTION-3* hazard względny pogorszenia wskaźnika użyteczności stanu zdrowia wg EQ-5D-3L wynosi 0,73 (95% CI: 0,55; 0,97), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko pogorszenia jakości życia, wyrażone wskaźnikiem użyteczności stanu zdrowia jest o 27% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem ( $p=0,032$ ).

Wykres dotyczący analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.



Wykres 12. Pogorszenie jakości życia wg EQ-5D-3L (wskaźnik użyteczności stanu zdrowia): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]



Data cut-off: 12 listopad 2018; mediana follow up 17,6 miesiąca

Podsumowując, zastosowanie terapii niwolumabem w ramach 2 linii leczenia ESCC istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L, wydłuża medianę czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia, jak również istotnie statystycznie redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia jakości życia pacjentów względem pacjentów stosujących chemioterapię taksanami.

#### 4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa niwolumabu względem chemioterapii przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zgony (ogółem, zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, jak również zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w zależności od stopnia nasilenia);
- Utrata pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu progresji choroby, pogorszenia się stanu klinicznego pacjentów (nasilenia objawów choroby), jak również zdarzeń niepożądanych.
- Ciężkie działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia);
- Działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia;
- Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia, występujące u co najmniej 10% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Ekspozycja na badane leczenie.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{NIVO}=209$  vs  $N_{CHT}=208$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy ekspozycja na badane leczenie (analiza ITT została zachowana).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie *safety population*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Dodatkowo według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie

została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.0. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TRAE (ang. *Treatment Related Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane w związku z zastosowanym leczeniem czyli działania niepożądane.

Ocenę działań niepożądanych w zakresie porównywanych terapii przeprowadzono podczas całego okresu leczenia oraz w ciągu 28 dni od otrzymania ostatniej dawki leku.

Ciężkie działania niepożądane monitorowano podczas leczenia oraz w ciągu 100 dni od otrzymania ostatniej dawki leku.

W badaniu *ATTRACTION-3* szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono podczas mediany obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca [33, 35]. Natomiast wyniki dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych, dostępne w postaci posteru konferencyjnego zostały przedstawione opisowo [37].

#### 4.4.1. Mediana obserwacji wynosząca 17,6 miesiąca

##### 4.4.1.1. Zgony

W badaniu *ATTRACTION-3* jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa analizowano częstość wystąpienia zgonów ogółem, zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, jak również zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w zależności od stopnia nasilenia).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Zgony: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*	
Zgony	ogółem	NIVO	209	11 (5)	1,23 (0,50; 3,03); p=0,655	-
		CHT	208	9 (4)		
	związane z leczeniem	NIVO	209	2 (0,96)*	0,66 (0,11; 3,99); p=0,651	-
		CHT	208	3 (1,44)*		
	z powodu AE 1-2 stopnia	NIVO	209	0 (0)	-	-
		CHT	208	0 (0)		
	z powodu AE 3 stopnia	NIVO	209	2 (1)	2,00 (0,18; 22,23); p=0,573	-
		CHT	208	1 (<1)		
	z powodu AE 4 stopnia	NIVO	209	0 (0)	-	-
		CHT	208	0 (0)		
	z powodu AE 5 stopnia	NIVO	209	0 (0)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-
		CHT	208	2 (1)		

AE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment Related Adverse Event*) czyli działania niepożądane; \*obliczone przez

autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zgonu ogółem, tj. bez względu na przyczynę, zgonu w związku z zastosowanym leczeniem, jak również zgonu z powodu działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 5. Należy podkreślić, iż u żadnego z pacjentów leczonych NIVO nie odnotowano przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych 5 stopnia, w przeciwieństwie do pacjentów stosujących chemioterapię (2 pacjentów).

W przypadku 2 pacjentów leczonych NIVO przyczyną zgonu określoną jako związaną z leczeniem była śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc. Natomiast wśród 3 pacjentów leczonych CHT przyczyną zgonu było zapalenie płuc, ropień rdzenia kręgowego oraz śródmiąższowa choroba płuc.

W żadnej z ocenianych grup pacjentów nie obserwowano przypadków wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych występujących w stopniu 1-2, jak również 4 stopnia.

#### 4.4.1.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali utratę pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu progresji choroby, pogorszenia się stanu klinicznego pacjentów (nasilenia objawów choroby), jak również zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

**Tabela 16. Utrata pacjentów z badania: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]**

Utrata pacjentów	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Ogółem	NIVO	209	193 (92,34)*	0,18 (0,05; 0,62); p=0,006	17 (10; 45)
	CHT	208	205 (98,56)*		
Progresja choroby	NIVO	209	133 (63,64)*	0,91 (0,61; 1,36); p=0,634	-
	CHT	208	137 (65,87)*		
Pogorszenie stanu klinicznego	NIVO	209	23 (11,0)*	1,39 (0,72; 2,68); p=0,328	-
	CHT	208	17 (8,17)*		
Zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	NIVO	209	12 (5,74)*	2,05 (0,75; 5,57); p=0,159	-
	CHT	208	6 (2,88)*		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych obejmowała zdarzenia niepożądane występujące w stopniu  $\geq 3$  takie jak: neuropatia obwodowa, śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zapalenie okrężnicy, toksyczność neurologiczna, reakcje nadwrażliwości, reakcje w miejscu infuzji, zapalenie błony naczyniowej oka – dla których nie można było wykluczyć związku z leczeniem NIVO lub związku terapii z nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych dotyczących funkcjonowania wątroby

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą względem pacjentów stosujących chemioterapię taksanami częstość utraty pacjentów z badania ogółem (92,34% vs 98,56%).

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,18 (95% CI: 0,05; 0,62). A zatem, szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 18% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO (p=0,006). Parametr NNT wynosi 17 (95% CI: 10; 45), co oznacza, iż lecząc 17 pacjentów NIVO



zamiast CHT podczas mediany obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem.

Pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego, jak również utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### 4.4.1.3. Ciężkie działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich działań niepożądanych zestawiono poniżej.

Tabela 17. Ciężkie działania niepożądane: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Ciężkie działania niepożądane (SAE)	ogółem	NIVO	209	33 (16)	0,64 (0,39; 1,05); p=0,079	-
		CHT	208	47 (23)		
	stopień 1-2	NIVO	209	13 (6)	2,23 (0,83; 5,99); p=0,111	-
		CHT	208	6 (3)		
	stopień 3	NIVO	209	16 (8)	0,47 (0,25; 0,89); p=0,021	14 (8;87)
		CHT	208	31 (15)		
	stopień 4	NIVO	209	4 (2) <sup>^</sup>	0,49 (0,14; 1,65); p=0,247	-
		CHT	208	8 (4)		
	stopień 5	NIVO	209	0 (0)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-
		CHT	208	2 (1)		

SAE - ciężkie działania niepożądane (ang. *treatment related adverse events*); \*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>jeden przypadek cukrzycowej kwasicy ketonowej 4 stopnia nie został zareportowany przed datą odciążenia danych (*cuttoff*), w związku z tym nie został uwzględniony w analizie

Zastosowanie leczenia NIVO związane było z niższymi względem pacjentów w grupie kontrolnej odsetkami pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (16% vs 23%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie jest istotny statystycznie (p=0,079).

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niwolumabem należały: gorączka oraz śródmiąższowa choroba płuc. Należy podkreślić, iż częstość występowania niniejszych działań niepożądanych była niska i wynosiła 2%. W przypadku pacjentów leczonych chemioterapią do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: gorączka neutropeniczna (8%) oraz zmniejszenie apetytu (3%).

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych 3 stopnia wynosi 0,47 (95% CI: 0,25; 0,89), co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO stanowi 47% analogicznej szansy wśród pacjentów stosujących chemioterapię taksanami. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,021). Parametr NNT wynosi 14 (95% CI: 8; 87), co oznacza, iż lecząc 14 pacjentów NIVO zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać uniknięcia jednego przypadku ciężkiego działania niepożadanego.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2, 4 oraz 5 nie są znamienne

statystycznie.

#### 4.4.1.4. Działania niepożądane

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali częstość występowania działań niepożądanych ogółem, jak również działania niepożądane prowadzące do utraty pacjentów z badania. W ocenie punktów końcowego uwzględniono działania niepożądane ogółem (wszystkie stopnie), jak również w stopniu 1-2, 3 i 4.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Działania niepożądane: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*	
Działania niepożądane ogółem	stopień 1-2	NIVO	209	99 (47)	1,98 (1,33; 2,95); p<0,001	7 (4;15)
		CHT	208	65 (31)		
	stopień 3	NIVO	209	33 (16)	0,27 (0,17; 0,43); p<0,001	4 (4;7)
		CHT	208	85 (41)		
	stopień 4	NIVO	209	5 (2)	0,09 (0,03; 0,22); p<0,001	6 (4;8)
		CHT	208	46 (22)		
stopień 5	NIVO	209	0 (0)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-	
	CHT	208	2 (1)			
Działania niepożądane prowadzące do utraty pacjentów	stopień 1-2	NIVO	209	10 (5)	1,69 (0,60; 4,74); p=0,317	-
		CHT	208	6 (3)		
	stopień 3	NIVO	209	8 (4)	0,88 (0,33; 2,33); p=0,797	-
		CHT	208	9 (4)		
	stopień 4	NIVO	209	0 (0)	-	-
		CHT	208	0 (0)		
	stopień 5	NIVO	209	0 (0)	0,20 (0,01; 4,13); p=0,296	-
		CHT	208	2 (1)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych

Wśród pacjentów leczonych NIVO odnotowano znacznie niższą niż wśród pacjentów stosujących chemioterapię taksanami częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3 (16% vs 41%), jak również 4 stopnia (2% vs 22%).

Obliczone ilorazszans wystąpienia działań niepożądanych 3 i 4 stopnia wynoszą kolejno 0,27 (95% CI: 0,17; 0,43) oraz 0,09 (95% CI: 0,03; 0,22), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO stanowi odpowiednio 27% i 0,09% analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych CHT. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO (p<0,001).

Zastosowanie chemioterapii taksanami związane było z niższymi względem leczenia NIVO odsetkami pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych o łagodnym nasileniu (stopień 1-2). Obliczony ilorazszans wynosi 1,98 (95% CI: 1,33; 2,95), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest 1,98 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych CHT. Uzyskane wynik jest istotny statystycznie (p<0,001).

W grupie pacjentów leczonych NIVO nie obserwowano przypadków wystąpienia działań niepożądanych 5 stopnia, natomiast w grupie stosującej chemioterapię taksanami, niniejszy punkt końcowy obserwowano u 2 pacjentów (1%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,20 (95%CI: 0,01; 4,13) i nie jest znamieny statystycznie (p=0,296).

#### 4.4.1.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *ATTRACTION-3* analizowali częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w podziale na stopnie toksyczności: 1-2, 3, 4, 5, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie leczonej NIVO lub CHT. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Poszczególne działania niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie NIVO lub CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

AE/stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	p	NNT (95%CI)*
<b>ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ</b>						
<b>Wysypka</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	22 (11)	0,73 (0,40; 1,31)	0,288	-
	CHT	208	29 (14)			
3 stopień	NIVO	209	1 (<1)	0,50 (0,04; 5,50)	0,567	-
	CHT	208	2 (1)			
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
<b>Łysienie</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	3 (1)	0,02 (0,01; 0,05)	<0,001	3 (2;3)
	CHT	208	98 (47)			
3 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
<b>ZABURZENIA UKŁADU POKARMOWEGO</b>						
<b>Biegunka</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	20 (10)	1,12 (0,57; 2,18)	0,745	-
	CHT	208	18 (9)			
3 stopień	NIVO	209	2 (1)	1,00 (0,14; 7,13)	0,996	-
	CHT	208	2 (1)			
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			



AE/stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	p	NNT (95%CI)*
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
<b>Zmniejszony apetyt</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	14 (7)	0,25 (0,13; 0,48)	<0,001	7 (5;12)
	CHT	208	46 (22)			
3 stopień	NIVO	209	2 (1)	0,19 (0,04; 0,88)	0,034	26 (13; 178)
	CHT	208	10 (5)			
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	4 (2)	0,15 (0,05; 0,44)	<0,001	11 (7;21)
	CHT	209	24 (12)			
3 stopień	NIVO	208	1 (<1)	1,00 (0,06; 16,02)	0,997	-
	CHT	209	1 (<1)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>Nudności</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	4 (2)	0,10 (0,04; 0,30)	<0,001	8 (6;12)
	CHT	209	33 (16)			
3 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,33 (0,01; 8,16)	-	0,499
	CHT	209	1 (<1)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>ZABURZENIA OGÓLNE</b>						
<b>Zmęczenie</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	14 (7)	0,37 (0,19; 0,71)	0,003	11 (7;29)
	CHT	208	34 (16)			
3 stopień	NIVO	209	1 (<1)	0,11 (0,01; 0,85)	0,034	26 (14;116)
	CHT	208	9 (4)			

AE/stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	p	NNT (95%CI)*
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
<b>Złe samopoczucie</b>						
1-2 stopień	NIVO	209	9 (4)	0,16 (0,08; 0,34)	<0,001	6 (5; 10)
	CHT	208	45 (22)			
3 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
4 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
5 stopień	NIVO	209	0 (0)	-	-	-
	CHT	208	0 (0)			
	CHT	209				
<b>ZABURZENIA MIĘŚNIOWO SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ</b>						
<b>Ból stawów</b>						
1-2 stopnia	NIVO	208	3 (1)	0,14 (0,04; 0,47)	0,002	13 (8;26)
	CHT	209	20 (10)			
3 stopnia	NIVO	208	0 (0)	0,33 (0,01; 8,16)	0,499	-
	CHT	209	1 (<1)			
4 stopnia	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopnia	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>BADANIA LABORATORYJNE</b>						
<b>Zmniejszona liczba neutrofilii</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	2 (1)	0,11 (0,02;0,48)	0,003	14 (9;31)
	CHT	209	17 (8)			
3 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,03 (0,00; 0,22)	<0,001	8 (6;12)
	CHT	209	29 (14)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,01 (0,00; 0,23)	0,003	7 (6;11)
	CHT	209	30 (14)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>Zmniejszona liczba białych krwinek</b>						

AE/stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	p	NNT (95%CI)*
1-2 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,03 (0,00; 0,25)	<0,001	9 (6;14)
	CHT	209	26 (13)			
3 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,03 (0,00; 0,20)	<0,001	7 (5;10)
	CHT	209	32 (15)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,03 (0,00; 0,54)	0,03 (0,00; 0,25)	15 (10;29)
	CHT	209	14 (7)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO</b>						
<b>Anemia</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,03 (0,0; 0,21)	<0,001	8 (6;11)
	CHT	209	30 (14)			
3 stopień	NIVO	208	4 (2)	0,19 (0,06; 0,58)	0,003	14 (9; 35)
	CHT	209	19 (9)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>Neutropenia</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,09 (0,01; 0,67)	0,019	21 (12; 62)
	CHT	209	11 (5)			
3 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,02 (0,00; 0,41)	0,010	12 (8;20)
	CHT	209	18 (9)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,04 (0,00; 0,70)	0,027	19 (11;43)
	CHT	209	11 (5)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
	CHT	209	0 (0)			
<b>Gorączka neutropeniczna</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
3 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,02 (0,00; 0,41)	0,010	12 (8;20)
	CHT	209	18 (9)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,11 (0,01; 2,03)	0,137	-
	CHT	209	4 (2)			



AE/stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	p	NNT (95%CI)*
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO</b>						
<b>Neuropatia obwodowa (sensoryczna)</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	1 (<1)	0,02 (0,00; 0,12)	<0,001	5 (4;7)
	CHT	209	46 (22)			
3 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,33 (0,01; 8,16)	0,499	-
	CHT	209	1 (<1)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
<b>Neuropatia obwodowa</b>						
1-2 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,02 (0,00; 0,35)	0,007	10 (7;17)
	CHT	209	21 (10)			
3 stopień	NIVO	208	0 (0)	0,33 (0,01; 8,16)	0,499	-
	CHT	209	1 (<1)			
4 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			
5 stopień	NIVO	208	0 (0)	-	-	-
	CHT	209	0 (0)			

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem (NIVO) odnotowano istotnie statystycznie niższą niż w grupie chemioterapii taksanami częstość występowania niemal wszystkich ocenianych działań niepożądanych w stopniu 1-2 stopnia takich jak: wysypka, zmniejszony apetyt, zmęczenie, złe samopoczucie, zapalenie jamy ustnej, nudności, łysienie, bóle stawów, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia, neuropatia obwodowa (sensoryczna) oraz neuropatia obwodowa. Obliczone dla powyższych działań niepożądanych ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść niwolumabu. W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie zaobserwowano wystąpienia gorączki neutropenicznej 1-2 stopnia.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs CHT) odnotowano istotną statystycznie różnicę w szansie wystąpienia następujących działań niepożądanych 3 stopnia, takich jak: zmniejszony apetyt, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilii, anemia, zmniejszona liczba białych krwinek, neutropenia, gorączka neutropeniczna. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych niwolumabem.

Wśród pacjentów leczonych NIVO odnotowano niższą względem grupy leczonej CHT częstość występowania wysypki, nudności, bólu stawów, neuropatii obwodowej (sensorycznej) oraz neuropatii obwodowej 3 stopnia. Obliczone na niniejszych punktach końcowych ilorazy szans nie są znamienne statystycznie. W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie wystąpiły przypadki złego samopoczucia oraz łysienia w stopniu 3.

Zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO, jak również CHT, nie obserwowano wystąpienia działań niepożądanych:

- ✓ 4 i 5 stopnia takich jak: wysypka, biegunka, zmniejszony apetyt, zmęczenie, złe samopoczucie, zapalenie jamy ustnej, nudności, łysienie, bóle stawów, anemia, neuropatia obwodowa (sensoryczna) oraz neuropatia obwodowa;
- ✓ 5 stopnia takich jak: zmniejszenie liczby neutrofili i białych krwinek, neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.

#### 4.4.1.6. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *ATTRACTION-3* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o czas trwania leczenia jak również względną intensywność dawek.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Ekspozycja na badane leczenie: NIVO lub CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

Parametr	NIVO [N=210]	CHT [N=209]
Mediana czasu trwania leczenia w miesiącach (IQR)	2,6 (1,0;6,1)	2,6 (1,2, 4,2)
Względna intensywność dawki (RDI), % (IQR)	100% (92;100)	81 (68; 96)

RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki

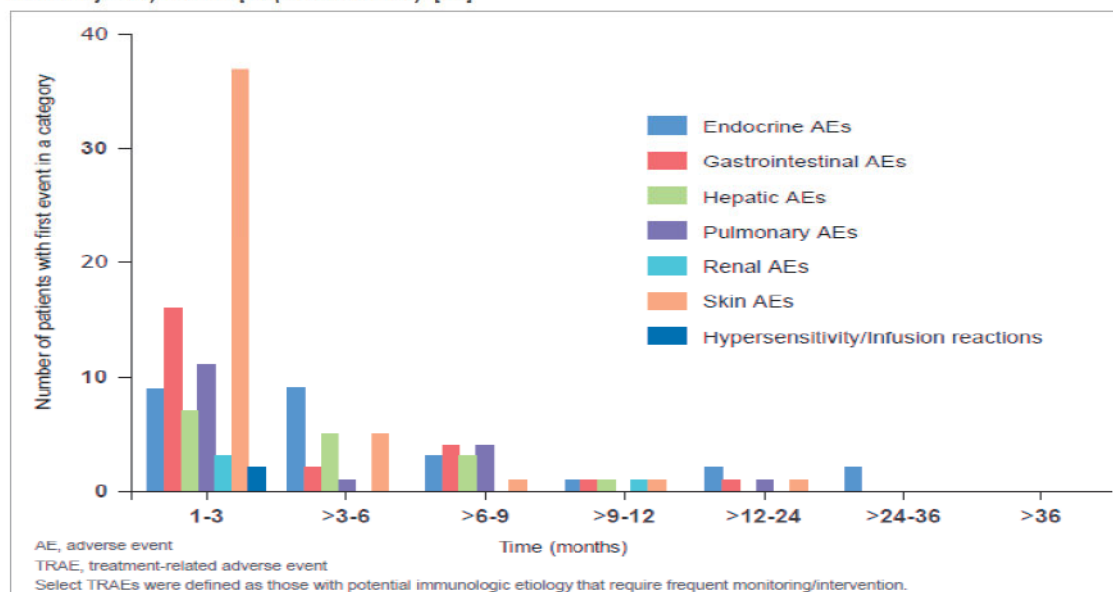
W obu porównywanych grupach terapeutycznych mediana leczenia wynosiła 2,6 miesiąca. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) w przypadku niwolumabu wyniosła 100%. Natomiast wskaźnik RDI dla monoterapii taksanami wynosił 81%. W związku z powyższym należy wnioskować, iż w przypadku grupy pacjentów leczonych niwolumabem zapewniona zostaje odpowiednia intensywność dawki (100%), co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii.

#### 4.4.2. Mediana obserwacji wynosząca 36,04 miesiąca

W oparciu o informacje przedstawione w posterze konferencyjnym *Chin 2021* [37], większość występujących działań niepożądanych obserwowano w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych NIVO w miesiącach 6-9 oraz 1-3 lat była porównywalna. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa niwolumabu nie wykazała żadnego nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa terapii, nie obserwowano również żadnych istotnych, związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych o „późnym początku”, niemniej jednak zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa ocenianej terapii.

Na poniższym wykresie przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii, bez względu na stopień nasilenia.

Wykres 13. Działania niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii w związku z leczeniem NIVO; mediana obserwacji - 36,04 miesiąca (ATTRACTION-3) [37]



Najwyższą częstość występowania działań niepożądanych w związku z terapią NIVO obserwowano podczas 3 pierwszych miesięcy terapii, następnie wraz z długością leczenia odsetki pacjentów, u których rejestrowano działanie niepożądane ulegały redukcji.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w związku z terapią niwolumabem należały skórne działania niepożądane, jak również działania niepożądane z strony układu pokarmowego oraz endokrynologicznego.



## 5. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne typu RWD, którego wyniki przedstawiono w publikacji *Lee 2020* [38].

Do udziału w badaniu kwalifikowano pacjentów z ESCC pomiędzy listopadem 2017r. a listopadem 2019 roku. Wyniki w niniejszej próbie klinicznej przedstawiono dla daty odcięcia (ang. *cut of data*), przypadającej na 31 stycznia 2020 roku.

### 5.1. Charakterystyka populacji

Do udziału w jednoramiennym, retrospektywnym badaniu typu RWD *Lee 2020* [38] zakwalifikowano 58 pacjentów w wieku 39-85 lat z potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), u których w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia zastosowano niwolumab. U wszystkich pacjentów histopatologicznie potwierdzono ESCC, oporność lub nietolerancję na stosowaną uprzednio terapię opartą na związkach fluoropirymidyny, platyny oraz taksanach. Odstępek pacjentów stosujących niwolumab jako leczenie 1 linii, 2 oraz  $\geq 3$  linii leczenia wynosił kolejno: 50%, 37,9% oraz 12,1%.

### 5.2. Charakterystyka interwencji

Niwolumab w dawce 3 mg/kg podawano w postaci infuzji co 2 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu. Mediana długości leczenia NIVO wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,5- 25,4).

### 5.3. Efektywność praktyczna

W ramach oceny efektywności stosowania niwolumabu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- Utratę pacjentów z leczenia ogółem oraz ze względu na przyczynę (progresja choroby, pogorszenie objawów choroby, przeniesienie do innego szpitala lub utrata z okresu obserwacji);
- Działania niepożądane.

*Przeżycie całkowite (OS)* zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia niwolumabem do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13,8 miesiąca.

*Przeżycie bez progresji choroby (PFS)* zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii niwolumabem do potwierdzonej (udokumentowanej) progresji choroby lub zgonu.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu zostali uwzględnieni w ocenie przeżycia całkowitego, w ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględniono pacjentów z mierzalną zmianą nowotworową.

Działania niepożądane (AE) oceniano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.*

### 5.3.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w ogólnej populacji pacjentów z ESCC, u których w ramach  $\geq 2$  linii leczenia zastosowano NIVO.

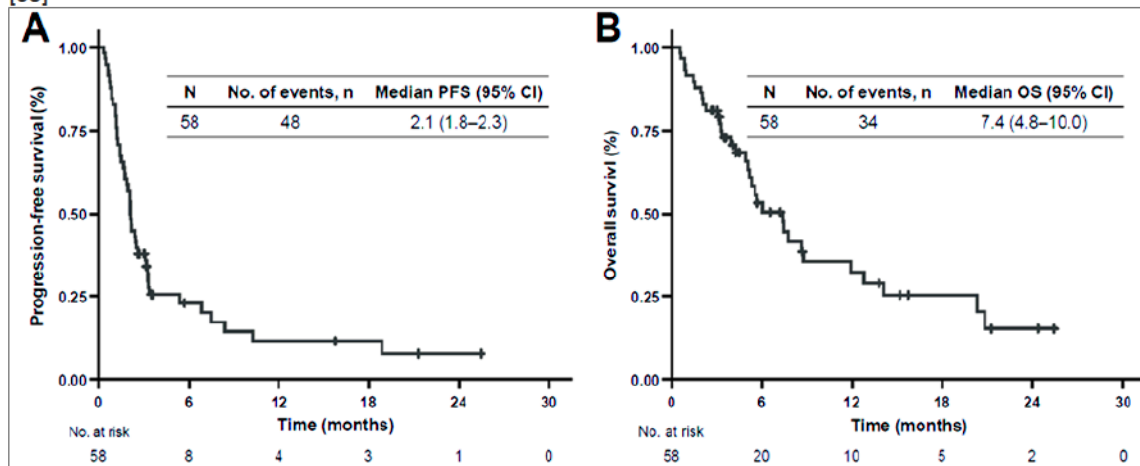
Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13,8 miesiąca.

Dodatkowo, w przypadku przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono dane w zależności od ekspresji białka PD-L1, ocenianej przy użyciu:

- ✓ skali łącznego wyniku wartości dodatnich (CPS: ang. *combined positive score*  $\geq 1$  i  $< 1$  lub  $\geq 10$  lub  $< 10$  lub  $\geq 20$  i  $< 20$ );
- ✓ TPS czyli skali stopnia wybarwienia guza (TPS: ang. *tumor proportion score*  $\geq 1\%$  i  $< 1\%$  lub  $\geq 10\%$  i  $< 10\%$  lub  $\geq 20\%$  i  $< 20\%$ ).

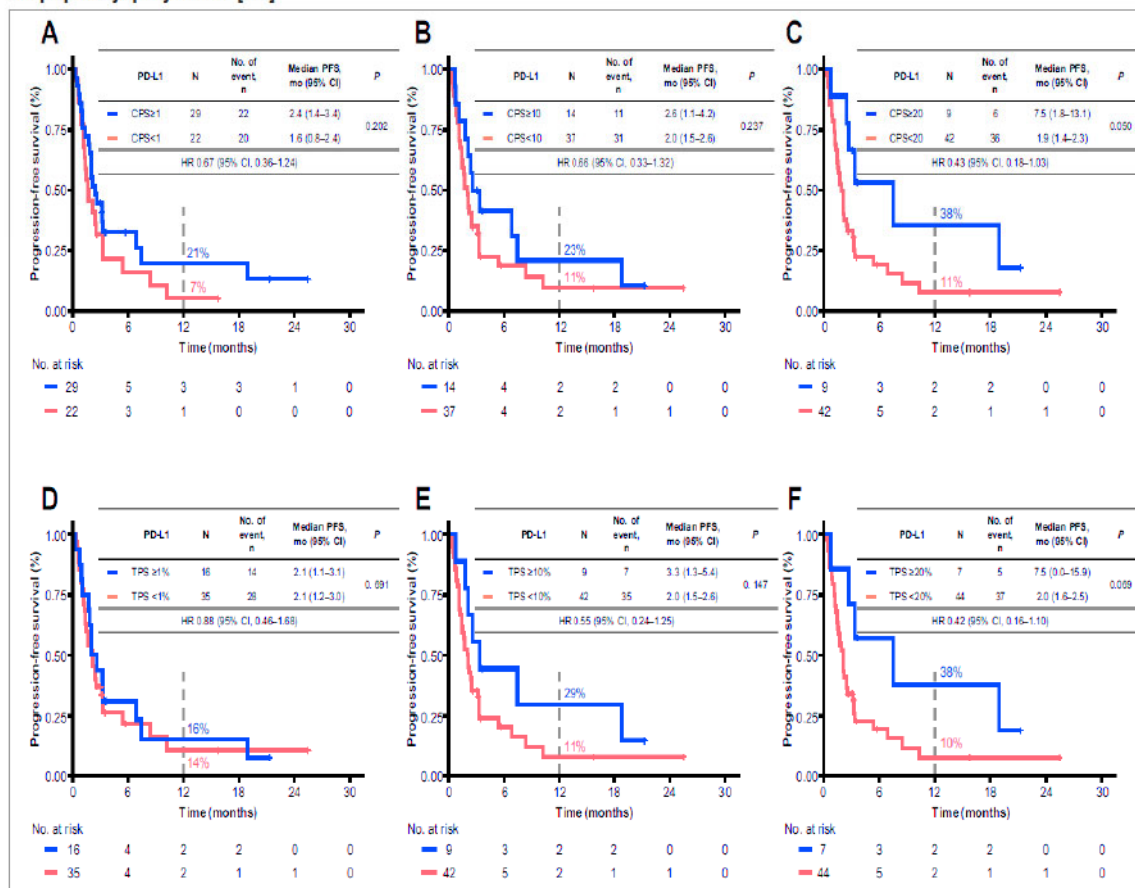
Dane dotyczące punktów końcowych przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 14. Dane dla PFS oraz OS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach  $\geq 2$  linii leczenia; populacja z ESCC ogółem [38]



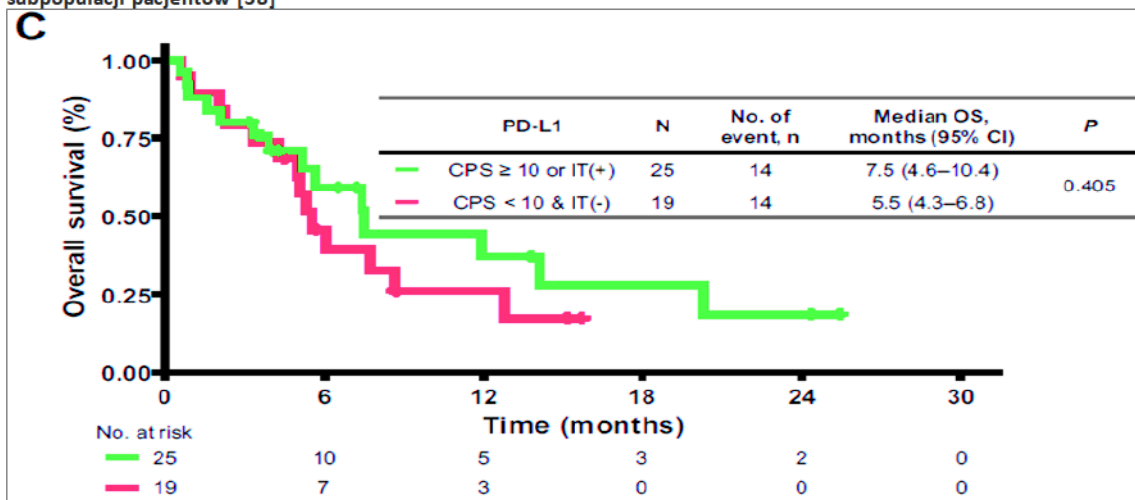
Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych NIVO oraz mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi kolejno 2,1 miesiąca (95% CI: 1,8; 2,3 miesiąca) oraz 7,4 miesiąca (95% CI: 4,8; 10,0 miesiąca).

Wykres 15. Dane dla PFS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach ≥ 2 linii leczenia w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów [38]



Istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS) obserwowano w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 20 vs < 20, wynoszącą odpowiednio 7,5 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,1) vs 1,9 miesiąca (95% CI: 1,4; 2,3); p=0,05.

Wykres 16. Dane dla OS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach ≥ 2 linii leczenia w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów [38]



IT(+)/IT(-) -ang. intratumoral



Wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1, ocenianą przy użyciu skali łącznego wyniku wartości dodatnich  $\geq$ CPS 10 lub IT (+) obserwowano dłuższą względem pacjentów w grupie CPS <10 i IT (-) medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 7,5 miesiąca vs 5,5 miesiąca. Obliczona pomiędzy grupami różnica nie jest istotna statystycznie ( $p=0,405$ ).

### 5.3.2. Odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, jak również długości leczenia, czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie dla NIVO (Lee 2020) [38]

Punkty końcowe	Sposób przedstawienia danych
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie [N=57]*, n (%)</b>	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	11 (19,3)
Częściowa odpowiedź (PR)	11 (19,3)
Stabilizacja choroby (SD)	11 (19,3)
Progresja choroby (PD)	29 (50,9)
Nie oceniono	6 (10,5)
<b>Punkty końcowe typu „time to event”, mediana (zakres), mies.</b>	
Długość leczenia	1,9 (0,5; 25,4)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	1,6 (1,0; 3,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	6,5 (4,1; 22,4)

\*jeden pacjent z niemierzalną zmianą, u którego nie obserwowano całkowitej odpowiedzi na leczenie/progresji choroby został wyłozony z analizy

U 11 pacjentów (19,3%) odnotowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie, zaliczonej następnie do ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 miesiąca, natomiast mediana czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 miesiąca (95% CI: 4,1; 22,4)

### 5.3.3. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii NIVO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Bezpieczeństwo terapii dla NIVO (Lee 2020) [38]

Punkty końcowe	Sposób przedstawienia danych
<b>Utrata z leczenia [N=58], n (%)</b>	
Ogółem	47 (81,0)
<b>Przyczyny wycofania z leczenia [N=47]*, n (%)</b>	
Progresja choroby	39 (83,0)
Pogorszenie objawów choroby	4 (8,5)
Przeniesienie do innego szpitala	1 (2,1)
Utrata z okresu obserwacji	3 (6,4)
<b>Zdarzenia niepożądane [N=58], n (%)</b>	
Działania niepożądane	10 (17)

\*\* Spośród 48 pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., u jednego pacjenta obserwowano wystąpienie korzyści klinicznej oraz kontynuował on leczenie niwolumabem.

Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania była progresja choroby (83%). U 10/58 pacjentów (17%) obserwowano wystąpienie 11 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. 8 przypadków niedoczynności tarczycy w stopniu 2, 2 przypadki zapalenia płuc w stopniu 1, oraz jeden przypadek zapalenia jelita grubego 3 stopnia.

Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zapalenia jelita grubego 3 stopnia wycofano jednego pacjenta.

W przypadku 2 pacjentów, u których potwierdzono zapalenie płuc obserwowano częściową remisję, w związku z powyższym obaj pacjenci kontynuowali leczenie niwolumabem i byli ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów lub pogorszenia stanu zdrowia w oparciu o wyniki badań obrazowych.

**W oparciu o wyniki retrospektywnego badania typu RWD Lee 2020, należy wnioskować, iż terapia niwolumabem jest skuteczną opcją terapeutyczną w zakresie kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej takich jak przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS), zarówno w ogólnej populacji pacjentów z ESCC, u których NIVO stosowano w ramach  $\geq 2$  linii leczenia, jak również w analizowanych subpopulacjach pacjentów w zależności od ekspresji PD-L1. Mediana długości terapii wyniosła 1,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 6,5 miesiąca. Działania niepożądane obserwowano u 17% pacjentów stosujących leczenie NIVO.**

## 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (druga linia leczenia).

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Opdivo® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

### 6.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [14], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [39]
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [40]
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [41]
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [42]
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [43].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 25.03.2021 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo® [10].



### 6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo®

W podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo® [10].

Wyniki dotyczące częstości występowania działań niepożądanych w związku z monoterapią niwolumabem w leczeniu różnych typów nowotworów (N=2787) podczas 2,3-28 miesięcznego okresu obserwacji wskazują, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) było uczucie zmęczenia (29%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) oraz nudności (12%).

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 23. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [10]

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	zapalenie płuc <sup>a</sup> , zapalenie oskrzeli
Częstość nieznaną	aseptyczne zapalenie opon mózgowych <sup>h</sup>
<b>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	neutropenia <sup>a,b</sup>
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznaną	limfohistiocytoza hemofagocytarna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym <sup>c</sup> , nadwrażliwość <sup>c</sup>
Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna <sup>c</sup>
Częstość nieznaną	odrzućenie przeszczepionego narządu litego <sup>h</sup> , sarkoidoza <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy <sup>l</sup> , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca
Rzadko	kwasicą ketonową
Częstość nieznaną	niedoczynność przytarczyc <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	odwodnienie, kwasicą metaboliczną
Częstość nieznaną	zespół rozpadu guza <sup>l</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Częstość nieznaną	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu <sup>a,c,m</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Częstość nieznaną	zespół Vogta-Koyanagi-Harady <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	częstoskurcz, zaburzenia osierdzia
Rzadko	arytmia (w tym arytmia komorowa) <sup>d</sup> , migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego <sup>a,f</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	zapalenie płuc <sup>a,c</sup> , duszność <sup>a</sup> , kaszel
Niezbyt często	wysięk opłucnowy
Rzadko	nacieki w płucach
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka, nudności
Często	zapalenie jelita grubego <sup>a</sup> , zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Częstość nieznaną	wrzód dwunastnicy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zapalenie wątroby <sup>c</sup>
Rzadko	Zastój żółci
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	wysypka <sup>e</sup> , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka
Częstość nieznaną	toksyczna nekroliza naskórka <sup>a,f</sup> , zespół Stevens-Johnsona <sup>a,f</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	

Klasyfikacja układów i narządów	
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>e</sup> , ból stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów
Rzadko	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) <sup>a,f</sup> , rabdomioliza <sup>a,f</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) <sup>a,c</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia
Często	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Niezbyt często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne <sup>b</sup>	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia <sup>f</sup> , hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość <sup>k</sup> , hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

<sup>a</sup> Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych

<sup>b</sup> Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego

<sup>c</sup> Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych

<sup>d</sup> Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych działań niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa)

<sup>e</sup> Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid

<sup>f</sup> Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

<sup>g</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa

<sup>h</sup> Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu

<sup>i</sup> Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

<sup>j</sup> Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera

<sup>k</sup> Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną

<sup>l</sup> Obejmuje niewydolność nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy

<sup>m</sup> Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej. Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Opdivo® zawarte zostały w ChPL [10] oraz APD [3].

### ***Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego***

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w związku z monoterapią niwolumabem w dawce 240 mg lub 3 mg/kg masy ciała, prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagających podania dużych dawek kortykosteroidów (40 mg prednizonu na dobę) należały: zapalenie płuc (67%), zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (26%), nadwrażliwość/reakcja na wlew (20%), zapalenie wątroby (19%), zapalenie jelita grubego (14%), endokrynopatie (7%) oraz skóra (4%) [10].

### ***Reakcje związane z wlewem***

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew [10].

### ***Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***

Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$ , objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniami guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących ESCC. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z ESCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego (żadnych) konkretnego (konkretnych) czynnika (czynników) związanego (związanymi) z przedwczesnymi zgonami [10].

### ***Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji***

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu. Inne formy interakcji 17 Immunosupresja systemowa Należy uniknąć systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab [10].



## 6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [39], *Food and Drug Administration* [40], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [41], WHO-UMC [42] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [43].

### EMA (Europejska Agencja Leków)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA, zdarzenia niepożądane, które były często zgłaszane w badaniu *ATTRACTION-3*, należą do takich, których można się spodziewać w związku z leczeniem niwolumabem. **Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.** Niwolumab oraz chemioterapia mają odrębny profil bezpieczeństwa. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano występowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, natomiast wśród pacjentów stosujących chemioterapię do najczęstszych działań niepożądanych należały hematologiczne oraz neurotoksyczne działania niepożądane, jak również łysienie. Biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia, a także w stopniu 3-4) i SAE (dowolnego stopnia, a także w stopniu 3-4), niwolumab wypada korzystnie w porównaniu z chemioterapią. Wśród pacjentów stosujących niwolumab odnotowano 2 przypadki zgonów z powodu zdarzeń płucnych. **Niemniej jednak niwolumab jest już zarejestrowany i stosowany w kilku innych niż ESCC wskazaniach, w związku z powyższym zdobyte na przestrzeni lat doświadczenie związane z stosowaniem niniejszego produktu poskutkowało powstaniem wytycznych odnośnie odpowiedniego postępowania w przypadku stosowania anty-PD-1 w celu minimalizacji ryzyka (toksyczności) w związku z stosowaną terapią.**

Wnioskowanie dotyczące profilu bezpieczeństwa u pacjentów rasy białej / nie rasy azjatyckiej z ESCC jest ograniczone przez małą liczebność próby w badaniu rejestracyjnym. Jednak profil bezpieczeństwa niwolumabu został dobrze scharakteryzowany u pacjentów rasy białej na podstawie wcześniejszych doświadczeń ze stosowaniem leku Opdivo® w innych wskazaniach i nie oczekuje się, że jest ono inne w przypadku pacjentów z ESCC. **Wg informacji przedstawionych w dokumencie EMA, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka [46].**

W oparciu o informacje przedstawione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR, obejmującym okres od 04 czerwca 2018 roku do 3 stycznia 2019 roku odnotowano, iż zarówno podczas monoterapii, jak również leczenia skojarzonego z NIVO, aktywację zakażenia CMV (cytomegalowirus) obserwowano w przypadku pacjentów, u których zastosowano leczenie kortykosteroidami z powodu zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Oporne na leczenie zapalenie jelita grubego, sugeruje zakażenie CMV, niezależnie od tego czy niedobór odporności spowodowany jest chorobą nowotworową, ekspozycją na inhibitory punktów kontrolnych, leczenie kortykosteroidami lub ich kombinacją. W związku z powyższym należy wykluczyć inne infekcje oraz biegunki w oparciu o wyniki testów laboratoryjnych. W sytuacji potwierdzenia zapalenia jelita grubego, opornego na leczenie kortykosteroidami, zastosowanie leków immunosupresyjnych wraz kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami powinno być rozważone [47].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [44].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

**Tabela 24. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo® [44]**

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie AEs w obrębie płuc</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Toksyczność płucna. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1-2 stopniu nasilenia.  Toksyczność płucną (w tym zatorowość płucną) prowadzącą do zgonu raportowano w trakcie terapii niwolumab+ipilimumab.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) może rozwinąć się lub rozwinąć jako następstwo radioterapii, chemoterapii lub częściowej resekcji płuc. Innymi czynnikami rozwoju ILD to podeszły wiek, palenie papierosów oraz współistniejąca lub wcześniejsza infekcja płuc.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie jelita grubego</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu 1-2.  Zapalenie jelita grubego w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej obserwowano wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywna choroba zapalna jelit.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie wątroby</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych czy zapalenie wątroby występowały w 1-2 stopniu nasilenia.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne autoimmunologiczne zapalenie wątroby mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie nerek oraz choroby nerek</b>	

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak przebiegający bezobjawowo wzrost stężenia kreatyniny – w 1-2 stopniu nasilenia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne obejmujące nerki.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego obserwowano u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w związku z terapią niwolumabem należała niedoczynność tarczycy w stopniu 1-2.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne gruczołów dokrewnych mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: skórne zdarzenia niepożądane</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3-4) w obrębie skóry notowano częściej podczas terapii skojarzonej NIVO+IPI w porównaniu do niwolumabu stosowanego w monoterapii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne autoimmunologiczne zaburzenia skóry.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: inne immunologiczne zdarzenia niepożądane</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Do rzadko występujących zdarzeń niepożądanych o pochodzeniu immunologicznym, jednak o istotnym klinicznie znaczeniu, mogące zagrażać życiu pacjentów należą m. in. zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie trzustki, demielinizację, zespół Guillain-Barra, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego czy zapalenie mózgu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Aktywne choroby autoimmunologiczne mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie reakcje w związku z infuzją</b>	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Podobnie jak w przypadku wielu innych leków podawanych dożylnie reakcje związane z infuzją.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Brak



Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **Amerykańska Agencja Leków (FDA)**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie FDA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, tj. u  $\geq 10\%$  pacjentów należały: wysypka, zmniejszenie apetytu, biegunka, zaparcia, ból mięśniowo-szkieletowy, infekcje górnego układu oddechowego, kaszel, gorączka, zapalenie płuc, anemia, zmęczenie, świąd, nudności oraz niedoczynność tarczycy [48].

#### **Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)**

W oparciu o informacje przedstawione na stronie MHRA, zastosowanie niwolumabu w drugiej linii leczenia pacjentów z ESCC może wiązać się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych wynikających z nadmiernej aktywności układu odpornościowego, w tym z zaburzeniami endokrynologicznymi, biegunką, zapaleniem jelita grubego, wątroby, płuc i nerek, zaburzeniami czynności nerek oraz skórnymi zdarzeniami niepożądanymi. Większość występujących zdarzeń ustąpi po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestania terapii niwolumabem.

**Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka oraz nudności.** Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższy względem chemioterapii odsetek osób którzy zmarli podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (15% vs 7%). Przyczyny zaistniałej sytuacji nie są obecnie znane.

Na stronach URPLW MiPB oraz WHO UMC nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest produkt leczniczy Opdivo® stosowany w skojarzeniu z lekiem Yervoy®.

Ponadto, podkreślono, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem, u których występuje biegunka, lub inne objawy zapalenia jelita grubego oraz w przypadku tych pacjentów, którzy nie reagują na leczenie kortykosteroidami z powodu zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego powinni zostać szczegółowo przebadani w celu wykluczenia innych przyczyn w tym zakażenie wirusem CMV (cytomegalowirus) [43].

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [45], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 25. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® [45]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	144 497
Zakażenia żołądkowo-jelitowe	8639
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 077
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7602
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6875
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5548
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4826
Zaburzenia układu nerwowego	4646
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	4560



Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Badania laboratoryjne	4488
Zaburzenia endokrynologiczne	4179
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	3753
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3046
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2332
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2257
Zaburzenia w obrębie serca	2139
Zaburzenia naczyniowe	1573
Zaburzenia psychiczne	1206
Choroby oczu	1159
Zaburzenia układu immunologicznego	784
Procedury chirurgiczne i medyczne	642
Zaburzenia uszu/błędniaka	297
Wady wrodzone/genetyczne	40

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo®, aktualne na dzień 08 marca 2021 r.

## 6.5. Ocena bezpieczeństwa NIVO na podstawie badania jednoramiennego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, jednak w populacji niespełniającej predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej zdefiniowanych zgodnie z PICO, tj.

- Jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, prowadzone bez zaślepienia próby *ATTRACTION-1* [49].

### 6.5.1. Badanie *ATTRACTION-1*

Do udziału w badaniu *ATTRACTION-1* zakwalifikowano 65 dorosłych pacjentów rasy azjatyckiej (japończycy), z potwierdzonym ESCC.

#### Charakterytyka populacji

*Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania obejmowały:* wiek  $\geq 20$  lat z histologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, gruczołowym rakiem komórkowym lub gruczołowym rakiem przełyku (pierwotny nieoperacyjny lub operacyjny), zlokalizowany w części piersiowej lub brzusznej przełyku, przerzutowy lub oporny na stosowane uprzednio pochodne fluoropiryminy, platyny lub chemioterapię taksanami. Do badania zakwalifikowano pacjentów z co najmniej jedną mierzalną zmianą, stanem sprawności wg ECOG 0-1 oraz oczekiwaną długością życia wynoszącą 90 dni oraz prawidłową funkcją narządów (prawidłowy poziom erytrocytów, neutrofilii, płytek krwi oraz hemoglobiny, jak również prawidłową funkcją wątroby oraz nerek).

*Z badania wyłączono* pacjentów z poważnym niedożywieniem, widocznym naciekaniami guza na narządy sąsiadujące (aorta, układ oddechowy), obecnością mnogich nowotworów pierwotnych, obecnością negatywnych skutków wcześniejszej terapii/chirurgii, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowanej terapii. Ponadto, kryteriami wykluczenia z badania były: nadwrażliwość na produkty lecznicze zawierające przeciwciała, stwierdzona lub obecna w wywiadzie przewlekła lub nawracająca choroba

autoimmunologiczna, śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, zapalenie uchyłków jelita grubego lub objawy ze strony układu pokarmowego. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Dodatkowo z badania wykluczono pacjentów z współtowarzyszącą terapią immunosupresantami i kortykosteroidami (z wyjątkiem kortykosteroidów stosowanych miejscowo), innymi terapiami przeciwnowotworowymi, zabiegami operacyjnymi z powodu nowotworu, połączeniem chemioterapii z radioterapią czy bifosforanami.

### Charakterystyka interwencji

Niwolumab w postaci infuzji w dawce 3mg/kg podczas 60-minutowego wlewu stosowano co 2 tygodnie podczas 6 tygodniowego cyklu chemioterapii. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub decyzji badacza.

Mediana obserwacji wynosiła 10,8 miesiąca (IQR: 4,9-14,3 miesiąca), mediana cykli niwolumabu wynosiła 3 (zakres: 1-10 cykli).

Szczegółową charakterystykę badania zamieszczono w załączniku.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące kluczowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii takich jak zgony, utrata pacjentów ogółem, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (tj. działania niepożądane) z uwzględnieniem w zależności od stopnia nasilenia.

Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania NIVO w oparciu o dane z badania *ATTRACTION-1* [49]

PUNKTY KOŃCOWE	NIVO W DAWCE 3 MG/KG, n (%)					
Zgony	6 (9)					
Utrata z leczenia ogółem	7 (11)					
Przerwanie leczenia z powodu AE	15 (23)					
POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	Zdarzenie niepożądane n (%) [N=65]			Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%) [N=65]		
	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Ogółem	54 (83)	15 (23)	2 (3)	36 (55)	9 (14)	2 (3)
Biegunka	13 (20)	0 (0)	0 (0)	9 (14)	0 (0)	0 (0)
Zmniejszenie apetytu	10 (15)	2 (3)	0 (0)	4 (6)	2 (3)	0 (0)
Infekcje płuc	3 (5)	5 (8)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)
Zaparcia	7 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Zmęczenie	6 (9)	1 (2)	0 (0)	4 (6)	1 (2)	0 (0)
Wysypka	7 (11)	0 (0)	0 (0)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie płuc	5 (8)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Wzrost fosfokinaza kreatyninowa we krwi	1 (2)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	2 (3)	0 (0)
Odwodnienie	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Hiponatremia	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Dyszność	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby	2 (3)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (3)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

Nadciśnienie	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zwiększona aktywność $\gamma$ -glutamylotransferazy	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nieżył żołądka i jelit	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hiperkalemia	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zwężenie dróg żółciowych	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Ogółem	3 (5)	9 (14)	2 (3)	2 (3)	6 (9)	2 (3)
Infekcje płuc	0 (0)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Odwodnienie	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Hiponatremia	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Duszność	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Zmęczenie	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Zwężenie dróg żółciowych	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nieżył żołądka i jelit	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Obrzęk	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ból pleców	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AE- zdarzenia niepożądane

Odstępek zgonów w badaniu *ATTRACTION-1* wynosił 9%. U 7 pacjentów (11%) obserwowano wystąpienie 9 zdarzeń prowadzących do utraty z badania takich jak: infekcja płuc (1 przypadek), zmniejszenie apetytu zdefiniowanego jako zdarzenie niepożądane (1 przypadek), śródmiąższowe zapalenie płuc (3 przypadki) oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, hiponatremia, duszność i eozynofilowe zapalenie płuc sklasyfikowane jako związane z leczeniem (1 przypadek).

Odstąpienie od założonego w badaniu *ATTRACTION-1* schematu dawkowania dla niwolumabu, w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych rejestrowano u 23% pacjentów (15/65).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosiła kolejno:

- 1-2 stopień nasilenia: 85% i 55%
- 3 stopień nasilenia: 23% i 14%
- 4 stopień nasilenia: 3%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również związanych z stosowanym leczeniem, występujących w 1-2 stopniu nasilenia należały biegunka (20% i 14%), zmniejszenie apetytu (15% i 6%) oraz wysypka (8% i 11%).

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z leczeniem, występujących w 3 lub 4 stopniu nasilenia była niska i wynosiła poniżej 3%. Wyjątek stanowiło zdarzenie niepożądane takie jak infekcje płuc ogółem w 3 stopniu nasilenia, którego częstość wynosiła 8%.

Odstępek pacjentów, u których podczas badania *ATTRACTION-1* odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem wynosił odpowiednio:

- 1-2 stopień nasilenia: 5% i 3%

- 3 stopień nasilenia: 14% i 9%
- 4 stopień nasilenia: 3%.

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia należały infekcje płuc (3-6%) oraz odwodnienie (3%). Nie obserwowano wystąpienia niniejszych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również związanych ze stosowanym leczeniem, występujących w 1-2 stopniu nasilenia była niska i wynosiła: śródmiąższowa choroba płuc (2%), biegunka (2%), obrzęk (2%) oraz ból pleców (2%).



## 7. WNIOSKI

### 7.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (druga linia leczenia).

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanym programem lekowym [REDACTED]

Wybrane opcje terapeutyczne stanowiące komparator dla niwolumabu: 1) **monoterapia taksanami**: docetaksel i paklitaksel oraz 2) **irynotekan są**:

- rekomendowane zarówno przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne [17, 18, 19, 20, 21];
- wskazywane przez ekspertów klinicznych jako właściwe komparatory dla niwolumabu we wnioskowanej populacji pacjentów [22].

Status refundacyjny wybranych opcji terapeutycznych jako potencjalnych komparatorów dla niwolumabu, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [16] jest następujący:

- docetaksel nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku;
- paklitaksel stosowany jest w niniejszym wskazaniu z pewnymi ograniczeniami;
- irynotekan jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10 C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [14, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Szczegółowe dane dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla niwolumabu [3].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

#### Wyniki wyszukiwania - NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT)

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano **jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją ATTRACTION-3**, bezpośrednio porównujące efekty leczenia niwolumabem w monoterapii względem monoterapii taksanami [docetaksel (DTC) i paklitaksel (PCT)], w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną – ATTRACTION-3.

#### Wyniki wyszukiwania NIVO vs irynotekan (IRI)

W procesie systematycznego wyszukiwania **nie zidentyfikowano badań typu head-to-head**, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (NIVO) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem, jakim jest irynotekan we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (IRI) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IRI, przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez

dostosowania (ang. *naïve comparison*). Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (NIVO vs IRI) przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dla IRI zidentyfikowano 4 badania kliniczne:

- Badanie RCT *ESCORT*, w którym analizowano efektywność kliniczną kamrelizumabu w porównaniu z chemioterapią (DTC i IRI) w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) [19];
- Badanie RCT *KEYNOTE-181*, w którym porównano efektywność kliniczną pembrolizumabu z chemioterapią (IRI, DTC, PCT) w drugiej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego raka przełyku, w tym ESCC (N=628) [20];
- Badanie RCT *ESWN 01*, w którym analizowano efektywność kliniczną IRI+S-1 vs S-1 wśród pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym ESCC (n=123) [21];
- Jednoramienne badanie kliniczne II fazy (*Leary 2007*) oceniające efektywność kliniczną iryrotekanu z kapeptyabiną w drugiej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku oraz żołądka (N=29) [22].

Zidentyfikowane po stronie komparatora (IRI) badania kliniczne nie są homogenne względem populacji wnioskowanej, ujętej w badaniu *ATTRACTION-3*. Ponadto, sposób przedstawienia wyników w zidentyfikowanych próbach klinicznych, dotyczący ramion zawierających iryrotekan (tj. łącznie wraz z innymi opcjami terapeutycznymi), uniemożliwia wykonanie zestawienia danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla NIVO vs IRI w homogennej populacji pacjentów.

#### Wyniki efektywności klinicznej NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT)

W badaniu *ATTRACTION-3* analizowano efektywność kliniczną NIVO vs chemioterapia taksanami podczas 2 okresów obserwacji wynoszących 17,6 miesiąca [33, 35, 36] oraz 36,04 miesiąca [34, 37].

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ATTRACTION-3* jest przeżycie całkowite (OS).

#### Przeżycie całkowite (OS)

Zastosowanie terapii NIVO w porównaniu z monoterapią taksanami (DTC i PCT) na podstawie badania *ATTRACTION-3* wskazuje na:

##### 17,6 –miesięczny okres obserwacji

- **Wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego**, zarówno podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji (47% w grupie NIVO vs 34% w grupie CHT), jak również 18-miesięcznego okresu obserwacji (31% w grupie NIVO vs 21% w grupie CHT);
- **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 2,5 miesiąca**. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,9 mies. w grupie NIVO oraz 8,4 mies. w grupie stosującej chemioterapię (CHT);
- **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia zgonu o 33%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,77 (95% CI:0,62; 0,960); p=0,019;

##### 36,04 –miesięczny okres obserwacji

- **Wyższy względem chemioterapii taksanami wskaźnik przeżycia całkowitego**, zarówno podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji (20,2% w grupie NIVO vs 13,5% w grupie CHT), jak również 36-miesięcznego okresu obserwacji (15,3% w grupie NIVO vs 8,7% w grupie CHT);
- **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego 2,4 miesiąca**. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 10,91 mies. w grupie NIVO oraz 8,51 mies. w grupie stosującej chemioterapię (CHT);

- **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia zgonu o 21%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,79 (95% CI:0,64; 0,97). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,0264).

#### **Przeżycie bez progresji choroby (PFS)**

##### **17,6 –miesięczny okres obserwacji**

- Podczas 6. 12. oraz 18-miesięcznego okresu obserwacji odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu w porównywanych grupach terapeutycznych wynosił kolejno; 24% w grupie NIVO vs 17% w grupie CHT, 12% w grupie NIVO i 7% w grupie CHT oraz 9% w grupie NIVO vs 4% wśród pacjentów leczonych CHT;
- Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych CHT była o 1,7 miesiąca dłuższa względem pacjentów leczonych NIVO;
- Hazard względny dla przeżycia bez progresji wynosi 1,08 (95% CI:0,87; 1,34) i nie wykazuje istotności statystycznej;

##### **36,04 –miesięczny okres obserwacji**

- Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych CHT była o 1,76 miesiąca dłuższa względem pacjentów leczonych NIVO. Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 1,68 miesiąca w grupie chorych stosujących NIVO oraz 3,35 miesiąca wśród pacjentów stosujących monoterapię taksanami (CHT);
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs CHT) **nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy** w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,07 (95% CI:0,87; 1,33);
- Pomimo, iż obserwowane pomiędzy grupami NIVO vs CHT różnice w zakresie hazardu względnego PFS nie wykazują istotności statystycznej, 3-letni wskaźnik przeżycia bez progresji lub zgonu (PFS) w grupie leczonej NIVO jest **wyższy** i wynosi 4,3% względem 1,6% wśród pacjentów leczonych chemioterapią taksanami.

Pomimo, iż obserwowane pomiędzy grupami NIVO vs CHT różnice w zakresie hazardu względnego PFS nie wykazują istotności statystycznej, 3-letni wskaźnik przeżycia bez progresji lub zgonu (PFS) w grupie leczonej NIVO jest wyższy i wynosi 4,3% względem 1,6% wśród pacjentów leczonych chemioterapią taksanami [44].

Interpretując wyniki PFS wśród pacjentów stosujących immunoterapię, należy mieć na uwadze iż, uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii i nierzadko poprzedza ją zjawisko pseudoprogresji w badaniach obrazowych (wynikającej z mechanizmu działania leków biologicznych), po której następuje stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie (bez progresji) [24, 25, 26, 27].

#### **Odpowiedź na leczenie**

##### **17,6 –miesięczny okres obserwacji**

- **Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy** w szansie wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); OR=0,87 (95% CI: 0,51;1,49); p=0,617;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs CHT) **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie wystąpienia: całkowitej odpowiedzi na leczenie [OR=0,46 (95% CI: 0,04; 5,11)], częściowej odpowiedzi na leczenie [OR= 0,91 (95%CI: 0,53; 1,57)] oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie [OR=1,54 (95%CI: 0,62;3,83);



- Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano niższe odsetki pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby (18% vs 41%) oraz wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby względem osób stosujących chemioterapię (55% vs 32%). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie ( $p < 0,001$ );

#### 36,04 – miesięczny okres obserwacji

- Dla porównania NIVO vs CHT **nie odnotowano istotności statystycznej** w szansie wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie [OR=0,87 (95% CI: 0,51; 1,49)], całkowitej odpowiedzi na leczenie [OR = 0,92 (95% CI: 0,13; 6,63)], częściowej odpowiedzi na leczenie [OR= 0,87 (95%CI: 0,50; 1,51)] oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie [OR=1,67 (95% CI: 0,68; 4,10)].
- Terapia NIVO skutkuje **istotnie statystycznie niższą** częstością stabilizacji choroby oraz **istotnie statystycznie wyższymi** odsetkami pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby ( $p < 0,001$ ).

Interpretując wyniki odpowiedzi na leczenie, należy mieć na uwadze, iż immunoterapia cechuje się odmienną niż chemioterapia kinetyką odpowiedzi. W związku z powyższym kryteria RECIST nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia, gdyż w sytuacji wystąpienia zjawiska pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia (wynikającej z mechanizmu działania leków biologicznych), po którym następuje odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby mogą wskazywać na konieczność zaniechania leczenia [24, 25, 26, 27], zaniżając tym samym rzeczywistą skuteczność leków biologicznych takich jak niwolumab w zakresie wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

#### **Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), kontrola choroby, trwająca odpowiedź na leczenie**

##### 17,6 – miesięczny okres obserwacji

- W grupie CHT obserwowano wcześniejsze niż w grupie NIVO wystąpienie odpowiedzi na leczenie (1,5 mies. vs 2,6 mies.);
- Obliczony iloraz szans dotyczący kontroli choroby (zdefiniowanej jako wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie) wynosi 0,36 (95% CI: 0,23; 0,56) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT ( $p < 0,001$ );
- Terapia niwolumabem **jest skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem chemioterapii taksanami w zakresie wydłużenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 3 miesiące;

##### 36,04 – miesięczny okres obserwacji

- Obliczony iloraz szans dotyczący kontroli choroby wynosi 0,36 (95% CI: 0,23; 0,56) jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT ( $p < 0,001$ );
- Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano znacznie **wyższy** względem pacjentów stosujących chemioterapię odsetek pacjentów, u których obserwowano „trwającą” odpowiedź na leczenie (21% vs 6%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 4,31 (95% CI: 0,82; 22,53) i nie jest istotny statystycznie ( $p = 0,084$ );

Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów stosujących immunoterapię uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie m. in. odpowiedź na leczenie często następuje później niż w przypadku chemioterapii [24]. Natomiast w świetle przeprowadzonych wyników badań, w tym badania ATTRATION-3, efekt terapii NIVO w postaci występującej odpowiedzi na leczenie utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku standardowej chemioterapii.

#### **Zastosowanie kolejnej terapii**

##### 17,6 – miesięczny okres obserwacji

- Wybór kolejnej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym ESCC, zależy od wielu czynników, przede wszystkim od stanu zdrowia pacjenta. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia niemal u połowy



pacjentów z grupy NIVO zastosowano chemioterapię taksanami, biorąc pod uwagę toksyczność leków cytostatycznych może świadczyć o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC.

### Ocena jakości życia

#### 17,6 –miesięczny okres obserwacji

- Terapia niwolumabem **poprawia** jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian (NIVO vs CHT) w liczbie punktów wg EQ-5D-3L (VAS) względem wartości wyjściowej wynosi 6,9 pkt. (95%CI: 3,0; 10,9). Uzyskana różnica jest **istotna statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych niwolumabem ( $p=0,00069$ ).
- Terapia niwolumabem **poprawia** jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L, wyrażoną za pomocą wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas całego analizowanego okresu obserwacji. Różnica średnich zmian (NIVO vs CHT) w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) wg EQ-5D-3L, po zakończeniu obserwacji względem wartości wyjściowej wynosi 0,076 (95% CI:0,011; 0,142) i jest **istotna statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych niwolumabem ( $p=0,02$ ).
- Terapia NIVO **wydłuża** względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) o 1,6 miesiąca. Leczenie NIVO **istotnie statystycznie redukuje** ryzyko pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L względem grupy kontrolnej (redukcja ryzyka o 35%).
- Terapia NIVO **wydłuża** względem chemioterapii czas do pogorszenia jakości życia pacjentów wg EQ-5D-3L (UI) o 1,3 miesiąca. Leczenie NIVO **redukuje** o 27% ryzyko pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (UI) względem grupy kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

### Ocena bezpieczeństwa

#### 17,6 –miesięczny okres obserwacji

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w szansie wystąpienia zgonu ogółem; OR= 1,23 (95%CI: 0,50; 3,03), zgonu w związku z zastosowanym leczeniem; OR= 0,66 (95%CI: 0,11; 3,99), jak również zgonu z powodu działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 5; OR = 2,00 (95%CI: 0,18; 22,23) i OR=0,20 (95%CI: 0,01; 4,13). U żadnego z pacjentów leczonych NIVO nie odnotowano przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem 5 stopnia, w przeciwieństwie do dwóch pacjentów stosujących chemioterapię;
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIVO vs CHT wykazała, iż pacjenci stosujący niwolumab **istotnie statystycznie rzadziej rezygnowali z badania ogółem** (OR=0,18; 95%CI: 0,05; 0,62) w porównaniu z chorymi leczonymi CHT;
- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w częstości utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby; OR= 0,91 (95% CI: 0,61; 1,36), pogorszenia stanu klinicznego; OR = 1,39 (95% CI: 0,72; 2,68) oraz zdarzeń niepożądanych; OR= 2,05 (95% CI: 0,75; 5,57);
- W grupie chorych leczonych NIVO **rzadziej** niż w grupie CHT rejestrowano ciężkie działania niepożądane ogółem, jak również działania niepożądane w 3, 4 oraz 5 stopniu nasilenia. Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych 3 stopnia wynosi 0,47 (95%CI: 0,25 ;0,89) jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych NIVO ( $p=0,021$ );
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z CHT rejestrowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (1-2 stopień); OR=1,98 (95%CI: 1,33; 2,95);
- Niemniej jednak, terapia NIVO jest **istotnie statystycznie bezpieczniejszą** opcją terapeutyczną względem CHT pod względem częstości występowania poważnych i zagrażających życiu działań niepożądanych (AE w stopniu 3 i 4). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans wynoszą kolejno: 0,09 (95% CI: 0,03; 0,22) i 0,20 (95% CI: 0,01; 4,13); ( $p<0,001$ );

- Przeprowadzona analiza **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiędzy grupami NIVO vs CHT w szansie wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do utraty pacjentów, bez względu na stopień nasilenia obserwowanego działania niepożądanego;
- Terapia NIVO jest **istotnie statystycznie bezpieczniejszą** opcją terapeutyczną względem chemioterapii w zakresie niemal wszystkich ocenianych działań niepożądanych, występujących w stopniu 1-2, tj. zmniejszony apetyt, zmęczenie, złe samopoczucie, zapalenie jamy ustnej, nudności, łysienie, bóle stawów, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, anemia, neutropenia, neuropatia obwodowa (sensoryczna) oraz neuropatia obwodowa.
- Terapia NIVO związana jest z **istotnie statystycznie niższą** względem CHT częstością występowania działań niepożądanych 3 stopnia takich jak: zmniejszony apetyt, zmęczenie, zmniejszona liczba neutrofilii, anemia, zmniejszona liczba białych krwinek, neutropenia, gorączka neutropeniczna;
- W grupie leczonej NIVO obserwowano **niższą** w porównaniu do grupy kontrolnej częstość występowania wysypki, nudności, bólu stawów, neuropatii obwodowej (sensorycznej) oraz neuropatii obwodowej 3 stopnia. Uzyskane wyniki **nie wykazują** istotności statystycznej;
- Zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO, jak również CHT mediana leczenia wynosiła 2,6 miesiąca. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) w przypadku niwolumabu wyniosła 100%. Natomiast wskaźnik RDI dla monoterapii taksanami wynosił 81%. W związku z powyższym należy wnioskować, iż w przypadku grupy pacjentów leczonych niwolumabem zapewniona zostaje odpowiednia intensywność dawki (100%), co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii.

#### 36,04 – miesięczny okres obserwacji

- Większość występujących działań niepożądanych obserwowano w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia;
- Częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych NIVO w miesiącach 6-9 oraz 1-3 lat była porównywalna;
- Długoterminowa ocena bezpieczeństwa niwolumabu nie wykazała żadnego nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa terapii, nie obserwowano również żadnych istotnych, związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych o „późnym początku”, niemniej jednak zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa ocenianej terapii.

W zidentyfikowanych do badania *ATTRACTION-3* publikacjach analizowano subpopulacje pacjentów pod kątem skuteczności klinicznej w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (OS i PFS), tj. *Kato 2019* [33], jak również *Takahashi 2020* [36] – japońska subpopulacja pacjentów.

Analiza dla wszystkich poddanych ocenie subpopulacji pacjentów w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje, iż NIVO jest skuteczniejszą względem chemioterapii opcją terapeutyczną wśród pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Wartość PFS w japońskiej subpopulacji pacjentów nie wykazuje istotności statystycznej. Uzyskane wyniki w zakresie hazardu względnego dla OS i PFS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania *ATTRACTION-3*.

Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dając chorym szansę na wydłużenie oraz poprawę jakości życia. Terapia NIVO wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa względem CHT, cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.



## 7.2. Wnioski z efektywności praktycznej

Zidentyfikowano jedno jednoramienne, retrospektywne badanie typu RWD *Lee 2020* [38].

Do udziału w próbie klinicznej włączono:

- 58 pacjentów w wieku 39-85 lat z potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC), u których w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia zastosowano niwolumab;
- U wszystkich pacjentów histopatologicznie potwierdzono ESCC, oporność lub nietolerancję na stosowaną uprzednio terapię opartą na związkach fluoropirymidyny, platyny oraz taksanach;
- Odsetek pacjentów stosujących niwolumab jako leczenie 1 linii, 2 oraz  $\geq 3$  linii leczenia wynosił kolejno: 50%, 37,9% oraz 12,1%

Mediana długości leczenia NIVO w dacie 3mg/kg wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,5; 25,4), natomiast mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego 13,8 miesiąca.

Wyniki efektywności praktycznej pochodzące z badania *Lee 2020* są następujące:

- Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów leczonych NIVO oraz mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi kolejno 2,1 miesiąca (95% CI: 1,8; 2,3 miesiąca) oraz 7,4 miesiąca (95% CI: 4,8; 10,0 miesiąca);
- Istotnie statystycznie wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS) obserwowano w subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 20$  vs  $< 20$ , wynosi odpowiednio 7,5 miesiąca (95% CI: 1,8; 13,1) vs 1,9 miesiąca (95% CI: 1,4; 2,3);  $p=0,05$ ;
- Wśród pacjentów z ekspresją białka PD-L1, ocenianą przy użyciu skali łącznego wyniku wartości dodatnich  $\geq$ CPS 10 lub IT (+) obserwowano dłuższą względem pacjentów w grupie CPS  $< 10$  i IT (-) medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 7,5 miesiąca vs 5,5 miesiąca. Obliczona pomiędzy grupami różnica nie jest istotna statystycznie ( $p=0,405$ );
- U 11 pacjentów (19,3%) rejestrowano częściową odpowiedź na leczenie, zaliczoną następnie do ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,6 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 6,5 miesiąca (95% CI: 4,1; 22,4);
- Najczęstszą przyczyną utraty pacjentów z badania była progresja choroby (83%). U 10/58 pacjentów (17%) obserwowano wystąpienie 11 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. 8 przypadków niedoczynności tarczycy w stopniu 2, 2 przypadki zapalenia płuc w stopniu 1, oraz jeden przypadek zapalenia jelita grubego 3 stopnia;
- Z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zapalenia jelita grubego 3 stopnia wycofano jednego pacjenta;
- W przypadku 2 pacjentów, u których potwierdzono zapalenie płuc obserwowano częściową remisję, w związku z powyższym obaj pacjenci kontynuowali leczenie niwolumabem i byli ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów lub pogorszenia stanu zdrowia w oparciu o wyniki badań obrazowych.

Monoterapia niwolumabem w populacji pacjentów z ESCC w ramach drugiej i kolejnej linii leczenia, po stwierdzonej uprzednio oporności na fluoropirymidynę, pochodne platyny lub taksany jest **skuteczną opcją terapeutyczną** w zakresie kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej takich jak przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS), zarówno w ogólnej populacji pacjentów w badaniu *Lee 2020*, jak również w subpopulacjach pacjentów w zależności od ekspresji PD-L1.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 19,3% i był zbliżony do wartości osiągniętej w badaniu *ATTRACTION-3* (19-19,3% w zależności od okresu obserwacji). Mediana długości terapii wyniosła 1,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 6,5 miesiąca. Działania niepożądane obserwowano

u 17% pacjentów stosujących leczenie NIVO. Zastosowanie NIVO w szerszej względem wnisokowanej populacji pacjentów (druga i kolejna linia leczenia) posiada **korzystny profil bezpieczeństwa**.

### 7.3. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny wykazała, że niwolumab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Opdivo® w leczeniu różnych typów nowotworów, w tym płaskonabłonkowego raka przełyku wykazało, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było **uczucie zmęczenia (29%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) oraz nudności (12%)**.
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA, zdarzenia niepożądane, które były często zgłaszane w badaniu *ATTRACTION-3*, należą do takich, których można się spodziewać w związku z leczeniem niwolumabem. **Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa**. Biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia, a także stopnia 3-4) i SAE (dowolnego stopnia, a także stopnia 3-4), niwolumab wypada korzystnie w porównaniu z chemioterapią. **Wg informacji przedstawionych w dokumencie EMA, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka [46]**.
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu [44].
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie FDA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, tj. u  $\geq 10\%$  pacjentów należały: wysypka, zmniejszenie apetytu, biegunka, zaparcia, bóle mięśniowo-szkieletowe, infekcje górnego układu oddechowego, kaszel, gorączka, zapalenie płuc, anemia, zmęczenie, świąd, nudności oraz niedoczynność tarczycy [48].
- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wg MHRA, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka oraz nudności. Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano wyższy względem chemioterapii odsetek osób, którzy zmarli podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (15% vs 7%). Przyczyny zaistniałej sytuacji nie są obecnie znane [43].
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Opdivo® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
- Na stronach URPLW MiPB oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo®.
- Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, prowadzone bez zaślepienia próby *ATTRACTION-1* wykazało, iż wśród dorosłych pacjentów z przerzutowym lub opornym na stosowane uprzednio leczenie ESCC, zawierające pochodne fluoropirymidyny, platyny lub taksany do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych:



- Ogółem oraz związanych z zastosowanym leczeniem w 1-2 stopień nasilenia należały: biegunka (20% vs 14%), zmniejszenie apetytu (15% vs 6%) oraz wysypka (11% vs 8%)
- Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) oraz AE związanych z leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia była niska i wynosiła poniżej 3%. Wyjątek stanowiło zdarzenie niepożądane takie jak infekcje płuc ogółem, występujące w 3 stopniu nasilenia u 8% pacjentów
- Odsetki osób z ciężkimi zdarzeniami niepożądanych ogółem (sAE) oraz sAE związanymi z leczeniem w 1-2 stopniu nasilenia były niskie i wynosiły kolejno śródmiąższowa choroba płuc (2%), biegunka (2%), obrzęk (2%) oraz ból pleców (2%).
- Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (sAE) oraz związanych z leczeniem, występujących w 3 stopniu nasilenia należały infekcje płuc (6% vs 3%) oraz odwodnienie (3% vs 3%). Nie obserwowano wystąpienia niniejszych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia.

Podsumowując, monoterapia niwolumabem w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku jest terapią bezpieczniejszą oraz lepiej tolerowaną względem chemioterapii. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów było zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka oraz nudności. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EMA, zdarzenia niepożądane, które były często zgłaszane w badaniu *ATTRACTION-3*, należą do takich, których można się spodziewać w związku z leczeniem niwolumabem. Stosowanie niwolumabu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Niemniej jednak, po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustępują w większość przypadków. Nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii niwolumabem. Produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę EMA odnośnie stosunku korzyści do ryzyka [46]. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia czy zgonu.

## 8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Opdivo® w porównaniu z irynotekaniem (IRI)
  - Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami: DTC i PCT) z irynotekaniem;
  - Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla NIVO vs IRI.
- Wyniki badania *head-to-head* *ATTRACTION-3* dla porównania NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT):
  - W dłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 36,04 miesiąca (mediana), przedstawione zostały w oparciu o materiały nieopublikowane oraz poster konferencyjny – dane otrzymane od Zleceniodawcy;
  - Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania *ATTRACTION-3* zdecydowaną większość, tj. 96% pacjentów zarówno w grupie NIVO oraz CHT stanowili Azjaci. Niemniej jednak specyfika choroby oraz stosowane leczenie ESCC, w populacji azjatyckiej i nieazjatyckiej potwierdzają możliwość uogólnienia wyników dla obu populacji [18, 19, 21, 29, 30, 31]. Analiza przeżycia pomiędzy populacją azjatycką i nieazjatycką z ESCC, uwzględniającą zbliżone pod względem charakterystyki populacje wykazała, że całkowity czas przeżycia był zbliżony w obu populacjach pacjentów [32]. W opinii Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (EMA) odnośnie terapii Opdivo® w leczeniu pacjentów z ESCC uwzględniono informacje, iż w odniesieniu do europejskiej praktyki klinicznej istniała niepewność co do korzyści związanej z leczeniem niwolumabem w zakresie OS w populacji pacjentów rasy białej / nieazjatyckiej. Jednak na podstawie dodatkowych danych (w tym wyników badania oceniającego stosowanie niwolumabu w leczeniu adjuwantowym ESCC) można oczekiwać, że ta grupa pacjentów również odnosi korzyści ze stosowania niwolumabu [23]. Ponadto, wyniki badania *ATTRACTION-3* potwierdziły, iż produkt leczniczy Opdivo® jest skuteczną opcją terapeutyczną w zakresie przeżycia pacjentów z ESCC we wszystkich spośród wielu analizowanych subpopulacji, niezależnie od wcześniej określonych cech demograficznych oraz klinicznych, w tym rasy. Zarówno wśród pacjentów rasy azjatyckiej oraz białej leczenie niwolumabem skutkowało redukcją ryzyka wystąpienia zgonu względem pacjentów stosujących chemioterapię taksanami. Ponadto, w opinii ekspertów klinicznych uzyskane w badaniu *ATTRACTION-3* wyniki można przełożyć na populację europejską.
  - Wyniki dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa w badaniu *ATTRACTION-3* przedstawiono w sposób opisowy oraz graficzny, uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych.
- Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

## 9. DYSKUSJA

### 9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (NIVO) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

Właściwymi komparatorami zdefiniowanymi w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego jest monoterapia taksanami (DTC i PCT) oraz irynotekan [3].

#### Wyniki wyszukiwania - NIVO vs monoterapia taksanami (DTC i PCT)

Zidentyfikowano **jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją *ATTRACTION-3***, bezpośrednio porównujące efekty leczenia niwolumabem w monoterapii względem monoterapii taksanami [docetaksel (DTC) i paklitaksel (PCT)], w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną – *ATTRACTION-3* [33, 34, 35, 36, 37].

#### Wyniki wyszukiwania NIVO vs irynotekan (IRI)

W procesie systematycznego wyszukiwania **nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head***, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (NIVO) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem, jakim jest irynotekan we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (IRI) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IRI, przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (NIVO vs IRI) przez wspólną grupę referencyjną (monoterapia taksanami).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dla IRI zidentyfikowano 4 badania kliniczne: *ESCORT* [19], *KEYNOTE-181* [20], *ESWN01* [21] oraz *Leary 2007* [22].



Zidentyfikowane po stronie komparatora (IRI) badania kliniczne nie są homogenne względem populacji wnioskowanej, ujętej w badaniu *ATTRACTION-3*. Ponadto, sposób przedstawienia wyników w zidentyfikowanych próbach klinicznych, dotyczący ramion zawierających irynotekan (tj. łącznie wraz z innymi opcjami terapeutycznymi), uniemożliwia wykonanie zestawienia danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla NIVO vs IRI w homogennej populacji pacjentów.

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano jednoramienne, retrospektywne badanie kliniczne typu RWD, tj. *Lee 2020* [38] oceniające efektywność praktyczną nivolumabu jako terapii drugiej lub kolejnej linii wśród pacjentów z ESCC.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIVO na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono jedno badanie kliniczne, tj. *ATTRACTION-1* oceniające efektywność kliniczną NIVO, które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu m.in. na brak grupy kontrolnej [49].

## 9.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Opcje terapeutyczne stanowiące właściwy komparator dla nivolumabu to **monoterapia taksanami**: docetaksel i paklitaksel oraz **irynotekan**. Niniejsze opcje terapeutyczne są:

- rekomendowane zarówno przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne [17, 18, 19, 20, 21];
- wskazywane przez ekspertów klinicznych jako właściwe komparatory dla nivolumabu we wnioskowanej populacji pacjentów [22].

Status refundacyjny terapii wybranych jako potencjalnych komparatorów dla nivolumabu, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [16] jest następujący:

- docetaksel nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w leczeniu raka przełyku;
- paklitaksel stosowany jest w niniejszym wskazaniu z pewnymi ograniczeniami;
- irynotekan jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10 C.15 czyli nowotwór złośliwy przełyku.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [14, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].



### 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną.

**Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego:**

W randomizowanym badaniu *ATTRACTION-3* włączonym do analizy głównej, populację chorych zakwalifikowanych do leczenia NIVO stanowili pacjenci z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym, opornością lub brakiem tolerancji na chemioterapię opartą o fluoropirymidyny i platynę, stanem sprawności wg. klasyfikacji WHO lub ECOG 0 lub 1, brakiem układowego leczenia kortykosteroidami (w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie) oraz brakiem objawowych przerzutów do mózgu.

**W związku z powyższym, populacja włączona do badania *ATTRACTION-3* pokrywa się z populacją wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z badania były przedstawione szczegółowo. W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [11].**

**Należy przyjąć, że populacja oceniana w badaniu klinicznym *ATTRACTION-3*, włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Opdivo® w analizowanym wskazaniu.**

96% pacjentów włączonych do badania *ATTRACTION-3* zarówno w grupie NIVO, jak również CHT stanowili azjaci. Zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (85% w grupie NIVO vs 89% w grupie CHT). U większości pacjentów obserwowano wystąpienie przerzutów do  $\geq 2$  organów (58% w grupie NIVO vs 56% w grupie CHT). W przypadku 76% pacjentów w grupie NIVO oraz 78% pacjentów w grupie kontrolnej przerzuty zlokalizowane były w węzłach chłonnych. U 88% pacjentów w grupie NIVO i 83% osób w grupie kontrolnej stadium zaawansowania choroby określiło jako IV, wg klasyfikacji TNM. 76% pacjentów w grupie NIVO i 70% w grupie CHT stanowili byli palacze.

Porównywane grypy pacjentów (NIVO vs CHT) były zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych i klinicznych.

Liczebność populacji badania *ATTRACTION-3* była duża i wynosiła 210 pacjentów w grupie NIVO oraz 209 osób w grupie chemioterapii.

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu *ATTRACTION-3*, niwolumab stosowano w dawce 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji. Długość każdego cyklu wynosiła 6 tygodni. Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Opdivo® [10]. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby w grupie NIVO lub CHT w oparciu o kryteria RECIST 1.1. na podstawie opinii badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Analizowane badanie kliniczne *ATTRACTION-3* charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 17,6 miesięcy oraz 36,04 miesiąca).

**Zdecydowanie można stwierdzić, że wyniki badania klinicznego włączonego do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja z badania *ATTRACTION-3* ma duże odniesienie do populacji generalnej.**

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

**W ramach analizy skuteczności klinicznej:**

- Przeżycie całkowite (OS);
- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);
- Czas trwania odpowiedzi (DOR);
- Trwająca odpowiedź na leczenie;
- Odsetek odpowiedzi na leczenie:
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Odpowiedź całkowita (CR);
- Odpowiedź częściowa (PR);
- Stabilizacja choroby;
- Progresja choroby (PD);
- Inne;
- Kontrola choroby
- Zastosowanie kolejnej terapii;
- Jakość życia (EQ-5D-3L);
- Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.

**W ramach oceny bezpieczeństwa:**

- Zgony;
- Utraty pacjentów z badania/leczenia;
- Działania niepożądane (ogółem, ciężkie);
- Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;
- Ekspozycja na badane leczenie.

Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z parametrami określonymi w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA. Mając na uwadze specyfikę choroby oraz zalecenia EMA i FDA, efektywność interwencji w chorobach nowotworowych w przypadku badań randomizowanych powinna być oceniana w oparciu o parametry takie jak całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. complete response), czas do progresji (TTP) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS).

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe zawierające, długości okresów leczenia/obserwacji oraz liczebności i charakterystyka badanych populacji można uznać, iż wyniki uzyskane na podstawie badania *ATTRACTION-3* włączonego do analizy mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla terapii niwolumabem (Opdivo®) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.

## 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Pod względem metodologicznym badanie *ATTRACTION-3* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

W badaniu zastosowano randomizację centralną, blokową, z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz stratyfikacją pacjentów ze względu na rejon geograficzny, liczbę organów z przerzutami oraz status PDL-1 co pozwala na zapewnienie równowagi czynników zakłócających.

Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niwolumabu nad monoterapią taksanami (DTC i PCT) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Opdivo® w rozpatrywanym wskazaniu w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej.

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu *ATTRACTION-3* była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku niniejszego badania oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Badania kliniczne *ATTRACTION-3* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA).

W badaniu zastosowano randomizację centralną, blokową, z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz stratyfikacją pacjentów ze względu na rejon geograficzny, liczbę organów z przerzutami oraz status PDL-1 co pozwala na zapewnienie równowagi czynników zakłócających. Na obniżenie wiarygodności badania wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.

Ponadto, w badaniach zastosowano scentralizowany system randomizacji, aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego z wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. W obu próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Ocena skuteczności dla głównego punktu końcowego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), czasu do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L, jak również częstości stosowania kolejnej terapii została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie: odpowiedzi na leczenie, TTR, DOR, kontroli choroby, trwającej odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia wg. EQ-5D-3L.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{NIVO}=209$  vs  $N_{GHT}=208$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy ekspozycja na badane leczenie (analiza ITT została zachowana).

**Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszej próby klinicznej.**



## 9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.



## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych- nivolumab

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – nivolumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	757
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	3747
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	757
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	9,875
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	9,875
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	561
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	51
8.	"ESCC"	6,642
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11,122
10.	"Esophageal Squamous Cell"	10,593
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	851
12.	esophageal cancer"	21,488
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	51,962
14.	"esophageal"	147,321
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	147,484
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,028,774
17.	(cancer) OR (cancers)	4,310,676
18.	(tumor) OR (tumors)	4,217,771
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,509,964
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4,891,585
21.	#15 AND #20	73,816
22.	#9 OR #21	73,965
23.	nivolumab	6,258
24.	"Nivolumab"[Mesh]"	3,004
25.	Opdivo	6,264
26.	"ONO-4538"	18
27.	"ONO 4538"	18
28.	"ONO4538"	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
29.	"MDX-1106"	5
30.	"MDX 1106"	5
31.	"MDX1106"	5
32.	"BMS-936558"	24
33.	"BMS 936558"	24
34.	"BMS936558"	19
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6,271
36.	#22 AND #35	76

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – niwolumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'oesophageal squamous cell carcinoma'	913
2.	'esophageal squamous cell carcinoma'/exp	14,958
3.	'oesophageal squamous cell-carcinoma'	913
4.	'esophageal squamous cell carcinoma'	17,874
5.	'esophageal squamous-cell carcinoma'	17,874
6.	'esophageal squamous cell cancer'	851
7.	'oesophageal squamous cell cancer'	63
8.	'escc'	8,948
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	18,859
10.	'esophageal squamous cell'	18,560
11.	'oesophageal squamous cell'	1,029
12.	'esophageal cancer'	32,764
13.	'esophageal neoplasms'/exp	92,907
14.	'esophageal'	160,390
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	190,711
16.	carcinoma OR carcinomas	1,278,251
17.	cancer OR cancers	4,514,722
18.	tumor OR tumors	3,363,054
19.	neoplasm OR neoplasms	1,094,023
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	6,176,923
21.	#15 AND #20	110,277

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#9 OR #21	110,466
23.	nivolumab	22,495
24.	'nivolumab'/exp	21,556
25.	Opdivo	751
26.	'ono-4538'	235
27.	'ono 4538'	235
28.	'ono-4538'	235
29.	'mdx-1106'	327
30.	'mdx 1106'	327
31.	'mdx1106'	6
32.	'bms-936558'	506
33.	'bms 936558'	506
34.	'bms936558'	1
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	22,527
36.	#22 AND #35	524

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne) – nivolumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	49
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	90
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	49
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	635
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	635
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	49
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	9
8.	"ESCC"	265
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	699
10.	"Esophageal Squamous Cell"	673
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	55
12.	esophageal cancer"	2227
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	1629
14.	"esophageal"	10218

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	10231
16.	(carcinomas) OR (carcinomas)	3158
17.	(cancer) OR (cancers)	187745
18.	(tumor) OR (tumors)	75729
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	81159
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	221172
21.	#15 AND #20	4490
22.	#9 OR #21	4555
23.	nivolumab	1879
24.	"Nivolumab"[Mesh]	459
25.	Opdivo	108
26.	"ONO-4538"	75
27.	"ONO 4538"	75
28.	"ONO4538"	4
29.	"MDX-1106"	25
30.	"MDX 1106"	25
31.	"MDX1106"	30
32.	"BMS-936558"	144
33.	"BMS 936558"	144
34.	"BMS936558"	43
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1888
36.	#22 AND #35	48

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.



## 10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla irinotekanu

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne) – irinotekan

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	757
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	3,747
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	757
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	9,875
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	9,875
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	561
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	51
8.	"ESCC"	6,642
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11,122
10.	"Esophageal Squamous Cell"	10,593
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	851
12.	esophageal cancer"	21,488
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	51,962
14.	"esophageal"	147,321
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	147,484
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,028,774
17.	(cancer) OR (cancers)	4,310,676
18.	(tumor) OR (tumors)	4,217,771
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,509,964
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	4,891,585
21.	#15 AND #20	73,816
22.	#9 OR #21	73,965
23.	irinotecan	11,457
24.	"Irinotecan"[Mesh]	7,214
25.	"Camptothecin-11"	28
26.	"Camptothecin 11"	28
27.	"SN 38 11"	1
28.	"SN 38-11"	1
29.	"SN 3811"	0
30.	"SN 38"	1,568

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
31.	"SN-38"	1,568
32.	"NK012 Compound"	0
33.	"CPT-11"	2,621
34.	"CPT11"	2,557
35.	"CPT 11"	2,621
36.	"Camptosar"	180
37.	"7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin"	331
38.	"7 Ethyl 10 hydroxycamptothecin"	331
39.	"Irinotecan Hydrochloride"	283
40.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	12,124
41.	#22 AND #40	277
42.	#41 and limit_randomized controlled trial	18

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne) – irynotekan

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'oesophageal squamous cell carcinoma'	913
2.	'esophageal squamous cell carcinoma'/exp	14,958
3.	'oesophageal squamous cell-carcinoma'	913
4.	'esophageal squamous cell carcinoma'	17,874
5.	'esophageal squamous-cell carcinoma'	17,874
6.	'esophageal squamous cell cancer'	851
7.	'oesophageal squamous cell cancer'	63
8.	'escc'	8,948
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	18,859
10.	'esophageal squamous cell'	18,560
11.	'oesophageal squamous cell'	1,029
12.	'esophageal cancer'	32,764
13.	'esophageal neoplasms'/exp	92,907
14.	'esophageal'	160,390
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	190,711
16.	carcinoma OR carcinomas	1,278,251
17.	cancer OR cancers	4,514,722

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	tumor OR tumors	3,363,054
19.	neoplasm OR neoplasms	1,094,023
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	6,176,923
21.	#15 AND #20	110,277
22.	#9 OR #21	110,466
23.	irinotecan	40,894
24.	'irinotecan'/exp	39,388
25.	'camptothecin-11'	46
26.	'camptothecin 11'	46
27.	'sn 38 11'	0
28.	'sn 38 -11'	0
29.	'sn 3811'	0
30.	'sn 38'	3,677
31.	'sn -38'	3,677
32.	'nk012 compound'	0
33.	'cpt-11'	5,720
34.	'cpt11'	150
35.	'cpt-11'	5,720
36.	'camptosar'	964
37.	'7-ethyl-10-hydroxycamptothecin'	2,072
38.	'7 ethyl 10 hydroxycamptothecin'	2,072
39.	'irinotecan hydrochloride'	338
40.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	42,350
35.	#22 AND #40	1,637
36.	#35 AND 'randomized controlled trial'/de	89

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne) – irynotekan

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	49
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	90
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	49
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	635
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	635
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	49
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	9
8.	"ESCC"	265
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	699
10.	"Esophageal Squamous Cell"	673
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	55
12.	esophageal cancer"	2227
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	1629
14.	"esophageal"	10218
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	10231
16.	(carcinomas) OR (carcinomas)	3158
17.	(cancer) OR (cancers)	187745
18.	(tumor) OR (tumors)	75729
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	81159
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	221172
21.	#15 AND #20	4490
22.	#9 OR #21	4555
23.	irinotecan	3341
24.	"Irinotecan"[Mesh]	889
25.	"Camptothecin-11"	2
26.	"Camptothecin 11"	2
27.	"SN 38 11"	1
28.	"SN 38-11"	1
29.	"SN 3811"	0
30.	"SN 38"	85
31.	"SN-38"	85

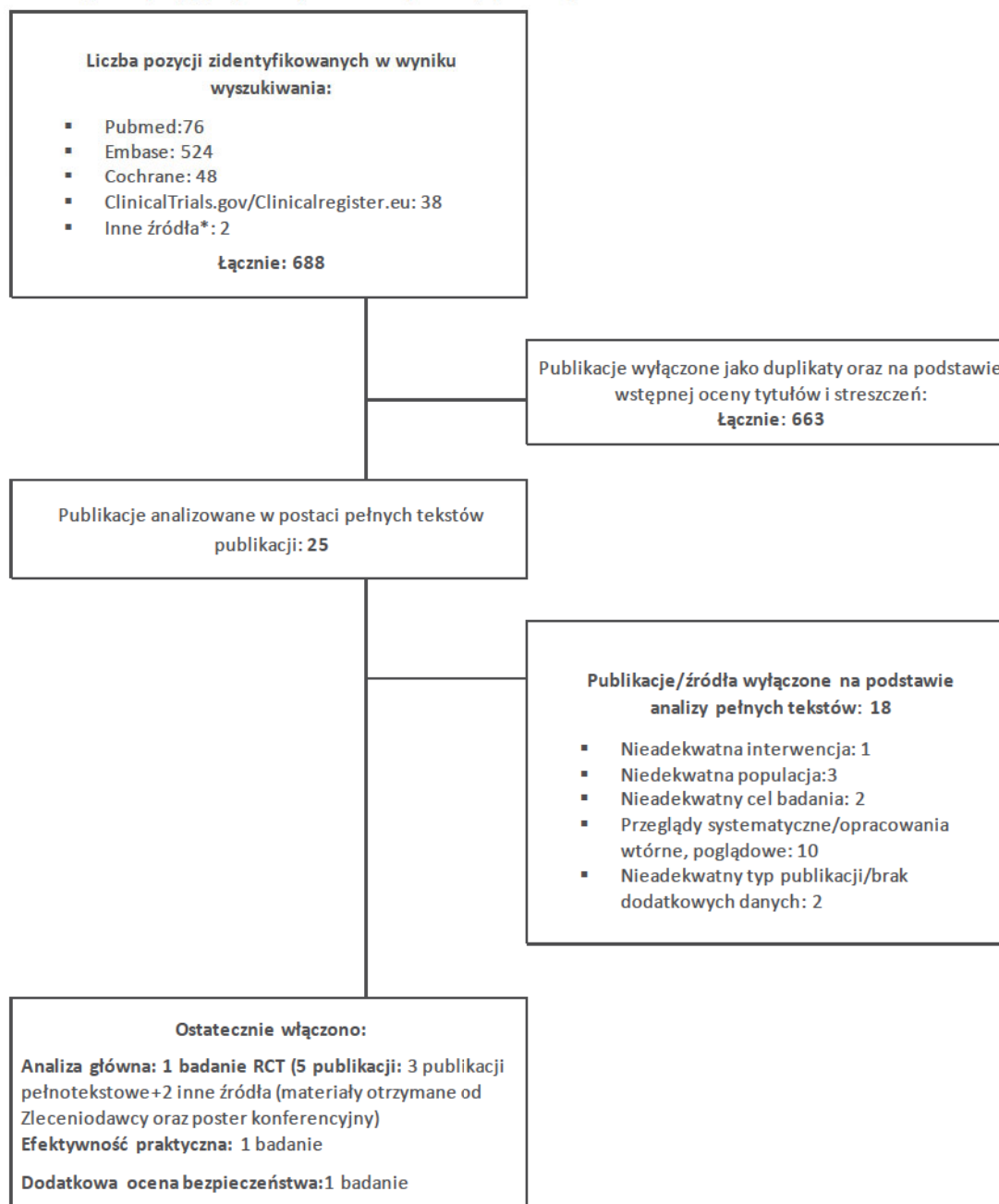


Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
32.	"NK012 Compound"	0
33.	"CPT-11"	437
34.	"CPT11"	33
35.	"CPT 11"	437
36.	"Camptosar"	31
37.	"7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin"	10
38.	"7 Ethyl 10 hydroxycamptothecin"	10
39.	"Irinotecan Hydrochloride"	105
40.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	3532

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2021 r.

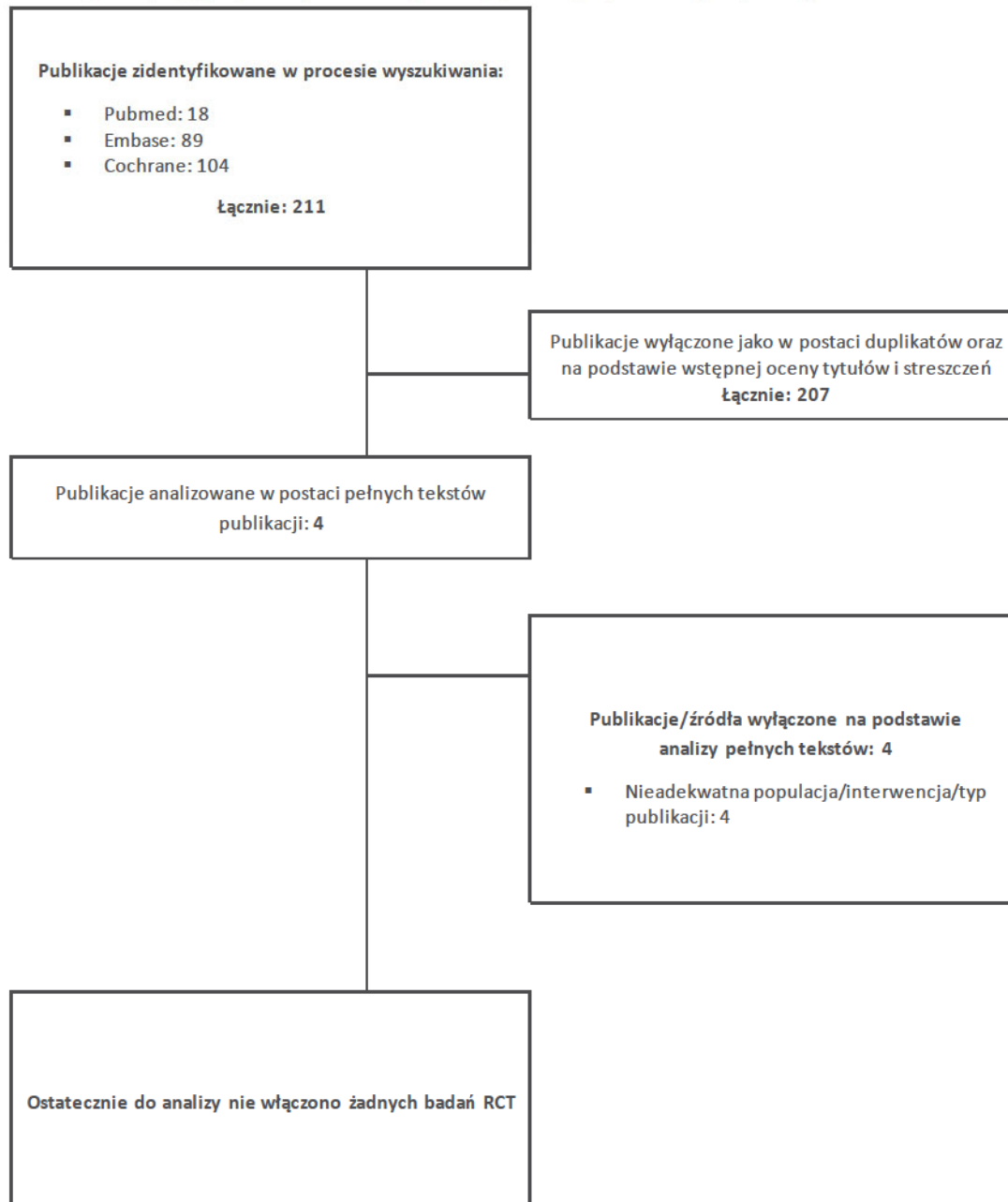
### 10.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 17. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): NIVO vs CHT



\* innych źródeł danych tj. poster konferencyjny oraz dane udostępnione przez Zamawiającego

Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Irynotekan (komparator)



## 10.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

### 10.4.1. Badanie główne

Tabela 33. Charakterystyka badania *ATTRACTION-3*

Badanie	<i>ATTRACTION-3</i>	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A	
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 90 ośrodków (Dania, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea południowa, Tajwan, Wielka Brytania oraz Stany Zjednoczone.	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte ( <i>open-label</i> )
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: NIVO (N=210) vs CHT (N=209). Randomizacja centralna, blokowa, z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz stratyfikacją pacjentów ze względu na rejon geograficzny, liczbę organów z przerzutami oraz status PDL-1– zapewnienie równowagi czynników zakłócających
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> .
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia NIVO w porównaniu do CHT pod względem przeżycia całkowitego (OS).
	Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 331 zdarzeń, tj. zgonów, celem potwierdzenia hipotezy <i>superiority</i> z 90% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 5%. Oszacowano, że do badania należy włączyć 390 chorych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><b>I-rzędowe:</b> przeżycie całkowite (OS)</p> <p><b>II-rzędowe:</b> Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR),</li> <li>▪ Trwająca odpowiedź na leczenie,</li> <li>▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie (Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>○ Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>○ Stabilizacja choroby;</li> <li>○ Progresja choroby (PD);</li> <li>○ Inne;</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrola choroby</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L.</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>▪ Działania niepożądane (ogółem, ciężkie);</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Ekspozycja na badane leczenie.</li> </ul>	



Analiza ITT	<p>Ocena skuteczności dla głównego punktu końcowego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), czasu do pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L, jak również częstości stosowania kolejnej terapii została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. <i>Intention to treat</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie: odpowiedzi na leczenie, TTR, DOR, kontroli choroby, trwającej odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia wg. EQ-5D-3L.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>), a zatem analiza ITT nie została zachowana (N<sub>NIVO</sub>=209 vs N<sub>CHT</sub>=208). Wyjątek stanowił punkt końcowy ekspozycja na badane leczenie (analiza ITT została zachowana).</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Utrata pacjentów z badania ogółem w grupie NIVO wynosiła 92,34% vs 98,56% w grupie CHT.</p>
Źródła finansowania	<p>ONO Pharmaceutical and Bristol-Myers Squibb</p>
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje: [33, 35, 36, 34]</li> <li>• Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: <i>data on file</i> [34];</li> <li>• Poster konferencyjny: [37]</li> </ul>
Identyfikatory badania	<p>NCT 025 69242</p>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem przełyku, którego główna zmiana (obecna lub po uprzedniej resekcji) była umiejscowiona w odcinku szyjnym lub piersiowym przełyku (w tym w połączeniu przełykowo-żołądkowym) i została potwierdzona patologicznie, jako rak płaskonabłonkowy lub gruczołowo-płaskonabłonkowy;</li> <li>• Oporność lub z brak tolerancji na chemioterapię opartą o fluoropirymidyny i pochodne platyny, stosowane w ramach pierwszej linii leczenia ESCC;</li> <li>• Definicja choroby odpornej na leczenie obejmowała postępującą chorobę lub nawrót podczas poprzedniej chemioterapii (w tym chemioradioterapii) lub w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce; w ciągu 24 tygodni po ostatniej dawce, jeśli wystąpiła pełna odpowiedź podczas poprzedniej chemioterapii, co zostało potwierdzone przez dwie lub więcej kolejnych ocen zgodnie z definicją protokołu; lub w ciągu 24 tygodni od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego lub uzupełniającego związane z radykalną resekcją (R0).</li> <li>• Pacjenci w wieku <math>\geq 20</math> lat;</li> <li>• Pacjenci nie kwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego;</li> <li>• Oczekiwana długość życia wynosząca <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• Stan sprawności ECOG 0 – 1;</li> <li>• Potwierdzenie co najmniej jednej mierzalnej lub niemierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.;</li> <li>• Prawidłowe funkcjonowanie narządów;</li> <li>• Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: hematologiczne (krwinki, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina), biochemiczne (aminotransferazy wątrobowe, bilirubina, kreatynina lub klirens kreatyniny);</li> <li>• Możliwość pozyskania lub dostępu do analizowanej uprzednio próbki guza w celu określenia statusu PDL-1.</li> <li>• Oporność na taksany;</li> <li>• Pacjenci otrzymujący uprzednio terapię anty-PD-1 lub systemowe leczenie przeciwnowotworowe regulujące poziom limfocytów T lub kortykosteroidy ogólnoustrojowo lub leki immunosupresyjne, leki przeciwnowotworowe lub radioterapię w ciągu 28 dni przed randomizacją;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym – konieczność stosowania antykoncepcji od rozpoczęcia leczenia do co najmniej 320 dni po jego zakończeniu</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze znacznym niedożywieniem;</li> </ul>	

- Naciekanie guza na przylegające do niego narządy przełyku;
- Mnogie pierwotne nowotwory;
- Śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc;
- Współistniejąca choroba autoimmunologiczna lub potwierdzone w historii lub nawracające choroby autoimmunologiczne;
- Objawowe przerzuty do mózgu lub opon mózgowych;
- Neuropatia obwodowa 2 stopnia;
- Pacjenci z działaniami niepożądanymi będącymi skutkiem wcześniejszego leczenia;
- Obecna lub stwierdzona w historii choroby nadwrażliwość na anty-PD-L1
- Zapalenie uchyłków jelita lub objawowa choroba wrzodowa układu pokarmowego
- Pacjenci z obecnością płynu w osierdziu, wysiękiem do opłucnej lub wodobrzuszem wymagającym leczenia;
- Pacjenci z niekontrolowanym bólem;
- Pacjenci, u których wystąpił przemijający niedokrwienny udar mózgu lub choroba zatorowo-zakrzepowa tętnicy płucnej lub żył głębokich w ciągu 180 dni przed randomizacją;
- Pacjenci z potwierdzonymi w historii choroby niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego;
- Zastosowanie leczenia antykoagulacyjnego, z wyjątkiem niskich dawek aspiryny;
- Niekontrolowana cukrzyca, infekcje systemowe wymagające leczenia, neuropatia obwodowa  $\geq 2$  stopnia,
- Systemowe leczenie kortykosteroidami lub immunosupresantami lub przeciwnowotworowe w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- Zabiegi operacyjne w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- Radioterapia w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu HIV, HBS, HCV
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Brak potwierdzonej oporności na stosowane uprzednio taksany;
- Przeciwwskazanie do stosowania docetakselu i paklitakselu
- Stosowanie uprzednio terapii anty PD-L1 czy CTLA-4

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna			
Cecha populacji/parametr		NIVO	CHT
Liczebność populacji, N		210	209
Wiek	Mediana (IQR); lata	64 (57 - 69)	67 (57 - 72)
	<65 r.ż.; n (%)	112 (53)	85 (41)
	$\geq 65$ r.ż.; n (%)	98 (47)	124 (59)
Płeć, n (%)	Kobiety	31 (15)	24 (11)
	Mężczyźni	179 (85)	185 (89)
Rasa, n (%)	Azjatycka	201 (96)	200 (96)
	Biała	9 (4)	9 (4)
ECOG, n (%)	0	101 (48)	107 (51)
	1	109 (52)	102 (49)
Nawrót choroby, n (%)	tak	107 (51)	120 (57)

	Nie	103 (49)	89 (43)
Stopień zaawansowania choroby wgTNM, n (%)	II-III	8 (7)	13 (11)
	IV	94 (88)	100 (83)
	Nieznany	5 (5)	7 (6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Chirurgia	111 (53)	94 (45)
	Radioterapia	153 (73)	142 (68)
	Leczenie systemowe	210 (100)	208 (100)
Liczba organów z przerzutami; n (%)	≤1	89 (42)	91 (44)
	≥2	121 (58)	118 (56)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Węzły chłonne	159 (76)	163 (78)
	Wątroba	57 (27)	54 (26)
	Płuca	98 (47)	92 (44)
	Kości	23 (11)	25 (12)
Ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	109 (52)	107 (51)
	≥1%	101 (48)	102 (49)
	<5 %	136 (65)	137 (66)
	≥5%	74 (35)	72 (34)
	<10	146 (70)	152 (73)
	≥10%	64 (30)	57 (27)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	30 (14)	32 (15)
	W przeszłości	159 (76)	147 (70)
	Obecnie	21 (10)	30 (14)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie	<p>Niwolumab (NIVO): 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minutowej infuzji Mediana leczenia: 2,6 miesiąca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Docetaksel (DTC) podawany dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub;</li> <li>▪ Paklitaksel (PCT) dożylnie raz w tygodniu przez 6 tygodni w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> z następującą tygodniową przerwą pomiędzy cyklami leczenia.</li> </ul> <p style="text-align: right;">Mediana leczenia: 2,6 miesiąca</p>		
Okres obserwacji	Mediana wynosząca 17,6 i 36,04 miesiąca.		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę. Wyniki dotyczące PFS zostały ocenione przez badacza (ang. <i>Investigator Assessed</i> ).	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR; ang. <i>best overall response</i> ), uwzględniająca wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.  Oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. dokonywał badacz (ang. <i>Investigator-Assessed</i> ).	n (%) OR (95% CI)
Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);</li> <li>▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);</li> <li>▪ Stabilizację choroby (SD);</li> <li>▪ Progresję choroby (PD);</li> <li>▪ Nieokreślona/nie oceniona odpowiedź na leczenie</li> </ul> Oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. dokonywał badacz (ang. <i>Investigator-Assessed</i> ).	n (%) OR (95% CI)
Zastosowanie kolejnej terapii	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię.	OR (95% CI)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Czas od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia po raz pierwszy, potwierdzonej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.  Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem zakresu IQR.	Mediana (IQR)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Mediana odpowiedzi na leczenie wyrażona w miesiącach wraz z podaniem zakresu IQR.	Mediana (IQR)
Kontrola choroby	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił niniejszy punkt końcowy zdefiniowany jako wystąpienie całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie lub jako stabilizacja choroby	OR (95% CI)
Trwająca odpowiedź na leczenie	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie	OR (95% CI)
Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L	W badaniu <i>ATTRACTION-3</i> jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)



	<p>EQ-5D-3L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia.</p> <p>Każda domena ma 3 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), i „ekstremalne problemy” (poziom 3).</p> <p>Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: wyjściowo, następnie co 6 tygodni do zakończenia terapii oraz co 12 tygodni podczas okresu obserwacji (follow up).</p>	
<b>Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L</b>	<p>Pogorszenie jakości życia wg EQ-5D-3L zdefiniowano jako <math>\geq 7</math> punktową zmianę wskaźnika VAS i <math>\geq 0,08</math> zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej.</p> <p>Oceniono również prawdopodobieństwo pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L z uwzględnieniem skali wizualno-analogowej (VAS) oraz wskaźnika użyteczności (UI).</p>	<p>Mediana (95% CI) HR (95% CI)</p>
<b>Ekspozycja na badane leczenie</b>	<p>Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku oraz względna intensywność dawki</p>	<p>Mediana (95% CI) % (zakres IQR)</p>
<b>Zgony</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli ogółem, zmarli w związku zastosowanym leczeniem, jak również zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w zależności od stopnia nasilenia).</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów utraconych ogółem, jak również z powodu progresji choroby, pogorszenia się stanu klinicznego pacjentów (nasilenia objawów choroby), jak również zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych występujących u <math>\geq 10\%</math> pacjentów wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia działania niepożądanego.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) wersja 4.0. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TRAE (ang. <i>Treatment Related Adverse Event</i>) –zdarzenia niepożądane w związku z zastosowanym leczeniem czyli działania niepożądane.</p> <p>Ocenę działań niepożądanych w zakresie porównywanych terapii przeprowadzono podczas całego okresu leczenia oraz w ciągu 28 dni od otrzymania ostatniej dawki leku.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>

Ciężkie działania niepożądane monitorowano podczas leczenia oraz w ciągu 100 dni od otrzymania ostatniej dawki leku.

#### 10.4.2. Badania dodatkowe (efektywność praktyczna)

Tabela 34. Charakterystyka badania Lee 2020

Badanie	Lee 2020	
Ocena wg skali NICE	4/8	
Liczba ośrodków	Brak danych	
Metodyka	Typ badania	Badanie retrospektywne, bezgrupy kontrolnej (RWD)
	Randomizacji	Nie dotyczy
	Zasłepienie	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Nie określono	
Utrata pacjentów z badania	Spośród 58 pacjentów utracono 47 pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 39 pacjentów (83% z powodu progresji choroby)</li> <li>➤ 4 pacjentów (8,5%) z powodu pogorszenia objawów choroby</li> <li>➤ 1 (2,1%) przetransportowanie do innego szpitala</li> <li>➤ 3 (6,4%) – utrata z okresu obserwacji</li> </ul>	
Źródła finansowania	National R & D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Korea	
Publikacje do badania/inne źródła	Lee 2020	
Identyfikatory badania	brak	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z potwierdzonym płaskonabłonkowym rakiem przełyku</li> <li>• Zastosowanie co najmniej jednego cyklu terapii niwolumabem, jako leczenia stosowanego w <math>\geq 2</math> lub kolejnej linii leczenia</li> </ul>		
<b>Kryteria wyłączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
Cecha populacji/parametr	<b>Niwolumab</b>	
	<b>3 mg/kg co 2 tygodnie</b>	
Liczebność populacji, N	58	
Wiek w latach, mediana (zakres)	65 (39; 85)	
Liczba kobiet (%)	4 (6,9)	
Liczba mężczyzn (%)	54 (93,1)	
Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (%)	50 (100)	
1	53 (91,4)	

Stan sprawności wg ECOG, n (%)	≥2	5 (8,6)
Spożywanie alkoholu, n (%)	tak	48 (82,8)
	nigdy	10 (17,2)
Palenie tytoniu, n (%)	tak	52 (89,7)
	Nigdy	6 (10,3)
Stosowane uprzednio leczenie, n (%)	chirurgia	26 (44,8)
	radiochemioterapia	18 (31,0)
Liczba stosowanych uprzednio schematów chemioterapii, n (%)	1	29 (50,0)
	2	22 (37,9)
	≥3	7 (12,1)
Ekspresja PD-L1, TPS [N=51], n (%)	≥1%	16 (31,4)
	≥10%	9 (17,6)
	≥20%	7 (13,7)
CPS	≥1	29 (56,9)
	≥10	14 (27,5)
	≥20	9 (17,6)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie	Niwolumab w dawce 3mg/kg masy ciała, co 2 tygodnie	
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu	
Okres obserwacji	Brak danych	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
<b>Bezpieczeństwo*</b>	Oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z zastosowanym leczeniem oraz utratę pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	n (%)

TPS-tumor proportion score; CPS- combined positive score; \*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa;

### 10.4.3. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Tabela 35. Charakterystyka badania *ATTRACTION-1* (Kudo 2017)

Badanie	ATTRACTION-1	
Ocena wg skali NICE	7/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 8 ośrodków w Japonii	
Metodyka	Typ badania	Badanie II fazy, bez grupy kontrolnej w schemacie otwartym ( <i>open-label</i> )
	Randomizacji	Brak
	Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i> )
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Niezachowana, wyniki przedstawiono dla populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę niwolumabu.	
Utrata pacjentów z badania	Spośród 64 pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 7 pacjentów (11%) zostało utraconych z badania z powodu wystąpienia 9 zdarzeń niepożądanych</li> <li>➤ 6 pacjentów (9%) zmarło z powodu progresji choroby</li> </ul>	
Źródła finansowania	<i>Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb.</i>	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Kudo 2017</i>	
Identyfikatory badania	ONO-4538-07/JapicCTI-No.142422	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 20</math> lat z histologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, gruczołowym rakiem komórkowym lub gruczołowym rakiem przełyku (pierwotny nieoperacyjny lub operacyjny) zlokalizowany w części piersiowej lub brzusznej przełyku, przerzutowy lub oporny na stosowane uprzednio pochodne fluoropirymidyny, platyny lub chemioterapię taksanami</li> <li>• do badania zakwalifikowano pacjentów z <math>\geq</math> jedną mierzalną zmianą</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0-1</li> <li>• oczekiwana długość życia wynosząca 90 dni</li> <li>• prawidłowa funkcja narządów (prawidłowy poziom erytrocytów, neutrofilii, płytek krwi oraz hemoglobiny, jak również prawidłowa funkcja wątroby oraz nerek)</li> <li>• zastosowanie antykoncepcji od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do <math>\geq 320</math> dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku</li> </ul>		
<b>Kryteria wyłączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne niedożywienie</li> <li>• naciekaniami guza na narządy sąsiadujące (aorta, układ oddechowy)</li> <li>• wiele nowotworów pierwotnych</li> <li>• obecność negatywnych skutków wcześniejszej terapii/chirurgii, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowanego leczenia</li> <li>• nadwrażliwość na produkty lecznicze zawierające przeciwciała, potwierdzone w historii choroby</li> <li>• potwierdzona lub obecna przewlekła lub nawracająca choroba autoimmunologiczna</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc</li> <li>• zwłóknienie płuc</li> <li>• zapalenie uchyłków jelita grubego lub objawy ze strony układu pokarmowego</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li> </ul>		



Badanie		ATTRACTION-1
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z współtowarzyszącą terapią immunosupresantami i kortykosteroidy (z wyjątkiem miejscowego zastosowania), innymi terapiami przeciwnowotworowymi, zabiegami operacyjnymi z powodu nowotworu, połączeniem chemioterapii z radioterapią czy bifosforanami.</li> </ul>		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Niwolumab 3mg/kg co 2 tygodnie podczas 6-tygodniowego cyklu
Liczebność populacji, N		65
Wiek w latach, mediana (zakres)		62 (49; 80)
Liczba kobiet (%)		54 (83)
Liczba mężczyzn (%)		11 (17)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	Płaskonabłonkowy	65 (100)
	Inny	0 (0)
Spożywanie alkoholu, n (%)	Nigdy	4 (6)
	Uprzednio	34 (52)
	Obecnie	27 (42)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	5 (8)
	W przeszłości	57 (88)
	Obecnie	3 (5)
Stosowane uprzednio leczenie, n (%)	Chirurgia	44 (68)
	Radioterapia	44 (68)
	Farmakoterapia	65 (100)
Liczba stosowanych uprzednio schematów leczenia, n (%)	≤2	21 (32)
	3	24 (37)
	≥4	20 (37)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Niwolumab w dawce 3mg/kg masy ciała, podawany podczas 60-minutowej infuzji, co 2 tygodnie podczas 6-tygodniowego cyklu leczenia	
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofnia zgody na udział w badaniu lub decyzji badacza. Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia: 3 (zakres: 1-10).	
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> : 10,8 mies. (IQR:4,9-14,3)	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie całkowite (OS)	Zdefiniowano jako zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia niwolumabem do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Mediana obserwacji dla przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13,8 miesiąca.	Mediana/HR (95% CI)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii niwolumabem do potwierdzonej (udokumentowanej) progresji choroby lub zgonu.	Mediana
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie	n (%)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Czas do wystąpienia punktu końcowego	Mediana (zakres)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas do wystąpienia punktu końcowego	Mediana (zakres)
Bezpieczeństwo	<p>Oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem, jak również związanych z zastosowanym leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i>) wraz z określeniem stopnia nasilenia wg <i>Japan Clinical Oncology Group translation of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)</i>.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia prowadzące do śmierci, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu, lub zdarzenie niepożądane które spowodowało trwałą lub poważną niesprawność lub inne poważne zdarzenie niepożądane z medycznego punktu widzenia.</p> <p>Jeśli związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zastosowaniem leku a wystąpieniem zdarzenia niepożądanego nie mógł być wykluczony, niniejsze zdarzenie kwalifikowano jako zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.</p> <p>Dodatkowo, oceniono następujące punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zgony związane z zastosowanym leczeniem oraz odstępstwa od zdefiniowanego dawkowania NIVO z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. <i>interrupted due to adverse events</i>)</p>	n (%)

## 10.5. Analiza skuteczności klinicznej w subpopulacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej terapii NIVO, takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS), w oparciu o zidentyfikowane w ramach wyszukiwania publikacje, uwzględniające dane dla subpopulacji pacjentów badania *ATTRACTION-3*, tj. badanie *Kato 2019* [33], jak również *Takahashi 2020* [36] przeprowadzone w japońskiej subpopulacji pacjentów.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dotyczące głównego punktu końcowego przedstawiono w publikacji głównej do badania *ATTRACTION-3*, tj. *Kato 2019* [33].

Wykres 19. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [33]

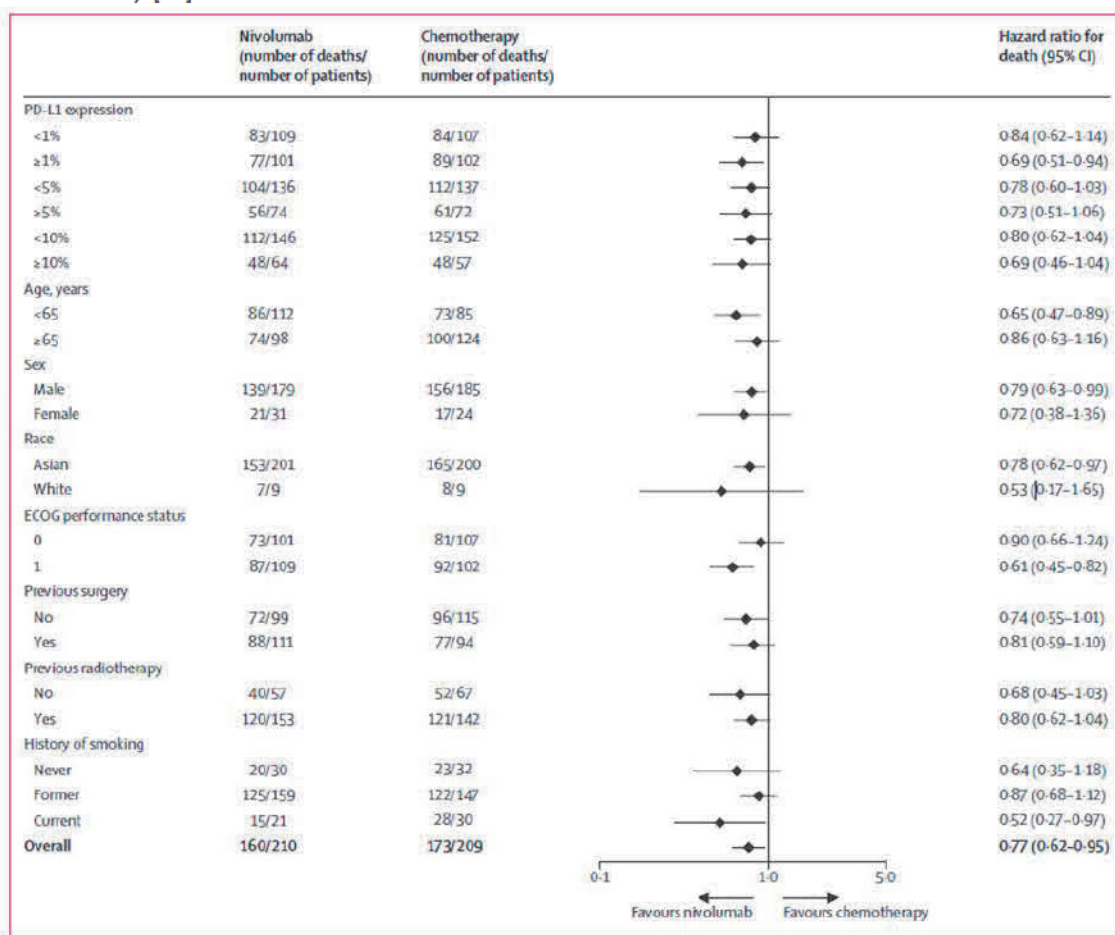


Figure 3: Subgroup analysis of overall survival

Hazard ratios and the corresponding 95% CIs for nivolumab relative to chemotherapy were calculated using the unstratified Cox proportional hazards model. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

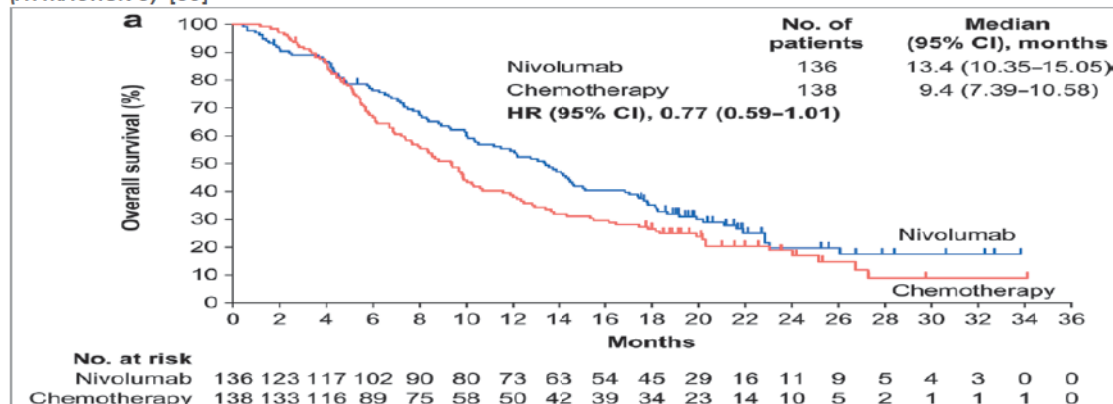
Wyniki dla wszystkich analizowanych powyżej subpopulacji wskazują na pozytywny efekt leczenia niwolumabem względem monoterapii taksanami w populacji pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Uzyskane wyniki w zakresie hazardu względnego są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania; hazard względny w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów zawiera się w zakresie od 0,52 do 0,90.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano publikację *Takahashi 2020* [36], przedstawiającą wyniki badania *ATTRACTION-3* dla japońskiej subpopulacji pacjentów.

W ramach analizowanej subpopulacji pacjentów, leczenie niwolumabem stosowano u 136 pacjentów, natomiast chemioterapię taksanami u 138 pacjentów.

Wyniki dotyczące kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej takich jak OS oraz PFS przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS) w japońskiej subpopulacji: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [36]

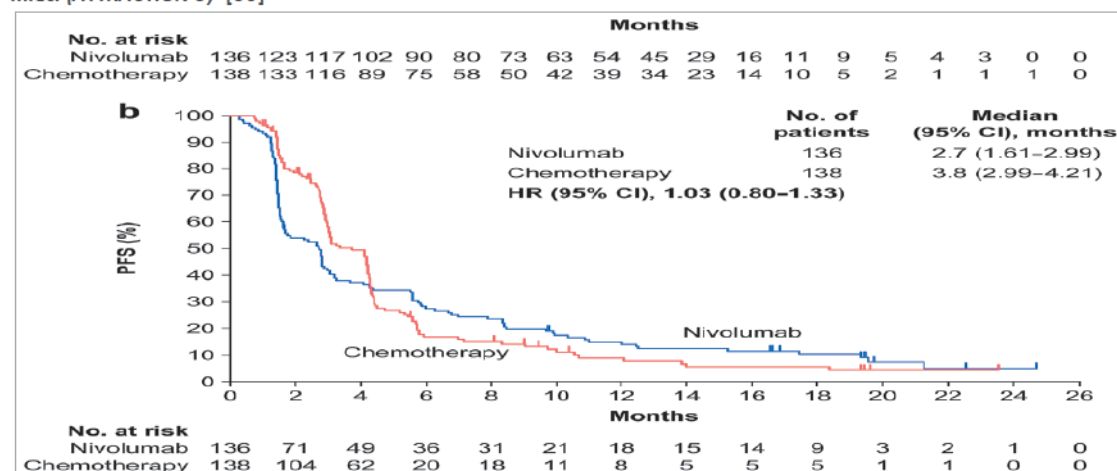


Wśród japońskiej subpopulacji pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano dłuższą względem osób stosujących chemioterapię taksanami medianę przeżycia całkowitego (13,4 miesiąca w grupie NIVO vs 9,4 miesiąca w grupie CHT). Zastosowanie leczenia NIVO wydłuża względem CHT taksanami medianę przeżycia całkowitego o 4 miesiące.

Obliczony przez autorów badania *ATTRACTION-3* hazard względny wynosi 0,77 (95% CI:0,59; 1,01), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia zgonu jest o 33% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych NIVO, analogicznie jak w przypadku populacji ogólnej, jednak nieznacznie przekracza próg istotności statystycznej.

Dane dla przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono poniżej.

Wykres 21. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w japońskiej subpopulacji: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (*ATTRACTION-3*) [36]





Wśród japońskiej subpopulacji pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano krótszą względem osób stosujących chemioterapię taksanami medianę przeżycia bez progresji (2,7 miesiąca w grupie NIVO vs 3,8 miesiąca w grupie CHT). Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs CHT) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę; HR = 1,03 (95% CI:0,80; 1,33). Uzyskany wynik jest spójny z hazardem względnym dotyczącym PFS w ogólnej populacji pacjentów.

**Analiza dla wszystkich subpopulacji w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje, iż NIVO jest skuteczniejszą względem chemioterapii opcją terapeutyczną wśród pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Wartość PFS w japońskiej subpopulacji pacjentów nie wykazuje istotności statystycznej. Uzyskane wyniki w zakresie hazardu względnego dla OS i PFS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania *ATTRACTION-3*.**

## 10.6. Ocena możliwości zestawienia danych NIVO vs IRI

Tabela 36. Ocena heterogeniczności badań NIVO vs IRI

Badania (publikacje)	Metodyka	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Interwencje	Ocena heterogeniczności
<b>Terapia NIVO</b>					
<i>ATTRACTION-3 Kato 2019 [33]</i>	RCT	17,6 mies. 36,04 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=419 (210 w grupie NIVO vs 209 w grupie CHT)</li> <li>Zaawansowany, nieoperacyjny, nawracający lub przerzutowy ESCC</li> <li>II linia leczenia</li> <li>Stosowanie uprzednio pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropiramidyną (jako pierwsza linia leczenia)</li> </ul>	NIVO vs CHT	Włączono
<b>Terapia IRI</b>					
<i>ESCORT Huang 2020 [19]</i>	RCT	8,3 mies. w grupie KAM i 6,2 mies. w grupie CHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=457 (229 w grupie kamrelizumabu [KAM] vs 229 w grupie CHT)</li> <li>II linia leczenia zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego ESCC</li> <li>Progresja lub nietolerancja wcześniejszego leczenia mogącego zawierać pochodne platyny, paklitaksel lub fluorouracyl</li> <li>Chemioradioterapię przerzutu lub nawrotu po operacji uznawano za pierwszą linię leczenia</li> <li>Niepowodzenie definitywnej radiochemioterapii lub terapii neoadjuwantowej jako pierwszej linii leczenia -jeśli progresja choroby wystąpiła podczas leczenia lub w ciągu 6 mies. po jej zakończeniu</li> <li>U 93-96% pacjentów w ramach pierwszej linii leczenia zastosowano pochodne platyny</li> </ul>	KAM vs CHT (irynotekan i docetaksel łącznie)	<p>Wylącono</p> <p>Brak odrębnych wyników dla ramienia IRI, heterogeniczność okresów obserwacji, brak wystarczających danych pozwalających wnioskować o homogeniczności populacji (nie odnaleziono danych odnośnie stosowania pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropiramidyną w ramach pierwszej linii leczenia)</p>
<i>KEYNOTE-181 Kojima 2020 [20]</i>	RCT	~ do 2 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>N=628 (314 w grupie PEM i 314 w grupie CHT)</li> <li>Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, nieoperacyjny płaskonabłonkowy lub gruczolowy rak przełyku</li> <li>U 96,5%-98,7% pacjentów stosowano uprzednio jedną linię leczenia, u 1,3-2,9% stosowano uprzednio ≥ 2 linie leczenia</li> </ul>	PEM vs CHT (PCT, DTC lub IRI) - wyniki przedstawiono łącznie dla ramienia CHT	Wylącono Heterogeniczność populacji, brak odrębnych wyników dla ramienia IRI

Badania (publikacje)	Metodyka	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Interwencje	Ocena heterogeniczności
<i>ESMN 01 Huang 2019 [21]</i>	RCT	29,2 mies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=123 (61 w grupie IRI+S1 i 62 w grupie S1)</li> <li>• Przerzutowy lub nawracający ESCC, progresujący po chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub taksanach</li> <li>• Pacjenci, u których zastosowano uprzednio <math>\geq 1</math> linię leczenia</li> </ul>	IRI+S1 vs S1	<p>Wyłączono</p> <p>Heterogeniczność populacji, brak wyników dla ramienia IRI stosowanego w monoterapii</p>
<i>Leary 2007 [22]</i>	Badanie jednoramienne, II fazy	18 mies. dla OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=29</li> <li>• Leczeniu nieoperacyjnego raka gruczołowego lub płaskonabłonkowego przełyku, połączenia przetykowo-żołądkowego lub żołądka</li> <li>• U 93% pacjentów występował rak gruczołowy</li> <li>• Stosowanie uprzednio <math>\geq 1</math> linii leczenia (u 31% pacjentów stosowano uprzednio 2 linie leczenia)</li> <li>• Progresa w trakcie lub w ciągu 3 miesięcy od zakończenia stosowanej uprzednio chemioterapii</li> </ul>	IRI+CAP (wyniki przedstawiono łącznie)	<p>Wyłączono</p> <p>Heterogeniczność metodologiczna, Heterogeniczność populacji, brak odrębnych wyników dla ramienia IRI</p>

NIVO – nivolumab, GHT – chemioterapia; KAM - kamrelizumab; PEM – pembrolizumab; DTC- docetaksel; IRI- Irinotekan; CAP – kapecytabina; OS- przeżycie całkowite

## 10.7. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### 10.7.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *ATTRACTION-3* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>ATTRACTION-3</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejednoznaczne (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)



Tabela 38. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *ATTRACTION-3* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie <i>ATTRACTION-3</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Zastosowano randomizację blokową (1:1) z wykorzystaniem systemu interakcji głosowej. Liczba bloków wynosi 4. Przeprowadzono stratyfikację pacjentów ze względu na rejon geograficzny (Japonia vs reszta świata), liczbę narządów z przerzutami ( $\leq 1$ i $\geq 2$ ) oraz ekspresję PD-L1 (<1% vs $\geq 1\%$ ).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi, drogą elektroniczną.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonano na podstawie ocen radiologicznych przeprowadzonych przez badacza.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i> ).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

### 10.7.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 39. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 40. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*ATTRACTION-1, Lee 2020*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	ATTRACTION-1	Lee 2020
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
<b>Wynik MAX</b>	<b>7</b>	<b>4</b>

## 11. PIŚMIENNICTWO

### 11.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.

4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
10. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Opdivo® ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf) data dostępu: 12.02.2021).

12. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 ([www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)).
13. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf> (data dostępu: 22.02.2021 r.).
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
17. [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_201512\\_02.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_201512_02.pdf) (data dostępu: 26.02.2021r.)
18. Lordick F. et. al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016) (data dostępu: 26.02.2021r.)
19. Ajani J et. Al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(7):855–883) (data dostępu: 26.02.2021r.)
20. Alberta Health Service\_Esophageal Cancer\_Clinical Practice Guideline (<https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>) (data dostępu: 26.02.2021r.)

21. Kitagawa et. al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2, Esophagus (2019) 16:25–43) (data dostępu: 26.02.2021r.)

23. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (data dostępu: 02.03.2021r.)
24. Duchnowska R. (2017) Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pr.* 13(2):57–60. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/55027/44135](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/55027/44135) (data dostępu: 01.03.2021r.)
25. Chiou VL, Burotto M. (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* 33(31):3541–3543.
26. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):e463-e476.
27. Michalarea V, Fontana E, Garces AI, Williams A, Smyth EC, Picchia S, Rao S, Chau I, Cunningham D, Bali MA. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer.* 2019 Oct;43(5):487-494.
28. <https://immuno-onkologia.pl/wyzwania-i-ograniczenia-w-immunoterapii-nowotworow/>(data dostępu: 17.02.2021r.)
29. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, B. C. Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017;541(7636):169-175.
30. Chen S, Zhou K, Yang L, Ding G, Li H. Racial Differences in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Incidence and Molecular Features. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1204082.
31. Muro K, Lordick F, Tsushima T, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2019;30(1):34-43.
32. Zhang J, Jiang Y, Wu C, et al. Comparison of clinicopathologic features and survival between eastern and western population with esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):1780-1786.

## 11.2. Analiza główna

### Badanie *ATTRACTION-3*

33. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (*ATTRACTION-3*): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):e613.
34. Summary of August 2020 ATT-3 3 year DBL. (materiały nieopublikowane, otrzymane od Zleceniodawcy)
35. Pelosof L, Saung MT, Donoghue M, Casak S, Mushti S, Cheng J, Jiang X, Liu J, Zhao H, Khazraee M, Goldberg KB, Theoret M, Lemery S, Pazdur R, Fashoyin-Aje L. Benefit-Risk Summary of Nivolumab for the Treatment of Patients with Unresectable Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Prior Fluoropyrimidine- and Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist.* 2020 Dec 20.
36. Takahashi M, Kato K, Okada M, Chin K, Kadowaki S, Hamamoto Y, Doki Y, Kubota Y, Kawakami H, Ogata T, Hara H, Muto M, Nakashima Y, Ishihara R, Tsuda M, Motoyama S, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (*ATTRACTION-3*). *Esophagus.* 2021 Jan;18(1):90-99.
37. Keisho Chin, Ken Kato, Byoung Chul Cho et al. Three-year follow-up of *ATTRACTION-3*: A phase 3 study of nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *ASCO Virtual Gastrointestinal Cancers Symposium*, Jan 15–17, 2021.

## 11.3. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.



#### 11.4. Analiza efektywności praktycznej

38. Lee J, Kim B, Jung HA, La Choi Y, Sun JM. Nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma and the predictive role of PD-L1 or CD8 expression in its therapeutic effect. *Cancer Immunol Immunother.* 2020 Oct 29.

#### 11.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

39. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
40. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
41. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
42. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
43. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)
44. EMA: Summary of risk management plan for Opdivo (niwolumab) 2020: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
45. <http://www.vigiaccess.org/>
46. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (data dostępu: 02.03.2021r.)
47. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/opdivo-h-c-psusa-00010379-201901-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/opdivo-h-c-psusa-00010379-201901-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf) (data dostępu: 08.03.2021r.)
48. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma> (data dostępu: 08.03.2021r.)
49. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, Ura T, Kojima T, Tsushima T, Hironaka S, Hara H, Satoh T, Iwasa S, Muro K, Yasui H, Minashi K, Yamaguchi K, Ohtsu A, Doki Y, Kitagawa Y. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):631-639.
50. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10222/documents/129> (data dostępu: 12.03.2021r.)

#### 11.6. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla NIVO

##### Nieadekwatna populacja

1. Chau I, Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Sanchez T, Maglinte GA, Laurie M, Abraham P, Patel D, Shangguan T. Developing real-world comparators for clinical trials in chemotherapy-refractory patients with gastric cancer or gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2020 Jan;23(1):133-141.
2. Smyth, E., Knödler, M., Giraut, A., Mauer, M., Nilsson, M., Van Grieken, N., Wagner, A. D., Moehler, M. and Lordick, F. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Frontiers in Oncology.* 2020. 9.
3. Kato K, Doki Y, Ura T, Hamamoto Y, Kojima T, Tsushima T, Hironaka S, Hara H, Kudo T, Iwasa S, Muro K, Yasui H, Minashi K, Yamaguchi K, Ohtsu A, Kitagawa Y. Long-term efficacy and predictive correlates of response to nivolumab in Japanese patients with esophageal cancer. *Cancer Sci.* 2020 May;111(5):1676-1684.

##### Nieadekwatna interwencja

4. Meindl-Beinker, N. M., Betge, J., Gutting, T., Burgermeister, E., Belle, S., Zhan, T., Schulte, N., Maenz, M., Ebert, M. P. and Haertel, N. A multicenter open-label phase II trial to evaluate nivolumab and ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer (RAMONA). *BMC Cancer.* 2019. 19(1).

##### Nieadekwatny cel badania

5. Osawa, M., Hasegawa, M., Bello, A., Roy, A. and Hruska, M. W. Population pharmacokinetics analysis of nivolumab in Asian and non-Asian patients with gastric and gastro-esophageal junction cancers. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2019. 83(4):705-715.
6. Sun, D., Liu, D., Liu, Q. and Hou, H. Nivolumab induced hyperprogressive disease in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biology and Therapy.* 2020. 21(12):1097-1104.

**Przeglądy niesystematyczne (niepełniające PICOS dla NIVO), opracowania wtórne, opracowania poglądowe, przeglądy systematyczne bez danych dla NIVO**

7. Tie, Y., Ma, X., Zhu, C., Mao, Y., Shen, K., Wei, X., Chen, Y. and Zheng, H. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *International Journal of Cancer*. 2017. 140(4):948-958.
8. Chen, X. J., Yuan, S. Q., Duan, J. L., Chen, Y. M., Chen, S., Wang, Y. and Li, Y. F. The Value of PD-L1 Expression in Predicting the Efficacy of Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2020. 2020.
9. Chen, C., Zhang, F., Zhou, N., Gu, Y. M., Zhang, Y. T., He, Y. D., Wang, L., Yang, L. X., Zhao, Y. and Li, Y. M. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncology*. 2019. 8(5).
10. Barsouk A, Rawla P, Hadjinicolaou AV, Aluru JS, Barsouk A. Targeted Therapies and Immunotherapies in the Treatment of Esophageal Cancers. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(10):100. Published 2019 Sep 26. doi:10.3390/medsci7100100.
11. Hirano, H. and Kato, K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: Chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019. 49(5):412-420.
12. Kelly, R. J. Immunotherapy for Esophageal and Gastric Cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*. 2017. 37(292-300).
13. Kojima, T. and Doi, T. Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Current Oncology Reports*. 2017. 19(5).
14. Smyth, E. and Thuss-Patience, P. C. Immune Checkpoint Inhibition in Gastro-Oesophageal Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2018. 41(5):272-280.
15. Yamamoto, S. and Kato, K. Immuno-oncology for esophageal cancer. *Future Oncology*. 2020. 16(32):2673-2681.
16. Peng, C. and Cohen, D. J. Advances in the pharmacotherapeutic management of esophageal squamous cell carcinoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021. 22(1):93-107.

**Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze)**

17. Kitagawa, Y., Doki, Y., Kato, K., Ura, T., Kojima, T., Tsushima, T., Hironaka, S., Hara, H., Kudo, T., Iwasa, S., Muro, K., Hamamoto, Y., Yasui, H., Minashi, K., Yamaguchi, K. and Ohtsu, A. Two year survival and safety update for esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab (ATTRACTION-01/ONO-4538-07). *Annals of Oncology*. 2017. 28v218.
18. Hara, H., Kojima, T., Hironaka, S., Kato, K., Tsushima, T., Ura, T., Doki, Y., Ohtsu, A., Hamamoto, Y. and Kitagawa, Y. Phase II study of nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) for esophageal cancer: Clinical activity by PD-L1 expression analysis. *Annals of Oncology*. 2016. 27 vii86.

**11.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego: dane dla irynotekanu (IRI)**

19. Huang, J., et al. (2020). "Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study." *The Lancet Oncology* 21(6): 832-842.
20. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, Doi T, Moriwaki T, Kim SB, Lee SH, Bennouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin SK, Ferreira P, Chen J, Giroto G, de la Fouchardiere C, Senellart H, Al-Rajabi R, Lordick F, Wang R, Suryawanshi S, Bhagia P, Kang SP, Metges JP; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.
21. Huang J, Xu B, Liu Y, Huang J, Lu P, Ba Y, Wu L, Bai Y, Zhang S, Feng J, Cheng Y, Li J, Wen L, Yuan X, Ma C, Hu C, Fan Q, Wang X. Irinotecan plus S-1 versus S-1 in patients with previously treated recurrent or metastatic esophageal cancer (ESWN 01): a prospective randomized, multicenter, open-labeled phase 3 trial. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Apr 2;39(1):16.
22. Leary, A., et al. (2009). "A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy." *Cancer Chemother Pharmacol* 64(3): 455-462.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS).....	19
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS) .....	20
Tabela 3. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych.....	24
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 34, 35, 37] .....	35
Tabela 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 34, 35].....	38
Tabela 6. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 34, 37].....	41
Tabela 7. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR): NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 37].....	42
Tabela 8. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	43
Tabela 9. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33].....	43
Tabela 10. Kontrola choroby: NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33, 37].....	44
Tabela 11. Trwająca odpowiedź na leczenie: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	45
Tabela 12. Zastosowania kolejnej terapii: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	45
Tabela 13. Leki zastosowane w ramach kolejnej linii terapii: NIVO vs CHT mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	46
Tabela 14. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	49
Tabela 15. Zgony: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	52
Tabela 16. Utrata pacjentów z badania: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	53
Tabela 17. Gęźkie działania niepożądane: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	54
Tabela 18. Działania niepożądane: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	55
Tabela 19. Poszczególne działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie NIVO lub CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33].....	56
Tabela 20. Ekspozycja na badane leczenie: NIVO lub CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	61
Tabela 21. Odpowiedź na leczenie dla NIVO (Lee 2020) [38].....	66
Tabela 22. Bezpieczeństwo terapii dla NIVO (Lee 2020) [38].....	66
Tabela 23. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [10].....	69
Tabela 24. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo® [44] .....	74
Tabela 25. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® [45] .....	76
Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania NIVO w oparciu o dane z badania ATTRACTION-1 [49].....	78
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – niwolumab .....	97
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) – niwolumab .....	98
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne) – niwolumab.....	99
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne) – irinotekan .....	101
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne) – irinotekan .....	102
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne) – irinotekan.....	104
Tabela 33. Charakterystyka badania ATTRACTION-3 .....	108
Tabela 34. Charakterystyka badania Lee 2020.....	114
Tabela 35. Charakterystyka badania ATTRACTION-1 (Kudo 2017).....	116

Tabela 36. Ocena heterogeniczności badań NIVO vs IRI.....	122
Tabela 37. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ATTRACTION-3</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	124
Tabela 38. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ATTRACTION-3</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	125
Tabela 39. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE .....	126
Tabela 40. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE ( <i>ATTRACTION-1, Lee 2020</i> ).....	126



## 13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	36
Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs DTC lub PTC; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [35].....	37
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 36,04 mies. (ATTRACTION-3) [34] .....	38
Wykres 4. Przeżycie bez progresji choroby (PFS); NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33].....	39
Wykres 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): NIVO vs CHT, mediana obserwacji - 36,04 mies. (ATTRACTION-3) [34] ...	40
Wykres 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	44
Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 42 tygodni obserwacji; NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33] .....	47
Wykres 8. Różnica w średniej zmianie liczby punktów w grupie NIVO wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 42 tygodni obserwacji: (ATTRACTION-3) [33] .....	48
Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia:UI) podczas 42 tygodni obserwacji; NIVO vs CHT (ATTRACTION-3) [33].....	48
Wykres 10. Różnica średniej wartości wskaźnika użyteczności wg EQ-5D-3L (UI) w grupie NIVO podczas 42 tygodni obserwacji (ATTRACTION-3) [33] .....	49
Wykres 11. Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	50
Wykres 12. Pogorszenie jakości życia wg EQ-5D-3L (wskaźnik użyteczności stanu zdrowia): NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33].....	51
Wykres 13. Działania niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii w związku z leczeniem NIVO; mediana obserwacji - 36,04 miesiąca (ATTRACTION-3) [37].....	62
Wykres 14. Dane dla PFS oraz OS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach $\geq 2$ linii leczenia; populacja z ESCC ogółem [38] .....	64
Wykres 15. Dane dla PFS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach $\geq 2$ linii leczenia w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów [38].....	65
Wykres 16. Dane dla OS wśród pacjentów leczonych NIVO w ramach $\geq 2$ linii leczenia w zależności od analizowanej subpopulacji pacjentów [38].....	65
Wykres 17. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): NIVO vs CHT .....	106
Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Irynotekan (komparator) .....	107
Wykres 19. Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [33] .....	119
Wykres 20. Przeżycie całkowite (OS) w japońskiej subpopulacji: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [36] .....	120
Wykres 21. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w japońskiej subpopulacji: NIVO vs CHT; mediana obserwacji - 17,6 mies. (ATTRACTION-3) [36] .....	120