

Niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) w skojarzeniu  
z ipilimumabem (Yervoy<sup>®</sup>) w leczeniu  
dorostych chorych z nieoperacyjnym,  
złośliwym międzybłoniakiem opłucnej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

**Autorzy**



**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
Słowa kluczowe .....	11
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>13</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	19
<b>3 Metody .....</b>	<b>21</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	21
3.1.1 Kryteria włączenia .....	21
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	22
3.2 Źródła danych .....	23
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	23
3.4 Selekcja informacji .....	26
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	27
3.7 Analiza statystyczna .....	27
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>28</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	28
4.1.1 NICE 2021 .....	28
4.1.2 CADTH 2021 .....	28
4.1.3 Petrelli 2021 .....	29
4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych .....	29
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	34
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	37
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	38
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	39
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	41
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	41
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	46
<b>5 Analiza skuteczności klinicznej .....</b>	<b>47</b>
5.1 Przeżycie całkowite .....	51

5.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	55
5.3	Odpowiedź na leczenie .....	60
5.4	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	66
5.5	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs).....	69
<b>6</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>73</b>
6.1	Zgony.....	75
6.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	76
6.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie .....	76
6.2.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie .....	77
6.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 .....	78
6.2.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie .....	84
6.2.5	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie .....	85
6.2.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 .....	86
6.2.7	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie .....	90
6.2.8	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 .....	90
6.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	92
6.3.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie .....	92
6.3.2	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	93
6.3.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie.....	95
6.3.3.1	Przedłużona obserwacja .....	96
6.3.4	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.....	97
6.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.....	98
6.4.1	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie .....	98
6.4.1.1	Przedłużona obserwacja .....	99
6.4.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	101
6.4.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie .....	103
6.4.3.1	Przedłużona obserwacja .....	104
6.4.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4.....	105
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>107</b>
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>108</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 108	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	108
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	109
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	109
<b>9</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>111</b>

---



<b>10</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>113</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych</b> .....	<b>118</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>127</b>
<b>13</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>129</b>
13.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	129
13.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	129
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	131
13.4	Spis badań włączonych.....	136
13.5	Spis badań wykluczonych.....	138
13.6	Krytyczna ocena badań pierwotnych.....	140
13.7	Kwestionariusze/skale w badaniu CheckMate 743.....	142
13.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	143
	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>146</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>150</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>154</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPM	złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i> )
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
NIV+IPI	niwolumab + ipilimumab
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progressions-free survival</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.

**Międzybłoniak płucnej jest rzadką chorobą nowotworową (spełnia definicję choroby sieroczej *European Medicines Agency*; EMA Orphan) o złym rokowaniu. Szacuje się, że 90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021).**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną.

## Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 19 października 2021 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych.

## Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 19 października 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem ze stosowaniem standardowej chemioterapii, tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743) w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Mediana okresu obserwacji w badaniu CheckMate 743 włączonym do niniejszego przeglądu wyniosła 29,7 miesiąca.

We wrześniu 2021 r. na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) zostały opublikowane wyniki badania dla ponad 3-letniej obserwacji (mediana 43,1 miesiąca; abstrakt konferencyjny Peters 2021).

Analiza skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 743 w populacji wszystkich chorych randomizowanych wykazała:

- **zmniejszenie o 26% ryzyka zgonu w grupie chorych stosujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002);**
  - mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,1 [95%CI: 16,8; 21,4] mies. w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 14,1 [95%CI: 12,4; 16,2] mies. w ramieniu chemioterapii;
  - stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chemioterapią;
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,0] vs 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,3]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87], p<0,005;
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po roku (**68% vs 58%**; OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p<0,00001; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 42]);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego po roku;
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po 2 latach (**41% vs 27%**; OR=1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,21], p=0,0003; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 16]); **co wskazuje na trwałe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (pierwszorzędownego punktu końcowego) w wyniku stosowania terapii skojarzonej NIV+IPI;**
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego po 2 latach;
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowanego w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i w grupie chemioterapią (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacji Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 6,8

mies. [95%CI: 5,6; 7,4] vs 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0]; HR=0,92 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns;

- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacji Peters 2021) wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 3 latach (14% vs 1%; OR=16,04 [95%CI: 4,91; 52,35],  $p < 0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 12]).
- u chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem poprawę jakości życia (średni wynik EQ-5D-3L VAS), poprawę jakości życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą (średnia zmiana wg kwestionariusza LCSS ASBI) oraz opóźnienie pogorszenia jakości życia i objawów związanych z chorobą.

Analiza bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 743 w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie wykazała:

- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie w obu analizowanych grupach (OR=0,88 [95%CI: 0,58; 1,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (OR=0,99 [95%CI: 0,71; 1,37], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=0,95 [95%CI: 0,67; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,06], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3 łącznie (OR=1,03 [95%CI: 0,71; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=0,62 [95%CI: 0,29; 1,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (OR=3,23 [95%CI: 1,93; 5,41],  $p < 0,00001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;

- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR=2,84 [95%CI: 1,59; 5,09], p=0,0004; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,0002; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 22]);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR=2,99 [95%CI: 1,68; 5,34], p=0,0002; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 19]);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie (OR=1,56 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 129]);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81], p=0,004; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,003; NNH<sub>29,7 mies.</sub>= 13 [95%CI: 7; 39]).

## Wnioski

Pomimo, że złośliwy międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011; spełnia definicję choroby sieroczej wg EMA; EMA Orphan), włączone do analizy, randomizowane badanie kliniczne CheckMate 743 zostało przeprowadzone w populacji 605 chorych z międzybłoniakiem płucnej, co daje możliwość wiarygodnego wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Wyniki porównania bezpośredniego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i standardowej chemioterapii, tj. pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną wskazują na istotną statystycznie i klinicznie przewagę niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przede wszystkim w zakresie przeżycia całkowitego u dorosłych chorych z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej (mediana 18,1 mies. vs 14,1 mies.). Przeżycie całkowite w porównaniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku międzybłoniaka płucnej uważane jest za bardziej obiektywny i wiarygodny punkt końcowy, co wynika z trudności w radiograficznej ocenie guza ze względu na brak widocznych marginesów guza w czasie i podczas kolejnych tomografii komputerowych (Baas 2021).

Większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chemioterapii odsetki chorych przeżywających po roku płucnej (68% vs 58%) i po 2 latach (41% vs 27%) wskazują na trwałe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w wyniku stosowania terapii skojarzonej niwolumabu i ipilimumabu.

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, poza wydłużeniem przeżycia całkowitego, związane jest również z poprawą i stabilizacją ogólnej jakości życia oraz jakości życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą (tj. złośliwym międzybłoniakiem płucnej), co w przypadku choroby nowotworowej jest istotną korzyścią kliniczną w porównaniu do chemioterapii, której stosowanie związane jest z pogorszeniem jakości życia.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii charakteryzuje co najmniej porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Przewagi w zakresie bezpieczeństwa dla terapii skojarzonej niwolumabu i ipilimumabu wykazano w zakresie częstości występowania zgonów i niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2, stopnia 3 lub stopnia 4.

Należy zaznaczyć, że niwolumab (Opdivo®) ma ugruntowaną pozycję i jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w wielu wskazaniach. Profil bezpieczeństwa leku jest więc dobrze rozpoznany.

**Podsumowując, terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem może być uznana za terapię o udowodnionej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.**

Aktualnie, w leczeniu chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej nie jest dostępna żadna inna technologia alternatywna dla klasycznej chemioterapii. Wprowadzenie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym w odniesieniu do wydłużenia długości życia w analizowanej populacji chorych i zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskich, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagranicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) i *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

## Słowa kluczowe

niwolumab, ipilimumab, złośliwy międzybłoniak płucnej, analiza kliniczna




# 1 Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.

**Międzybłoniak płucnej jest rzadką chorobą nowotworową (spełnia definicję choroby sieroczej *European Medicines Agency*; EMA Orphan) o złym rokowaniu. Szacuje się, że 90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021).**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie:  Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S), przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)
Komparator (C)	pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),</li><li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),</li><li>• odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>),</li><li>• wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>).</li></ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zgon,</li><li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li><li>• ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną;</li><li>• badania wtórne;</li><li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li></ul>

### 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Złośliwy międzybłoniak płucnej (MPM, ang. *malignant pleural mesothelioma*) jest rzadkim nowotworem (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sierocej (rzadkiej) *European Medicines Agency* (EMA), która jest zdefiniowana jako choroba zagrażająca życiu, chronicznie wyniszczająca, dotykająca nie więcej niż 5 osób w przeliczeniu na 10 000 (EMA Orphan). Surowe wskaźniki zachorowalności na złośliwego

międzybłoniaka płucnej w dużej części Europy mieszczą się bowiem w przedziale 10-20 przypadków na 1 000 000 (Robinson 2012).

Większość danych epidemiologicznych, w tym dane *Global Cancer Observatory* i Krajowego Rejestru Nowotworów, przedstawioną dane dotyczące międzybłoniaka, a więc poza międzybłoniakiem płucnej uwzględniają również inne typy międzybłoniaka, m. in. otrzewnej czy osierdzia<sup>1</sup>. Zgodnie z danymi literaturowymi międzybłoniak płucnej stanowi około 80-90% przypadków międzybłoniaka (Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinson 2012, NCCN 2021).

Zgodnie z danymi opublikowanymi na stronie internetowej ORPHANET współczynnik chorobowości na międzybłoniaka na świecie wynosi 1-9/100 000 (Orphanet). Według danych *The Global Cancer Observatory* z 2020 r., roczną chorobowość międzybłoniaka na świecie oszacowano na 18 969 osób, w tym 8 488 osób w Europie (GLOBOCAN 2020). Przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% wszystkich przypadków międzybłoniaka (uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych; patrz powyżej), chorobowość można oszacować na ok. 16,1 tys. osób na świecie i ok. 7,2 tys. osób w Europie. W Polsce w 2020 r. chorobowość międzybłoniaka oszacowano na 308 osób (GLOBOCAN 2020), co daje ok. 262 osoby z międzybłoniakiem płucnej, przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowi ok. 85% wszystkich międzybłoniaków. W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, roczna chorobowość jedynie dla trzech innych nowotworów (tj. nowotworu pochwy, nowotworu nosogardła i mięsaka Kaposiego) jest niższa niż chorobowość międzybłoniaka (GLOBOCAN 2020).

Zgodnie z *The Global Cancer Observatory*, w 2020 r. odnotowano 30 870 nowych przypadków międzybłoniaka na świecie, w tym 13 648 w Europie oraz 26 278 zgonów z powodu międzybłoniaka na świecie, w tym 11 820 w Europie. W 2020 r. współczynniki zachorowalności i śmiertelności (w przeliczeniu na 100 000 osób) dla międzybłoniaka były największe w północnej Europie. Na świecie w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, międzybłoniak zajmuje przedostatnie miejsce (na 33 miejsc) pod względem liczby zachorowań oraz 26. miejsce pod względem liczby zgonów (GLOBOCAN 2020).

W Polsce, zgodnie z danymi *The Global Cancer Observatory*, roczną zachorowalność na międzybłoniaka oszacowano na 464 nowe przypadki, a roczną śmiertelność na 432 zgony, co stanowi odpowiedni 0,23% zachorowań i 0,36% zgonów na wszystkie nowotwory złośliwe. W porównaniu z innymi nowotworami, międzybłoniak zajmuje odpowiednio 31. i 25. miejsce pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów (GLOBOCAN 2020).

Międzybłoniak powoduje ok. 0,2% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu międzybłoniaka wyniosła w 2018 r. 326, z czego 220 u mężczyzn i 106 u kobiet (KRN).

Ze względu na brak danych dotyczących zapadalności i śmiertelności z powodu międzybłoniaka płucnej (C45.0), liczbę zachorowań i liczbę zgonów oszacowano przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% przypadków międzybłoniaka

---

<sup>1</sup> Ze względu na lokalizację guza wyróżnia się 4 typy międzybłoniaka: **złośliwy międzybłoniak płucnej**, międzybłoniak otrzewnej, międzybłoniak osierdzia i międzybłoniak jąder/jajników (Hiriart 2019).

(uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych: Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinson 2012, NCCN 2021).

W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań i zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka opłucnej w latach 1999-2018 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Tab. 2. Liczby zachorowań i liczby zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka opłucnej w latach 1999-2018 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Międzybłoniak	Międzybłoniak opłucnej	Międzybłoniak	Międzybłoniak opłucnej
1999	132	112	58	49
2000	111	94	70	60
2001	131	111	83	71
2002	136	116	85	72
2003	178	151	88	75
2004	182	155	73	62
2005	178	151	93	79
2006	195	166	115	98
2007	213	181	144	122
2008	189	161	148	126
2009	255	217	169	144
2010	266	226	190	162
2011	260	221	195	166
2012	299	254	222	189
2013	326	277	286	243
2014	297	252	302	257
2015	320	272	313	266
2016	317	269	306	260
2017	326	277	305	259
2018	272	231	326	277

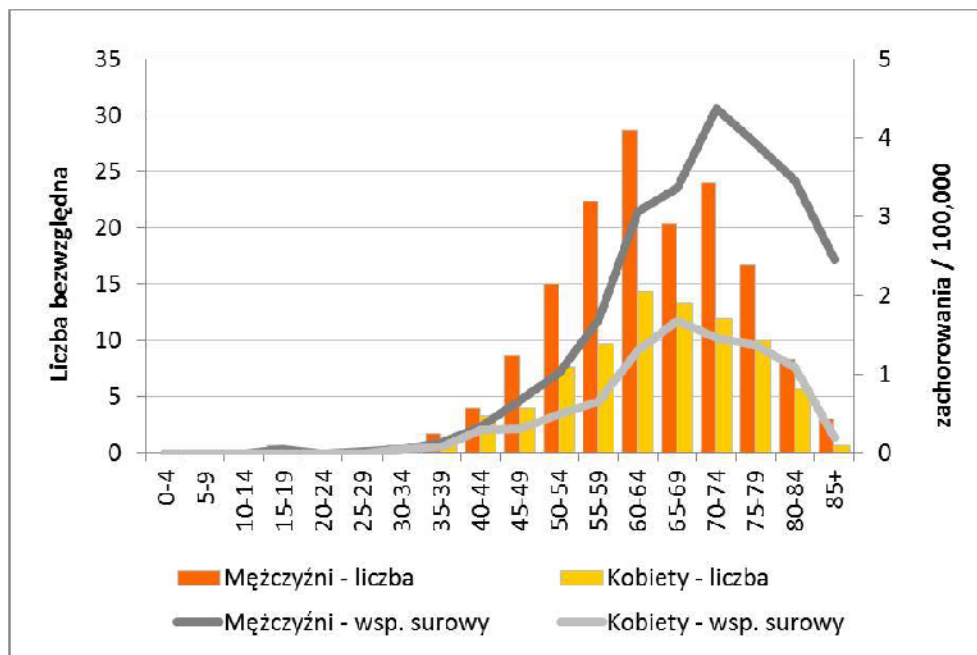
Złośliwy międzybłoniak opłucnej częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, ze względu na większe prawdopodobieństwo narażenia zawodowego mężczyzn na azbest w budownictwie (ESMO 2015, Bibby 2016, NCCN 2021). Mężczyźni chorują 3 do 5 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019).

Zgodnie z danymi *National Cancer Database* w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2013 MPM występował częściej u mężczyzn niż u kobiet (76,1%-87,4% zdiagnozowanych przypadków) (Saddoughi 2018). Dane *European Thoracic Oncology Platform* (ETOP) wskazują, że do maja 2019 r. zidentyfikowano 497 chorych z międzybłoniakiem opłucnej w latach 1999-2018, z czego 84% stanowili mężczyźni. Z kolei wg danych *European Society*

of Thoracic Surgeons (ESTS) mężczyźni stanowili 71% spośród 2 269 chorych z MPM w latach 1989-2019 (Opitz 2019). Polskie dane KRN również wskazują na wysoki odsetek mężczyzn z międzybłoniakiem płucnej wśród wszystkich chorych (w 2018 r. ok. 70% wszystkich zachorowań oraz 67% wszystkich zgonów).

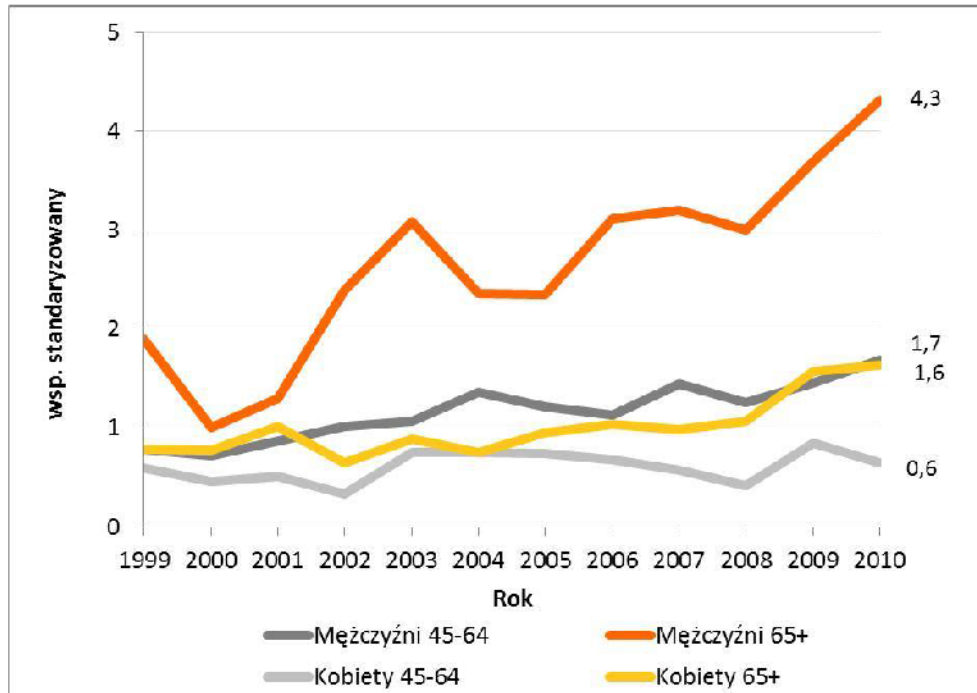
Średni wiek w momencie rozpoznania międzybłoniaka płucnej wynosi około 60 lat (Szczeklik 2019). Zgodnie z danymi KRN liczba zachorowań na międzybłoniaka wzrasta po 50 r. ż., przy czym około 60% zachorowań u obu płci notuje się między 55 a 74 r.ż. Ryzyko zachorowania na międzybłoniaka płucnej wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, u kobiet w siódmej dekadzie życia (KRN).

Ryc. 1. Zachorowalność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).



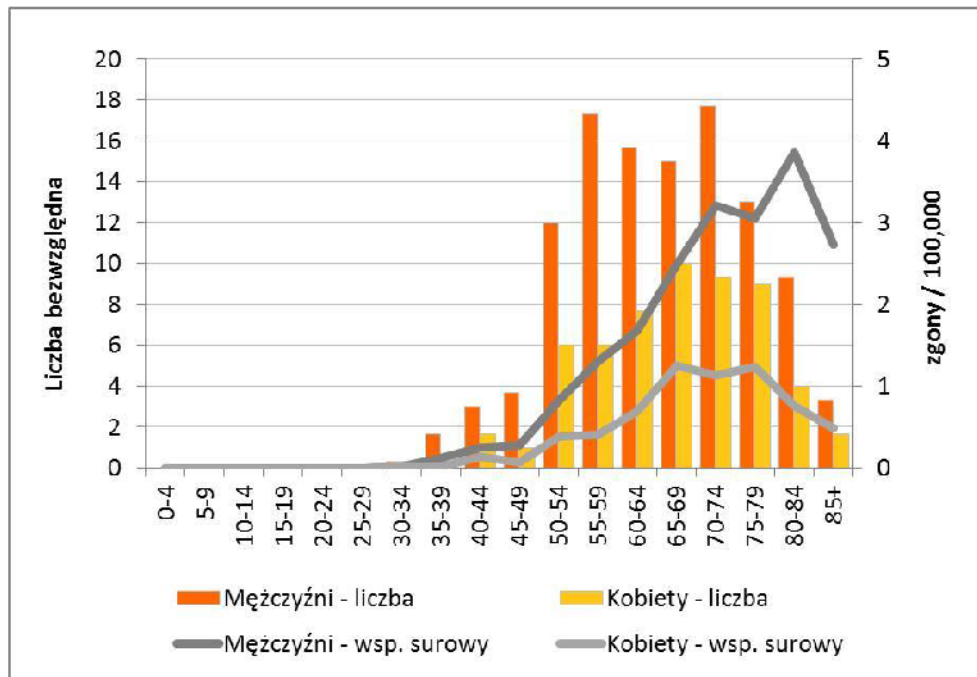
Zachorowalność na międzybłoniaka płucnej wykazuje tendencję rosnącą u obu płci. U obu płci i we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem kobiet w średnim wieku, utrzymuje się rosnąca tendencja zachorowalności (KRN).

Ryc. 2. Trendy zachorowalności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).



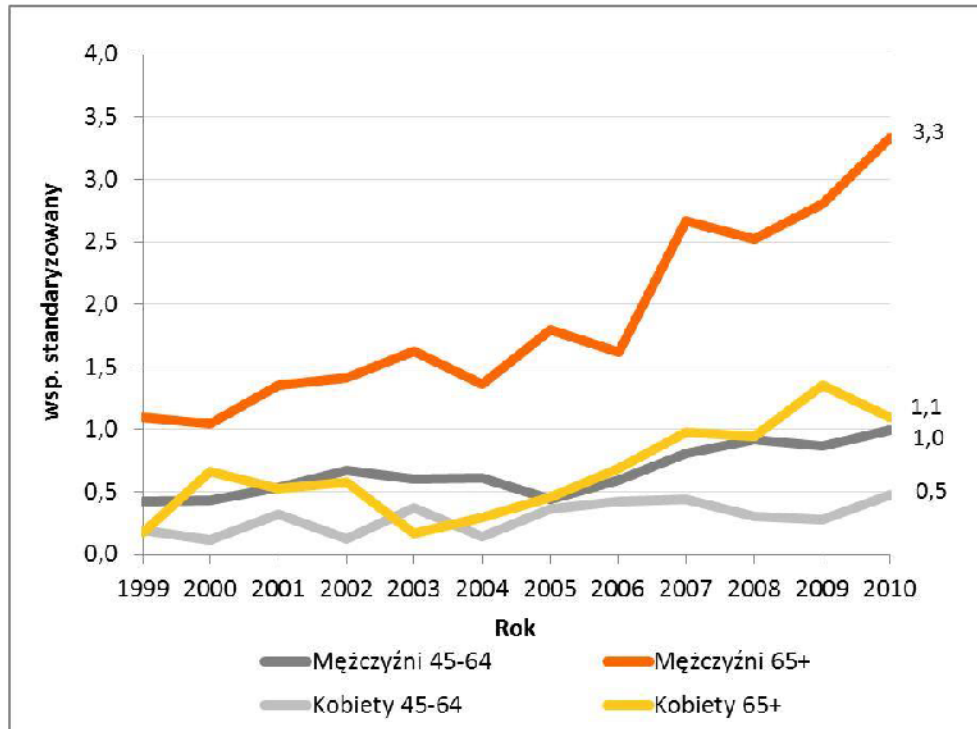
Zgodnie z danymi KRN większość zgonów z powodu międzybłoniaka występuje u mężczyzn po 50 roku życia, u kobiet po 65 roku życia (około 15% zgonów odnotowano w młodszym wieku). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia (KRN; patrz poniższy rysunek).

Tab. 3. Umieralność na międzyzłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).



Wzrost umieralności utrzymuje się do połowy lat 60. XX wieku u obu płci. U mężczyzn umieralność z powodu międzyzłoniaka największą dynamikę wykazywała w najstarszej grupie wiekowej (po 65 roku życia). W pozostałych grupach wiekowych również widoczny jest wzrost umieralności (KRN).

Tab. 4 Trendy umieralności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).



## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniu C45.0 (międzybłoniak płucnej) lub C45 (międzybłoniak) - są następujące produkty:

- bleomycyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- gemcytabina,
- karboplatyna,
- pemetreksed,



- temozolomid,
- winkrystyna,
- winorelbina.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu międzybłoniaka płucnej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono do analizy badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia;

##### Interwencja (I):

- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL).

##### Komparatory (C):

- pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną.

##### Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- odpowiedź na leczenie.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zgony,
- zdarzenie niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

##### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,

- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych (nieoperacyjny, złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych z Chin lub Japonii<sup>2</sup>,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (w tym badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią niwolumabem),
- mała liczebność populacji (<20 w grupie leczonych NIV+IPI),
- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),
- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia),
- nieadekwatny cel badania,

---

<sup>2</sup> nie wykluczono badań przeprowadzonych w populacji chorych z różnych krajów, w tym z Chin lub Japonii.

---

- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19 października 2021 r.
- EMBASE z datą odcięcia 19 października 2021 r.
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 19 października 2021 r.
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 października 2021 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 19 października 2021 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 19 października 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed),

EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	mesothelioma [MeSH]	14 843
#2	mesothelioma	19 844
#3	malignant mesothelioma	10 890
#4	mesothelioma, malignant	10 890
#5	malignant pleural mesothelioma	10 890
#6	mesothelioma, malignant pleural	10 890
#7	pleural mesothelioma, malignant	10 890
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19 844
#9	nivolumab [NM]	3 581
#10	nivolumab	7 158
#11	Opdivo	7 164
#12	MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106	7 158
#13	ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538	7 158
#14	BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558	7 165
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	7 171
#16	#8 AND #15	73

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 19.10.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	mesothelioma/exp	28 725
#2	mesothelioma	31 227
#3	'malignant mesothelioma'	7 025
#4	'mesothelioma, malignant'	56
#5	'malignant pleural mesothelioma'	6 689
#6	'mesothelioma, malignant pleural'	11
#7	'pleural mesothelioma, malignant'	8
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	31 227
#9	nivolumab/exp	25 140

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	nivolumab	26 196
#11	opdivo	819
#12	'mdx-1106' OR 'mdx 1106' OR mdx1106	335
#13	'ono-4538' OR 'ono 4538' OR ono4538	242
#14	'bms-936558' OR 'bms 936558' OR bms936558	512
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	26 231
#16	#8 AND #15	468
#17	#16 AND [embase]/lim	461

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 19.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Mesothelioma] explode all trees	203
#2	MeSH descriptor: [Mesothelioma, Malignant] explode all trees	43
#3	mesothelioma	804
#4	malignant mesothelioma	603
#5	mesothelioma, malignant	603
#6	malignant pleural mesothelioma	509
#7	mesothelioma, malignant pleural	509
#8	pleural mesothelioma, malignant	509
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	804
#10	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	512
#11	nivolumab	2 110
#12	Opdivo	123
#13	MDX-1106 OR 'MDX 1106' OR MDX1106	52
#14	ONO-4538 OR 'ONO 4538' OR ONO4538	79
#15	BMS-936558 OR 'BMS 936558' OR BMS936558	159
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 119
#17	#9 AND #16	49
#18	#17 in Clinical Trials	49

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 19.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	mesothelioma	46
#2	nivolumab	47
#3	#1 AND #2	0



Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 13.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 365 i w programie RevMan wersja 5.3.5, w którym zostały wygenerowane również wykresy *forest plot* przedstawione w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5 i 6).



## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji dorosłych chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 października 2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 8 publikacji, z których jedna spełniła kryteriów włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje (NICE 2021, CADTH), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do przeglądu włączono 3 opracowania wtórne: NICE 2021, CADTH 2021 i Petrelli 2021.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

#### 4.1.1 NICE 2021

W opracowaniu **NICE 2021** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na badaniu CheckMate 743, włączonym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Wyniki przedstawione w opracowaniu NICE 2021 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5 i 6).

#### 4.1.2 CADTH 2021

Celem opracowania **CADTH 2021** była ocena korzystnych i szkodliwych efektów działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych: MEDLINE i Embase z datą odcięcia do 26

listopada 2020 r. Przeprowadzono wyszukiwanie tzw. „szarej literatury” (literatura niepublikowana komercyjnie) oraz na stronach EMA i FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono badanie CheckMate 743 zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Wyniki badania włączonego do przeglądu systematycznego CADTH 2021 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5 i 6).

### 4.1.3 Petrelli 2021

Celem opracowania wtórnego **Petrelli 2021** było podsumowanie dostępnych danych literaturowych dotyczących skuteczności terapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI, ang. *immune checkpoint inhibitor*) u chorych z rzadkimi nowotworami. Autorzy opracowania przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 31 stycznia 2021 r. w bazach danych: Pubmed i Embase. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez czterech niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 62 badania, w tym badanie CheckMate 743, którego wyniki uwzględnione w opracowaniu wtórnym Petrelli 2021 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5 i 6).

W ramach przeglądu systematycznego nie zostały zidentyfikowane inne badania oceniające nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej.

**Autorzy opracowania Petrelli 2021 wskazują, że na podstawie wyników badania CheckMate 743 terapia nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem może być uznana jako nowy standard opieki u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.**

### 4.1.4 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne CADTH 2021 charakteryzowało się umiarkowaną jakością, natomiast opracowania wtórne NICE 2021 i Petrelli 2021 niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badania wtórnego wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2021	CADTH 2021	Petrelli 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	tak	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	tak	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	tak	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili	tak	tak	nie

Ocena jakości badań wtórnych	NICE 2021	CADTH 2021	Petrelli 2021
wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?			
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>niska</b>	<b>umiarkowana</b>	<b>niska</b>

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych chorych z międzybłoniakiem opłucnej, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 21 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatiną (badanie CheckMate 743: 1 publikacja pełnotekstowa i 6 abstraktów konferencyjnych<sup>3</sup>).

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

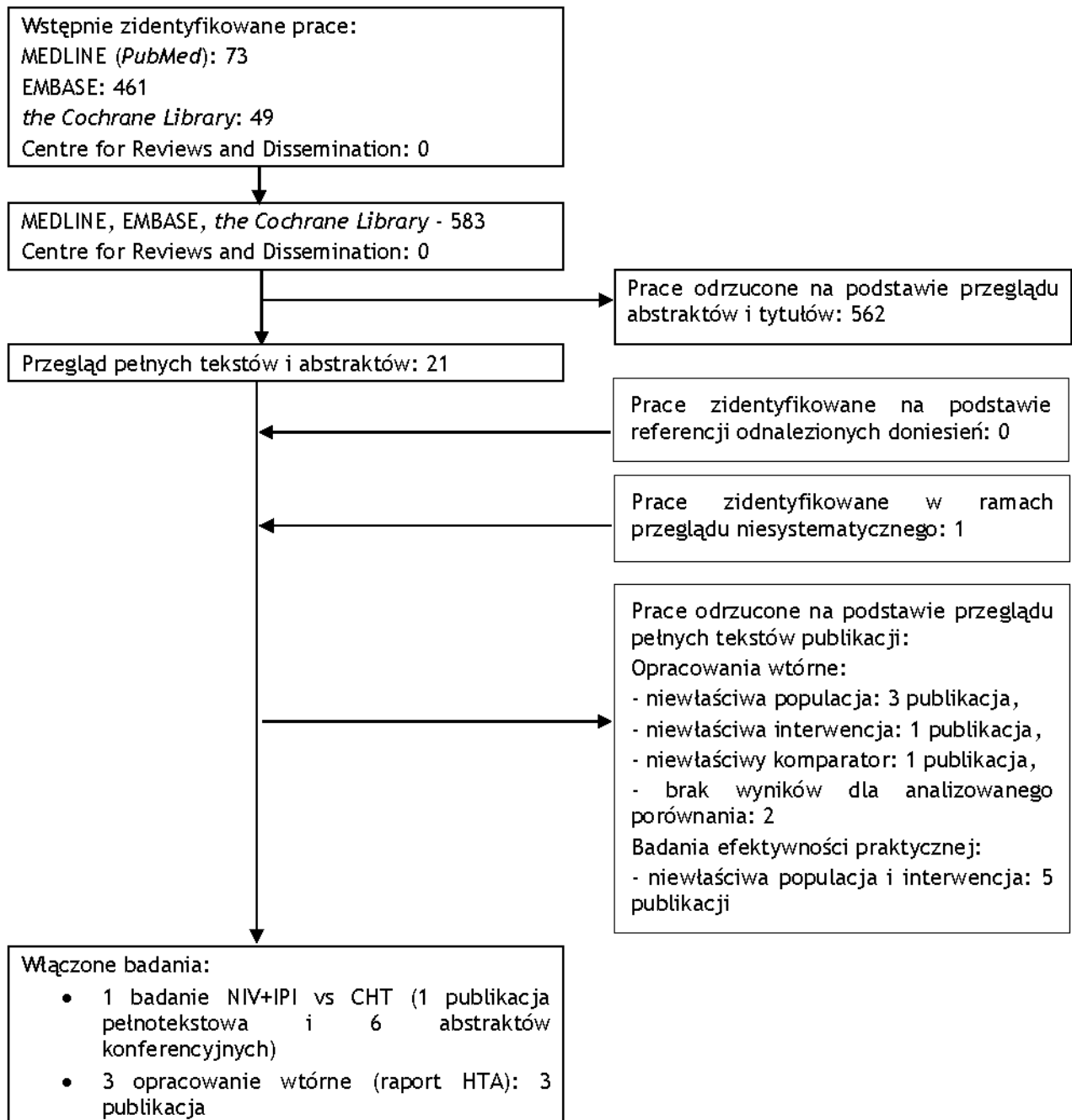
Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

---

<sup>3</sup>abstrakt konferencyjny Peters 2021 zidentyfikowano w ramach przeglądu niesystematycznego.

---

Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (diagram QUOROM/PRISMA).



CHT - chemioterapia (pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną).

## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743).

Badanie **CheckMate 743** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Szczegółowa charakterystykę chorych w badaniu włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub standardową chemioterapię, tj. pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami: płeć; histologia (typ nabłonkowy lub nienabłonkowy [w tym: mięsakowaty i mieszany]).

Do badania włączono 605 chorych, w tym 303 chorych w grupie NIV+IPI i 302 chorych w grupie CHT. Po randomizacji 104 (34%) chorych w grupie CHT otrzymywało cisplatynę i 180 (60%) otrzymywało karboplatynę. Następnie 29 (28%) ze 104 chorych otrzymujących cisplatynę, decyzją badacza, przeszło na karboplatynę po pierwszej dawce cisplatyny.

Chorzy w obu analizowanych grupach przed rozpoczęciem właściwego leczenia otrzymywali kwas foliowy (350-1000  $\mu\text{g}$  dziennie doustnie) i witaminę B12 (1000  $\mu\text{g}$  domięśniowo) przez tydzień przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Pacjenci w grupie NIV+IPI przerywali leczenie kwasem foliowym i witaminą B12 po randomizacji, a pacjenci leczeni pemetreksedem przyjmowali kwas foliowy przez cały okres leczenia i 21 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Suplementacja witaminy B12 była również kontynuowana przez cały czas leczenia pemetreksedem zgodnie z lokalnymi zasadami. Dodatkowo zalecane było podanie deksametazonu (4 mg doustnie dwa razy dziennie) dzień przed, dzień po i w dniu zabiegu.

W grupie NIV+IPI chorzy otrzymywali niwolumab (w dawce 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie) i ipilimumab (w dawce 1 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni), przy czym najpierw podawano niwolumab, a następnie ipilimumab. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji (leczenie mogło być kontynuowane po progresji choroby, jeśli zostały spełnione wcześniej określone wymagania - szczegółowy opis leczenia po progresji przedstawiono w załączniku do badania CheckMate 743) lub niedopuszczalnej toksyczności, ale nie dłużej niż 2 lata. W grupie CHT chorzy przyjmowali cisplatynę (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie dożylnym) lub karboplatynę (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę) i pemetreksed (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli. W grupie CHT dopuszczalna była redukcja dawki.

Mediana okresu obserwacji w badaniu CheckMate 743 wyniosła:

- 29,7 miesiąca (IQR: 26,7; 32,9) z minimalnym okresem obserwacji 22,1 mies. i 19,8 mies. odpowiednio dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby (publikacja Baas 2021), lub
- 43,1 miesiąca z minimalnym okresem obserwacji 35,5 mies. dla przeżycia całkowitego (abstrakt konferencyjny Peters 2021).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.



Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
CheckMate 743	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	Równoległe	103 ośrodki w 21 krajach*	605 chorych	Mediana - 29,7 mies. [IQR: 26,7; 32,9] (Baas 2021) Mediana - 43,1 mies. (Peters 2021)	Dorośli chorzy (≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIV+IPI**, N=303;</li> <li>• CHT***, N=302</li> </ul>

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; OS - przeżycie całkowite; MIN - minimum; NIV+IPI - nivolumab + ipilimumab; CHT - chemioterapia; \*Francji, Holandii, Stanach Zjednoczonych, Meksyku, Włoszech, Polsce, Australii, Turcji, Wielkiej Brytanii, Japonii, Belgii, Chile, Kolumbii, Rosji, Południowej Afryce, Niemczech, Grecji, Brazylii, Szwajcarii, Chinach, Rumunii; \*\*nivolumab (w dawce 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie) i ipilimumab (w dawce 1 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni); nivolumab podawany najpierw, a następnie ipilimumab; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności, nie dłużej niż 2 lata; leczenie NIV+IPI można było kontynuować po progresji choroby, jeśli zostały spełnione wcześniej określone wymagania (szczegółowy opis leczenia po progresji przedstawiono w załączniku do badania CheckMate 743); \*\*\*w grupie CHT chorzy przyjmowali cisplatynę (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie dożylnym) lub karboplatynę (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę) i pemetreksed (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli; dopuszczalna była redukcja dawki w grupie CHT.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CheckMate 743	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Bristol Myers Squibb</i> .	Skuteczność: tak Bezpieczeństwo: nie*	H: <i>superiority</i> **	Tak

\*ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie; \*\*analiza okresowa dla OS (p<0,0345).

## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie włączone do analizy oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku zaślepienia badań.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanne i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Selektywne raportowanie”.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
CheckMate 743	2*	0**	1	3	IIA

\*randomizacja stratyfikowana z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych;  
\*\*badanie otwarte.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	CheckMate 743	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.

Badanie	CheckMate 743	Komentarz
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty końcowe oceniane przez zaślepioną komisję lub badacza w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	nieznane	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych zgłoszonych w badaniu.***
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

\*ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; \*\*ocena guza przez zaślepioną wg kryteriów mRECIST lub RECIST 1.1 lub oba; \*\*\*analiza obejmowała również punkty końcowe, które są w toku i nie były raportowane.

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu włączonym do analizy

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 743	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat,</li> <li>histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego (z lub bez chemioterapii),</li> <li>ECOG 0-1,</li> <li>jeśli była stosowana radioterapia paliatywna, to musiała zostać ukończona na 2 tygodnie lub więcej przed rozpoczęciem badania, bez pozostałości objawów toksyczności,</li> <li>choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi RECIST (mRECIST) dla międzybłoniaka płucnej*,</li> <li>dopuszczalni byli chorzy ze zmianami pozaopłucnowymi (węzłowe, podskórne i inne przerzuty MPM) z chorobą mierzalną na podstawie tomografii lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie),</li> <li>odstawienie kortykosteroidów lub przyjmowanie stałej lub malejącej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie wcześniej chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, chemioterapii śródoperacyjnej lub bezpośrednio do jamy ciała stosowanej w leczeniu międzybłoniaka płucnej, radykalnej pneumotomii z radioterapią z modulacją intensywności lub bez niej lub radioterapii niepaliatywnej,</li> <li>nieokreślona histologia guzów,</li> <li>przerzuty do mózgu (chyba, że zostały wycięte lub były leczone radioterapią stereotaktyczną i bezobjawowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania),</li> <li>choroby autoimmunologiczne i stosowanie leków nakierunkowanych na kostymulację limfocytów T lub ścieżki punktów kontrolnych,</li> <li>współwystępujący międzybłoniak otrzewnej, osierdzia lub jąder,</li> <li>niewłaściwe funkcje hematologiczne, nerek lub wątroby,</li> <li>znane zakażenie wirusem HIV,</li> <li>objawowa choroba płuc, która może</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>dawki <math>\leq 10</math> mg prednizonu na dobę (lub jego odpowiednika) przez co najmniej 2 tygodnie przed pierwszym leczeniem,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbki guza w celu testu ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PDL-1)</li> </ul>	<p>mieć wpływ na wykrywanie i postępowanie w przypadku podejrzenia toksyczności płuc związane z lekami,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne nowotwory wymagające jednoczesnego leczenia,</li> <li>• pacjenci po przejściu nowotworu (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów <i>in-situ</i>), chyba że remisja została osiągnięta co najmniej 3 lata przed pierwszym podaniem leków (w badaniu) i żadne dodatkowe leczenie nie jest wymagane lub nie przewiduje się, że będzie konieczne w trakcie trwania badania</li> </ul>

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; mRECIST - *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; \*mierzone co najmniej 1 zmianę w 2 pozycjach na 3 różnych poziomach (łączenie do 6 pomiarów)

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu CheckMate 743 stanowili dorośli chorzy ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym, wcześniej nieleczonym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej, którzy nie kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego (z lub bez chemioterapii) w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1).

Populację 605 chorych randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Ostatecznie do badania włączono 303 chorych w grupie NIV+IPI oraz 302 chorych w grupie CHT.

Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 69 lat, a większość (77%) stanowili mężczyźni. Ponad połowa chorych (76% w grupie NIV+IPI i 75% w grupie CHT) miała potwierdzonego międzybłoniaka o typie nabłonkowatym.

W grupie NIV+IPI było więcej chorych w wieku 65-78 lat (51% vs 42%) i odpowiednio mniej chorych w wieku poniżej 65 lat (23% vs 32%) niż w grupie CHT. Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego CheckMate 743, uwzględnionego w niniejszej analizie.

Tab. 15. Charakterystyka chorych w badaniu CheckMate 743.

Charakterystyka	NIV+IPI (N=303)	CHT (N=302)
Wiek, lata, mediana (IQR)	69 (65-75)	69 (62-75)
Wiek >65, n (%)	71 (23)	96 (32)
Wiek ≥65, <78, n (%)	154 (51)	127 (42)
Wiek ≥78, n (%)	78 (26)	79 (26)
<b>Płeć, n (%)</b>		
Mężczyzna	234 (77)	233 (77)
Kobieta	69 (23)	69 (23)
<b>Region, n (%)</b>		
Ameryka Północna	32 (11)	27 (9)
Europa	177 (58)	175 (58)
Azja	26 (9)	39 (13)
Inne*	68 (22)	61 (20)
<b>ECOG, n (%)</b>		
0	114 (38)	128 (42)
1	189 (62)	173 (57)
<b>Status palenia, n (%)</b>		
Obecny lub dawny palacz	173 (57)	171 (57)
Nigdy	127 (42)	122 (40)
Nieznany	3 (1)	9 (3)
<b>Histologia, n (%)</b>		
Typ nabłonkowy	229 (76)	227 (75)
Typ nienabłonkowy	74 (24)	75 (25)
Typ mięsakowaty	35 (12)	36 (12)
Typ mieszany lub inny	39 (13)	39 (13)
<b>Stadium, n (%)</b>		
1	12 (4)	20 (7)
2	23 (8)	22 (7)
3	103 (34)	106 (35)
4	160 (53)	149 (49)
Nie raportowano	5 (2)	5 (2)
<b>Poprzednie leczenie przeciwnowotworowe, n (%)</b>		
Radioterapia**	29 (10)	28 (9)
Terapia systemowa***	1 (<1)	0
<b>Status PDL-1, n (%)</b>		
<1%	57/289 (20%)	78/297 (26%)
≥1%	232/289 (80%)	219/297 (74)

\*Australia, Brazylia, Chile i Południowa Afryka; \*\*radioterapia prowadzona jako leczenie paliatywne, w celu leczenia bólu lub profilaktycznego napromieniowania ścieżki w przypadku biopsji guza;

\*\*\*w wyniku nieprawidłowego spisu danych, jeden chorych w grupie NIV+IPI przyjmował wcześniej przeciwnowotworową terapię systemową.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe*	Eksploracyjne punkty końcowe ^
CheckMate 743	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>czas do uzyskania odpowiedni na leczenie,</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (radiograficzna ocena guza**),</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki zgłaszane przez chorego (obciążenia związane z objawami choroby i jakość życia)***</li> </ul>

\*w badaniu oceniano również inne punkty końcowe (farmakokinetykę, biomarkery i immunogenność), które są w toku i nie zostały zareportowane w badaniu; \*\*ocena za pomocą mRECIST dla zmian płucnowych i za pomocą RECIST 1.1 dla innych zmian; ^eksploracyjne punkty końcowe mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego; \*\*\*wyniki przedstawione w abstrakcie Scherpereel 2020;

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W badaniu CheckMate 743 (Baas 2021; mediana okresu obserwacji 29,7 mies.), w czasie analizy, 5 (2%) pacjentów w grupie NIV+IPI, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę, kontynuowało leczenie, natomiast w grupie chemioterapii żaden chory w momencie analizy nie kontynuował leczenia.

W grupie NIV+IPI 25 (8%) chorych ukończyło 2-letnie leczenie immunoterapią, natomiast w grupie CHT 174 (62%) otrzymało 6 pełnych cykli chemioterapii i ukończyło leczenie. W czasie trwania badania jeden chorych w grupie NIV+IPI przerwał leczenie, ale otrzymał kolejną linię przed potwierdzeniem progresji.

Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, która wystąpiła u 61% chorych w grupie NIV+IPI i 16% chorych w grupie CHT. Z powodu toksyczności udział w badaniu przerwało 20% chorych w grupie NIV+IPI oraz 8% pacjentów w grupie CHT, a z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem 4% pacjentów w grupie NIV+IPI i 3% pacjentów w grupie CHT.

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższych tabelach.

Tab. 17. Odsetek pacjentów, którzy przerwali oraz kontynuują leczenie: CheckMate 743 (Baas 2021), cz. 1.

Badanie	mITT, N	Kontynuacja leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)					
				Progresja choroby, n (%)	Toksyczność, n (%)	Zdarzenia niepożądane niezwiązane z lekiem, n (%)	Prośba pacjenta, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
<b>CheckMate 743</b>									
NIV+IPI	300*	5 (2)	295 (98)	182 (61)	59 (20)	12 (4)	4 (1)	6 (2)	0
CHT	284**	0	284 (100)	44 (16)	24 (8)	9 (3)	10 (4)	3 (1)	1 (<1)

mITT - populacja chorych, którzy otrzymali leczenie; \*w grupie NIV+IPI 3 chorych nie otrzymało leczenia ze względu na wycofanie zgody (n=1) i niespełnianie dłużej kryteriów włączenia do badania (n=2).

Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy przerwali oraz kontynuują leczenie: CheckMate 743 (Baas 2021), cz. 2.

Badanie	mITT, N	Kontynuacja leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
				Maksymalny efekt kliniczny, n (%)	Nieprzestrzeganie lub słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich, n (%)	Niespełnianie kryteriów włączenia, n (%)	Inne, n (%)	Nie raportowano, n (%)
<b>CheckMate 743</b>								
NIV+IPI	300*	5 (2)	295 (98)	10 (3)	1 (<1)	4 (1)	13 (4)	4 (1)
CHT	284**	0	284* (100)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	189 (67)***

mITT - populacja chorych, którzy otrzymali leczenie; \*w grupie NIV+IPI 3 chorych nie otrzymało leczenia ze względu na wycofanie zgody (n=1) i niespełnianie dłużej kryteriów włączenia do badania (n=2); \*\*\*w grupie CHT 176 chorych ukończyło leczenie, tj. otrzymało 6 pełnych cykli chemioterapii;



Kolejne leczenie systemowe otrzymało 44% (134/303) chorych w grupie NIV+IPI, z czego 3% (n=10) otrzymało immunoterapię, a 43% (n=131) chorych chemioterapię. Z kolei w grupie CHT kolejne leczenie systemowe otrzymało 41% (n=123/302) chorych: 20% (n=61) immunoterapię i 31% (n=95) chemioterapię. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące stosowanego leczenia w ramach kolejnych linii.

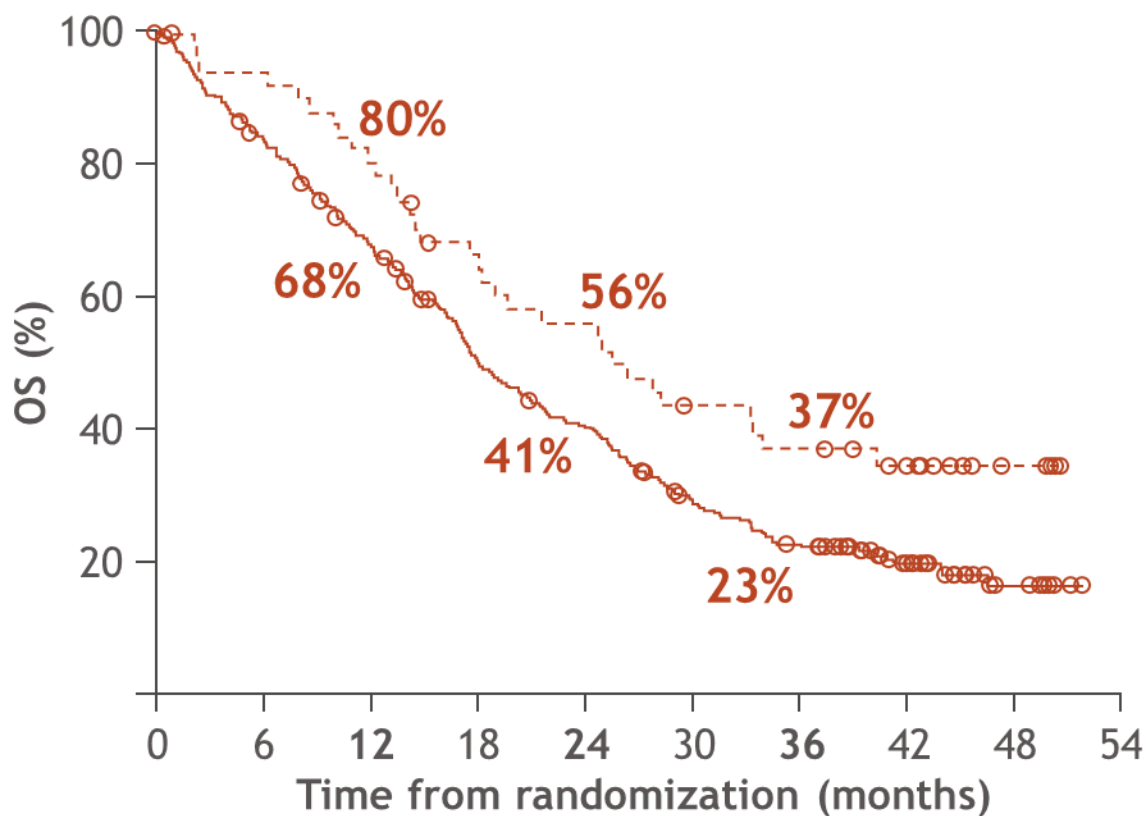
**Tab. 19. Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia w badaniu CheckMate 743.**

Kolejna terapia	NIV+IPI (N=303)	CHT (N=302)
Radioterapia	23 (7,6%)	28 (9,3%)
Leczenie operacyjne	1 (0,3%)	3 (1,0%)
Terapia systemowa	134 (44,2%)	123 (40,7%)
Immunoterapia	10 (3,3%)	61 (20,2%)
Chemioterapia	131 (43,2%)	95 (31,5%)

Dane z przedłużonej obserwacji chorych (publikacja Peters 2021 - mediana okresu obserwacji 43,1 mies.) wskazują, że kolejne leczenie systemowe otrzymało 45% chorych w grupie NIV+IPI (4% otrzymało immunoterapię i 43% chorych chemioterapię) oraz 42% chorych w grupie CHT (22% chorych otrzymało immunoterapię i 33% chorych chemioterapię).

W publikacji Peters 2021 (mediana okresu obserwacji 43,1 mies.) mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji chorych, którzy przegrali leczenie nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (N=52) wyniosła 25,4 mies. i spadła do 20,0 mies. po przerwaniu leczenia - patrz poniższy wykres. Wyniki wskazują na dłuższy czas przeżycia w analizowanej subpopulacji w porównaniu do całej populacji (mediana: 18,1 mies.; patrz rozdz. 5.1). Po 3 latach odsetek chorych przeżywających wynosił 37% (dla porównania w populacji całkowitej wynosił 23%).

Ryc. 4. Przeżycia całkowite (OS) w populacji chorych, którzy przerwali leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej.

Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 19.10.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02899299	Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients (CheckMate743).	Badanie CheckMate 743 włączone do przeglądu.

Tab. 21. Wyniki przeglądu dostępnych na [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 19.10.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2016-001859-43	A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in unresectable Pleural Mesothelioma.	Badanie CheckMate 743 włączone do przeglądu.

## 5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743).

W analizie skuteczności oceniano:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
  - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- drugorzędowe punkty końcowe:
  - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*),
  - odpowiedź na leczenie,
  - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- eksploracyjne punkty końcowe:
  - wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. *patient-reported outcomes*).

W badaniu CheckMate 743 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych (populacja ITT). Dla oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie analizę przeprowadzono w populacji chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu CheckMate 743 wyniosła 29,7 miesiąca (Baas 2021) i 43,1 miesiąca (Peters 2021).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) oraz chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną na podstawie badania CheckMate 743 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite, mies. mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite po roku, n* (% [95%CI])	Przeżycie całkowite po 2 latach, n* (% [95%CI])	Przeżycie całkowite po 3 latach, n* (%)
Baas 2021 <sup>^</sup>		HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002			
NIV+IPI	303	18,1 [16,8; 21,4]	206 (68 [62,3; 72,8])	124 (41 [35,1; 46,5])	bd
CHT	302	14,1 [12,4; 16,2]	175 (58 [51,7; 63,2])	82 (27 [21,9; 32,4])	bd
Peters 2021 <sup>^</sup>		HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87], p<0,05			
NIV+IPI	303	18,1 [16,8; 21,0]	206 (68)	124 (41)	70 (23)
CHT	302	14,1 [12,4; 16,3]	175 (58)	82 (27)	45 (15)

NIV+IPI - niwolumab + ipilimumab, CHT - chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), <sup>^</sup>mediana okresu obserwacji 29,7 mies.; <sup>^^</sup>mediana okresu obserwacji 43,1 mies.; \*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacjach.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji*, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji po roku, n** (%)	Przeżycie wolne od progresji po 2 latach, n** (% [95%CI])	Przeżycie wolne od progresji po 3 latach, n** (%)
Baas 2021 <sup>^</sup>		HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns			
NIV+IPI	303	6,8 [5,6; 7,4]	91 (30)	48 (16 [11,7; 21,5])	bd
CHT	302	7,2 [6,9; 8,0]	72 (24)	21 (7 [4,0; 11,7])	bd
Peters 2021 <sup>^</sup>		HR=0,92 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns			
NIV+IPI	303	6,8 [5,6; 7,4]	91 (30)	55 (18)	42 (14)
CHT	302	7,2 [6,9; 8,0]	76 (25)	21 (7)	3 (1)

NIV+IPI - niwolumab + ipilimumab, CHT - chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), <sup>^</sup>mediana okresu obserwacji 29,7 mies.; <sup>^^</sup>mediana okresu obserwacji 43,1 mies.; \*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; \*zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę (przyjęto, że w momencie zgonu następuje progresja); \*\*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacjach.

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Odpowiedź na leczenie*, n (% [95%CI])	Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Choroba stabilna, n (%)
Baas 2021 <sup>^</sup>					
NIV+IPI	303	120 (40 [34,1; 45,4])	5 (2)	115 (38)	112 (37)
CHT	302	129 (43 [37,1; 48,5])	0	129 (43)	125 (41)
Peters 2021 <sup>^</sup>					
NIV+IPI	303	120 (40)	8 (3)	112 (37)**	bd
CHT	302	133 (44)	0	133 (43)**	bd

NIV+IPI - nivolumab + ipilimumab, CHT - chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna); <sup>^</sup>mediana okresu obserwacji 29,7 mies.; <sup>^^</sup>mediana okresu obserwacji 43,1 mies.; \*zdefiniowana jako najlepsza odpowiedź na leczenie całkowita lub częściowa; \*\*obliczono na podstawie danych dla ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi na leczenie przedstawionych w publikacji Peters 2021.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Niecałkowita odpowiedź na leczenie i brak progresji choroby, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Wskaźnik kontroli choroby (choroba kontrolowana)*, n (% [95%CI])
CheckMate 743				
NIV+IPI	303	0	55 (18)	232 (77 [71,4; 81,2])
CHT	302	3 (1)	14 (5)	257 (85 [80,6; 88,9])

NIV+IPI - nivolumab + ipilimumab, CHT - chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), \*odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie - całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną.

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mies., mediana [IQR]	Czas trwania odpowiedzi**, mies., mediana [95%CI]	Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok, n*** (% [95%CI])	Odpowiedź na leczenie trwająca co 2 lata, n*** (% [95%CI])
Baas 2021 <sup>^</sup>	*				
NIV+IPI	120	2,7 [1,45; 3,27]	11,0 [8,1; 16,5]	56 (47 [37; 56])	38 (32 [23; 41])
CHT	129	2,5 [1,41; 3,02]	6,7 [5,3; 7,1]	34 (26 [18;34])	10 (8 [3; 15])
Peters 2021 <sup>^</sup>					
NIV+IPI	120	bd	11,6	57 (48)	40 (33)
CHT	133	bd	6,7	36 (27)	11 (8)

NIV+IPI - niwolumab + ipilimumab, CHT - chemioterapia (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), IQR - rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*), <sup>\*</sup>chorzy, którzy opowiedzieli na leczenie; <sup>\*\*</sup>zdefiniowany jako czas od momentu wystąpienia pierwszej odpowiedzi do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę, bez względu na to, które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze; <sup>\*\*\*</sup>obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji lub na wykresie.

## 5.1 Przeżycie całkowite

### Mediana przeżycia całkowitego

W publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) mediana przeżycia całkowitego (stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę) w grupie chorych leczonych nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) wyniosła 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,4], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,2]. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych CHT (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002).

Mediana przeżycia całkowitego była podobna w obu analizowanych schematach chemioterapii: 13,7 mies. [95%CI: 11,8; 17,9] u chorych leczonych pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną i 15,0 [95%CI: 12,2; 17,9] u chorych leczonych pemetreksedem w połączeniu z karboplatiną.

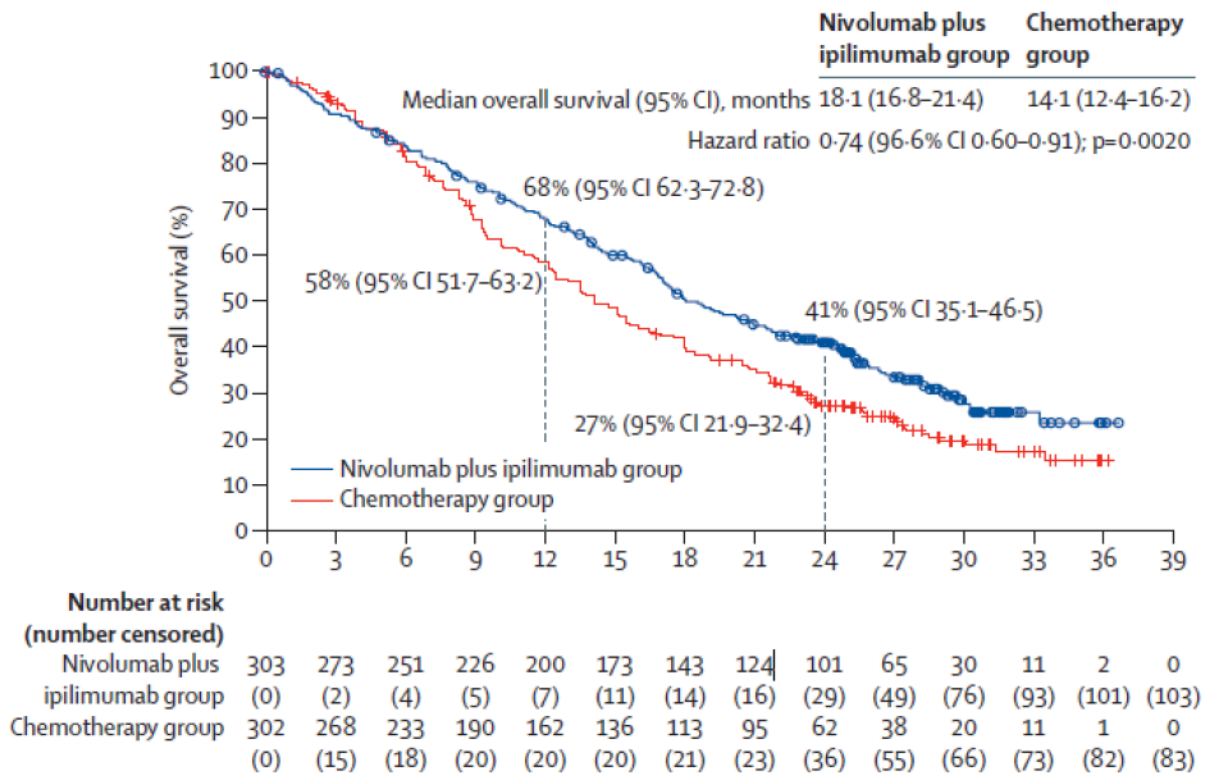
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,0] vs 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,3]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87], p<0,005.

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite.

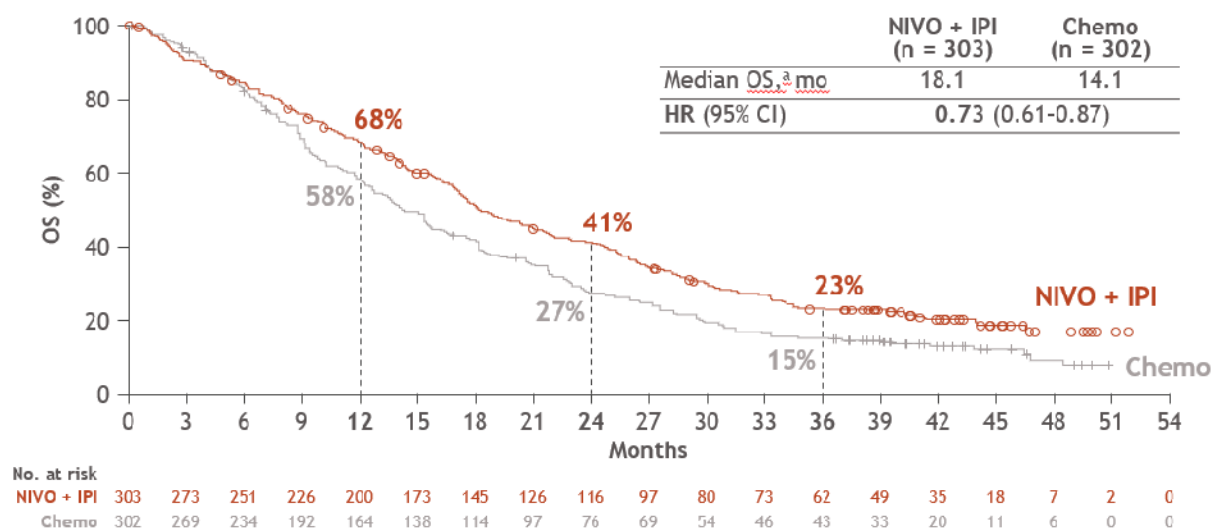
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	NIV+IPI, mies., mediana [95% CI]	CHT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS po 30 mies.	303/302	18,1 [16,8; 21,4]	14,1 [12,4; 16,2]	0,74 [0,60; 0,91]	0,002
OS po 43 mies.	303/302	18,1 [16,8; 21,0]	14,1 [12,4; 16,3]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,05



Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite.



Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite.



### **Przeżycie całkowite - % chorych przeżywających**

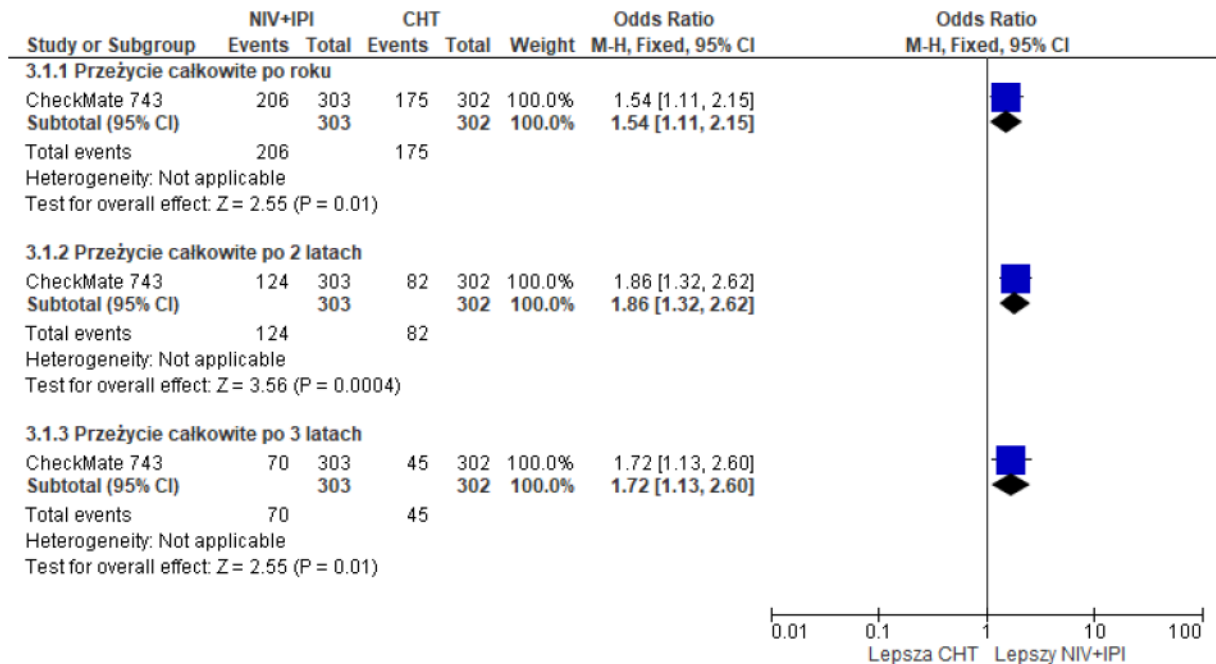
W publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po roku (68% vs 58%; OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01; RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p<0,00001; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 42]) i odsetki chorych przeżywających po 2 latach (41% vs 27%; OR=1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,21], p=0,0003; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 16]).

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia całkowitego po roku i po 2 latach oraz wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po 3 latach (23% vs 15%; OR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,60], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 21]).

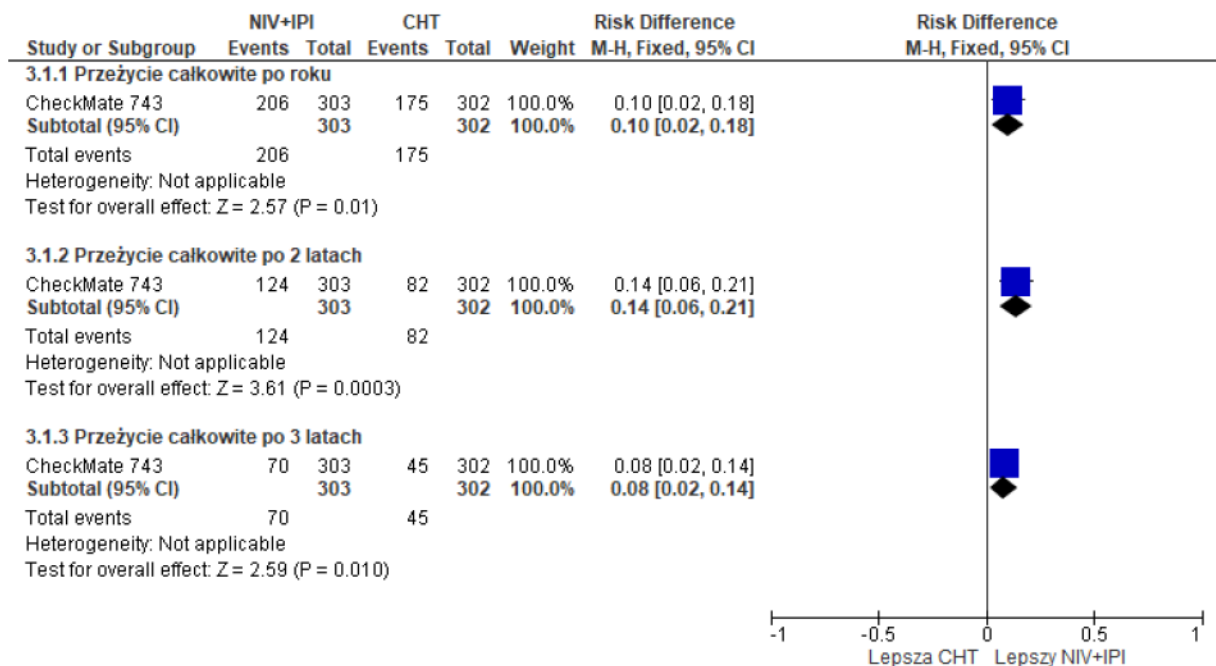
**Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku i po 2 latach.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>N<sub>i</sub>/N<sub>k</sub></b>	<b>OR [95%CI]</b>	<b>p</b>	<b>RD [95%CI]</b>	<b>p</b>	<b>NNT [95%CI]</b>
OS po roku	303/302	1,54 [1,11; 2,15]	0,01	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	10 [6; 42]
OS po 2 latach	303/302	1,86 [1,32; 2,62]	0,0004	0,14 [0,006; 0,21]	0,0003	8 [5; 16]
OS po 3 latach	303/302	1,72 [1,13; 2,60]	0,01	0,08 [0,02; 0,14]	0,01	13 [7; 21]

Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021, Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku, po 2 latach i po 3 latach (OR).



Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021, Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku, po 2 latach i po 3 latach (RD).



## 5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

### Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu CheckMate 743 przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji, zgonu bez względu na przyczynę lub ostatniej oceny guza.

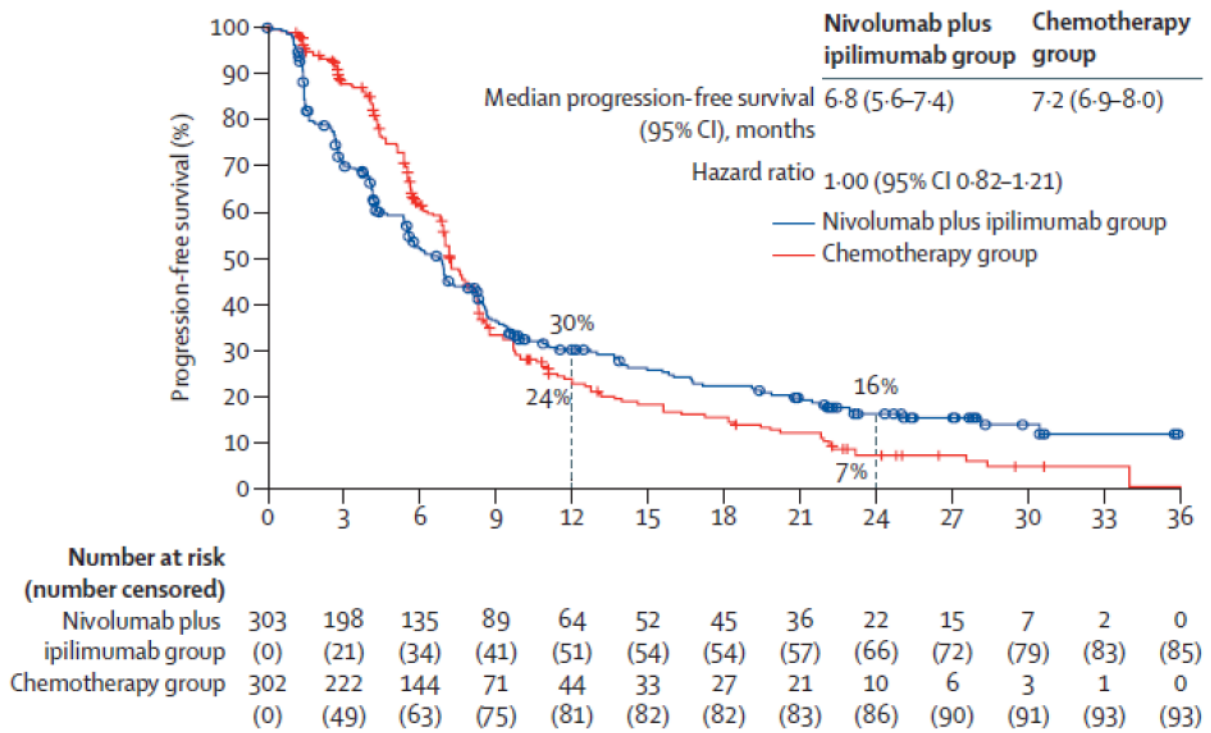
W publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) wyniosła 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4], a w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią - 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0]. Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowanego w grupie NIV+IPI i w grupie CHT (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns).

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4] vs 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0]; HR=0,92 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns.

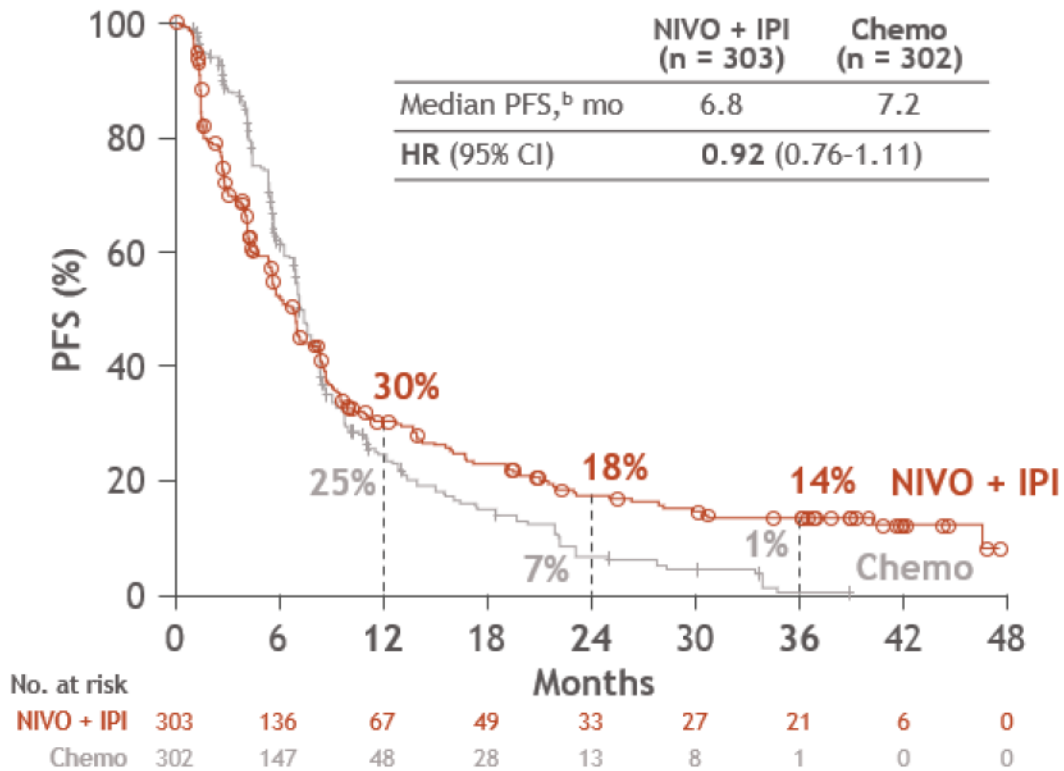
**Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	NIV+IPI, mies., mediana [95% CI]	CHT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS po 30 mies.	303/302	6,8 [5,6; 7,4]	7,2 [6,9; 8,0]	1,00 [0,82; 1,21]	ns
PFS po 43 mies.	303/302	6,8 [5,6; 7,4]	7,2 [6,9; 8,0]	0,92 [0,76; 1,11]	ns

Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIVO+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby.



### Przeżycie wolne od progresji - % chorych przeżywających bez progresji choroby

W publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (16% vs 7%; OR=2,52 [95%CI: 1,47; 4,32], p=0,0008; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0005; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 26]).

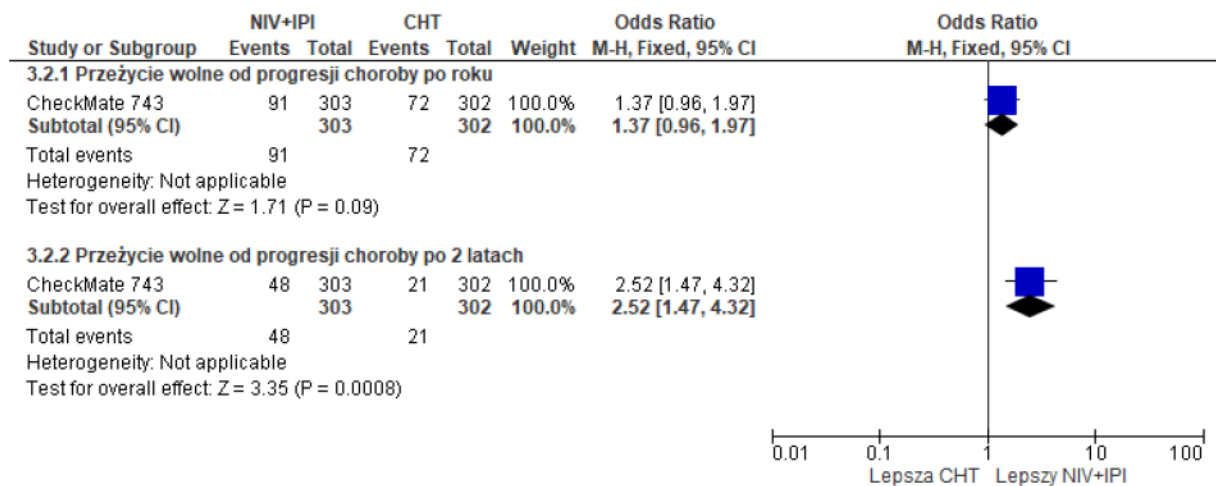
W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby po roku nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (30% vs 24%; OR=1,37 [95%CI: 0,96; 1,97], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Analiza po 43,1 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby po roku (30% vs 25%; OR=1,28 [95%CI: 0,89; 1,83], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=ns) i po 2 latach (18% vs 7%; OR=2,97 [95%CI: 1,75; 5,05], p<0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,0001; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=9 [95%CI: 7; 17]) oraz wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 3 latach (14% vs 1%; OR=16,04 [95%CI: 4,91; 52,35], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p<0,00001; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 12]).

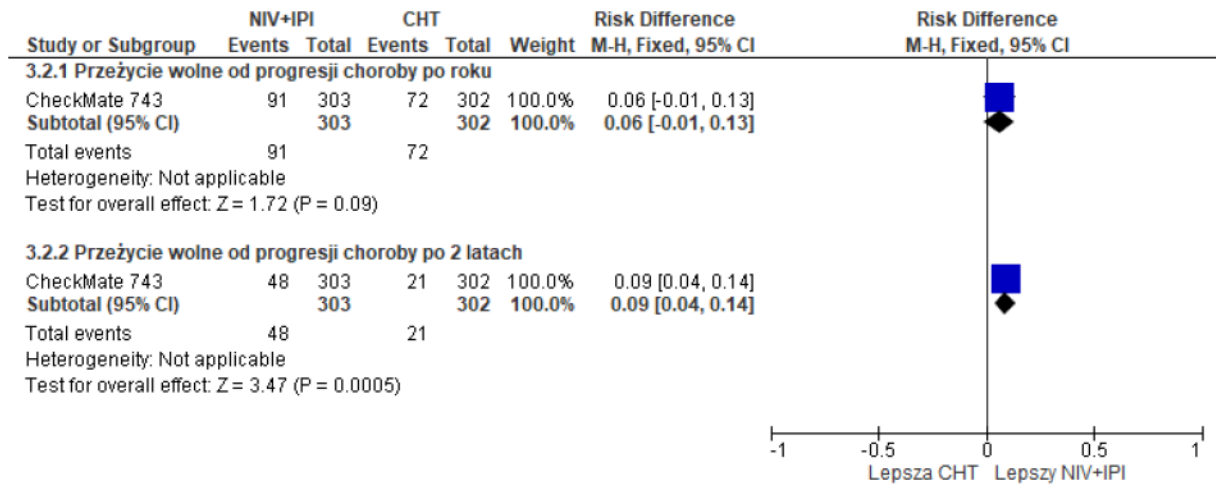
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies.</b>						
PFS po roku	303/302	1,37 [0,96; 1,97]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns	na
PFS po 2 latach	303/302	2,52 [1,47; 4,32]	0,0008	0,09 [0,04; 0,13]	0,0005	12 [8; 26]
<b>Mediana okresu obserwacji: 43,1 mies.</b>						
PFS po roku	303/302	1,28 [0,89; 1,83]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na
PFS po 2 latach	303/302	2,97 [1,75; 5,05]	<0,0001	0,11 [0,06; 0,16]	<0,0001	9 [7; 17]
PFS po 3 latach	303/302	16,04 [4,91; 52,35]	<0,00001	0,13 [0,09; 0,17]	<0,00001	8 [6; 12]

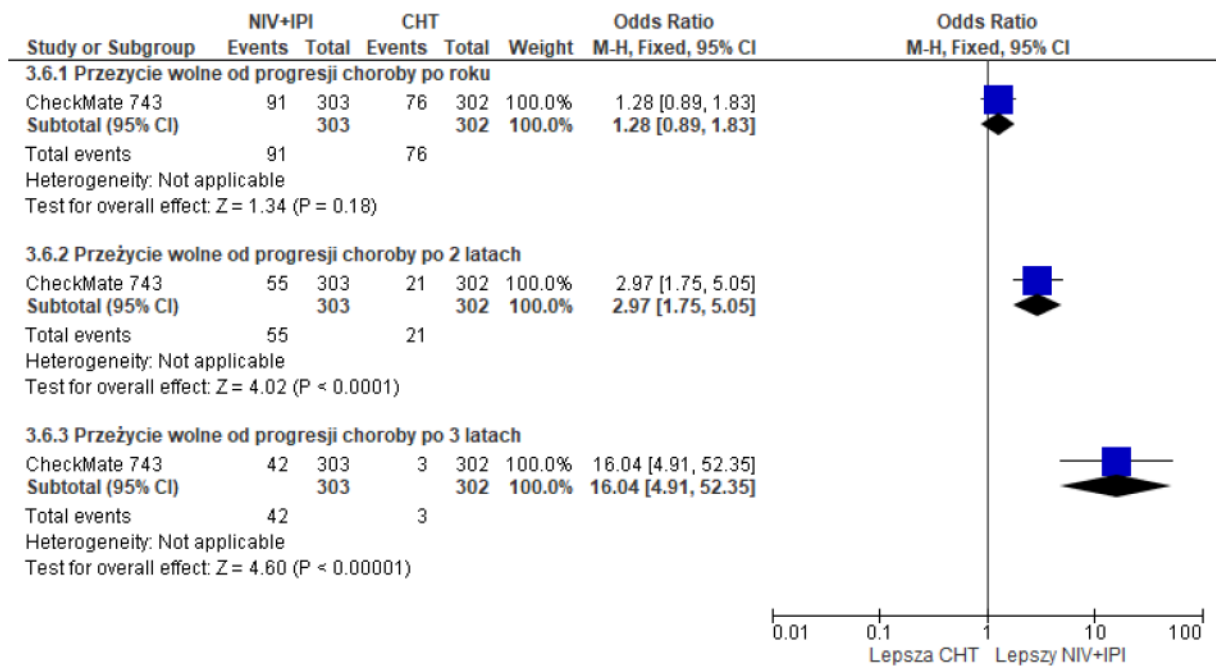
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach (RD).

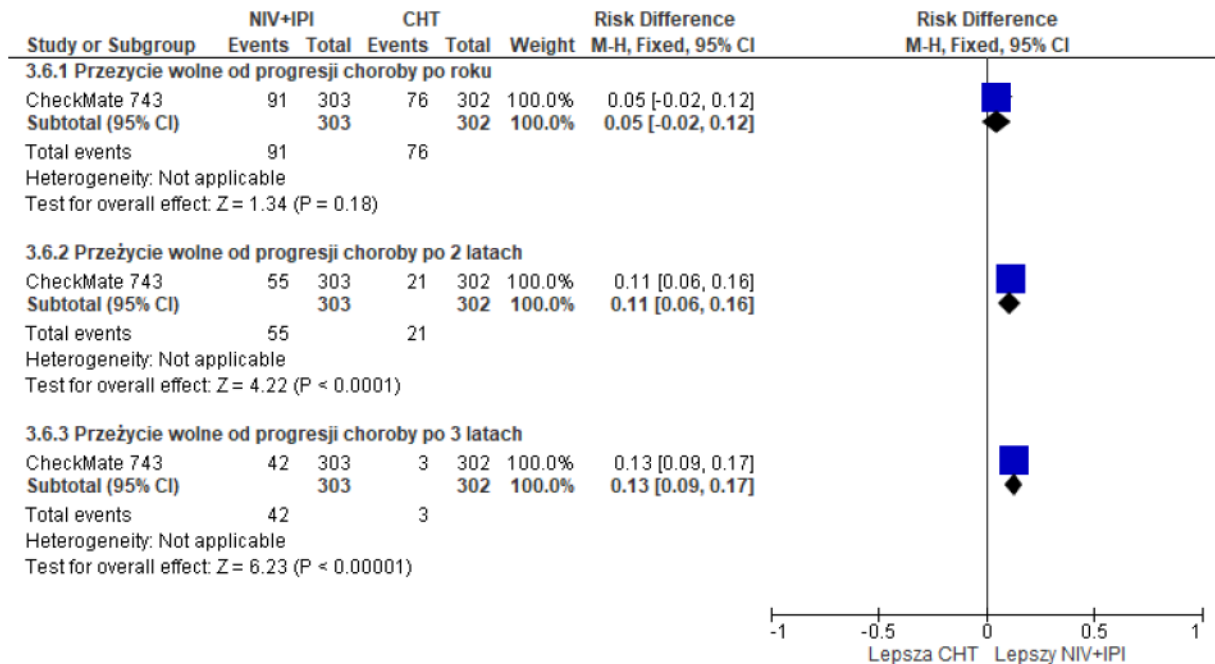


Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku, po 2 latach i po 3 latach (OR).





Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku, po 2 latach i po 3 latach (RD).



## 5.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu CheckMate 743 odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) zdefiniowano jako odsetek chorych z najlepszą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.

Wyniki analizy skuteczności (publikacja Baas 2021; mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:

- odpowiedzi na leczenie (OR=0,88 [95%CI: 0,64; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,82 [95%CI: 0,59; 1,14], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- choroby stabilnej (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- niecałkowitej odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,74], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie były porównywalne w obu analizowanych grupach w odniesieniu do parametru względnego oraz istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT

w przypadku parametru bezwzględnego (OR=11,15 [95%CI: 0,61; 202,49], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,03], p=0,04; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=61 [95%CI: 32; 1195]).

W grupie chorych leczonych standardową chemioterapią obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania kontroli choroby, tj. najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie - całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej, niż w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (OR=0,57 [95%CI: 0,38; 0,87], p=0,008; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,02], p=0,007; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Progresję choroby raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie chorych stosujących niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią standardową (OR=4,56 [95%CI: 2,48; 8,40], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=11 [95%CI: 6; 43]).

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03], p=ns; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=na) oraz częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,75 [95%CI: 0,54; 1,03], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01], p=ns; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=na).

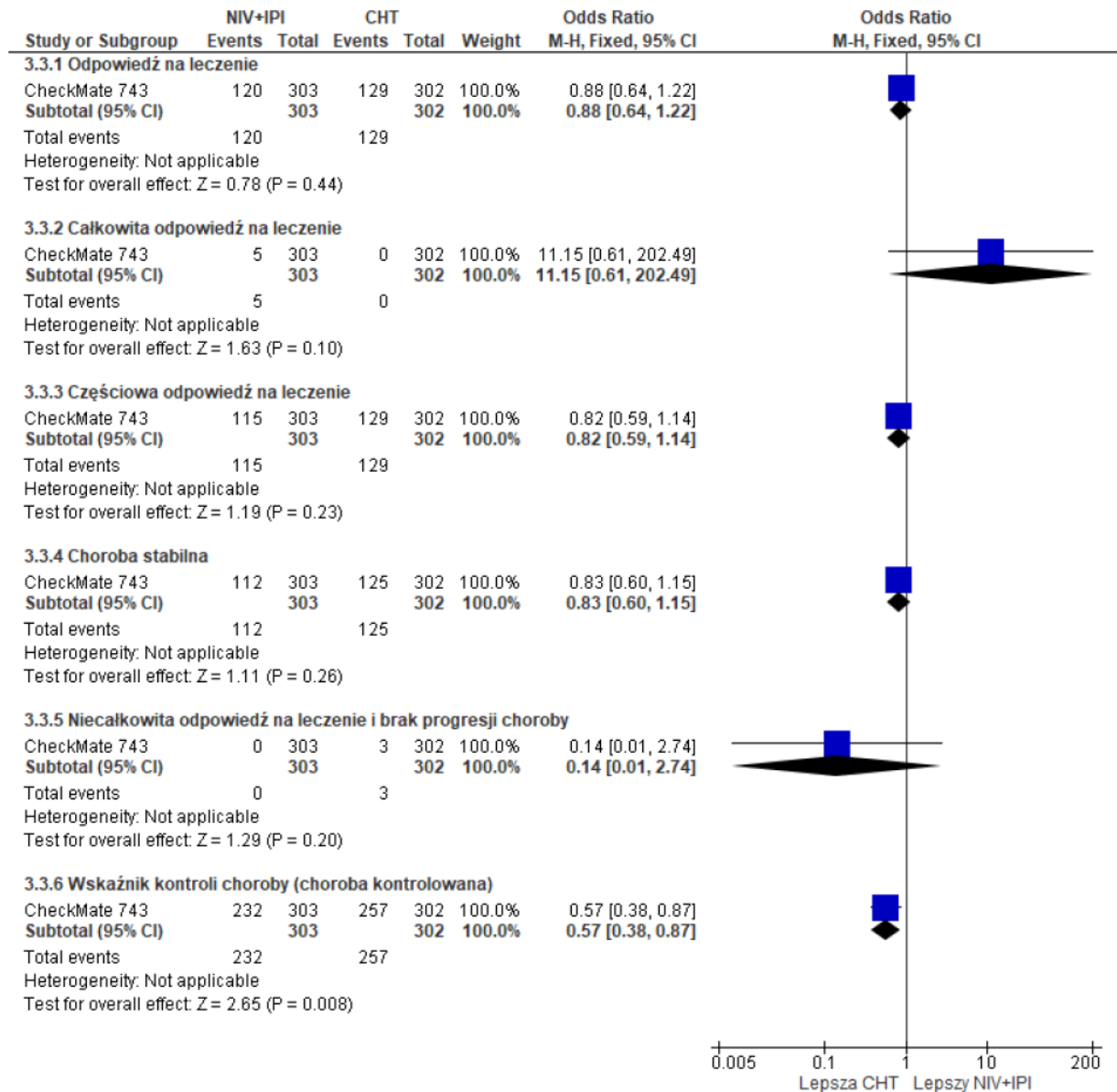
Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI niż w grupie CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=17,40 [95%CI: 1,00; 302,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,007; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=38 [95%CI: 22; 137]).

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie.

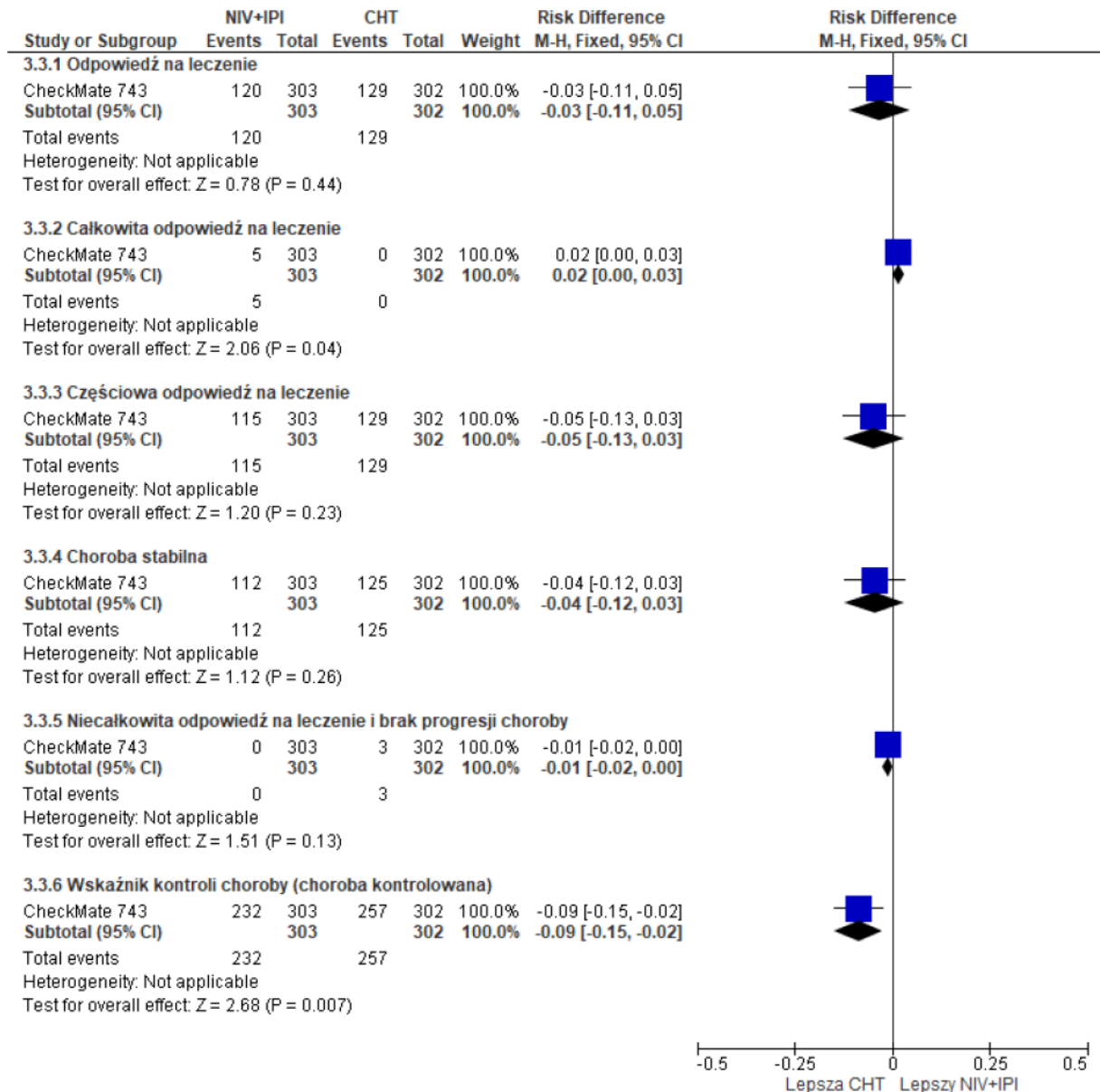
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
<b>Mediana okresu obserwacji: 29,7 mies.</b>						
Odpowiedź na leczenie	303/302	0,88 [0,64; 1,22]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Całkowita odpowiedź na leczenie	303/302	11,15 [0,61; 202,49]	ns	0,02 [0,001; 0,03]	0,04	61 [32; 1195]
Częściowa odpowiedź na leczenie	303/302	0,82 [0,59; 1,14]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
Choroba stabilna	303/302	0,83 [0,60; 1,15]	ns	-0,04 [-0,12; 0,03]	ns	na
Niecałkowita odpowiedź na leczenie i brak progresji choroby	303/302	0,14 [0,01; 2,74]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
Wskaźnik kontroli choroby	303/302	0,57 [0,38; 0,87]	0,008	-0,09 [-0,15; -0,02]	0,007	na
Progresja choroby	303/302	4,56 [2,48; 8,40]	<0,00001	0,14 [0,09; 0,18]	<0,00001	11 [6; 43]
<b>Mediana okresu obserwacji: 43,1 mies.</b>						
Odpowiedź na leczenie	303/302	0,83 [0,60; 1,15]	ns	-0,04 [-0,12; 0,03]	ns	na
Całkowita odpowiedź na leczenie	303/302	17,40 [1,00; 302,87]	ns	0,03 [0,01; 0,05]	0,007	38 [22; 137]
Częściowa odpowiedź na leczenie	303/302	0,75 [0,54; 1,03]	ns	-0,07 [-0,15; 0,01]	ns	na

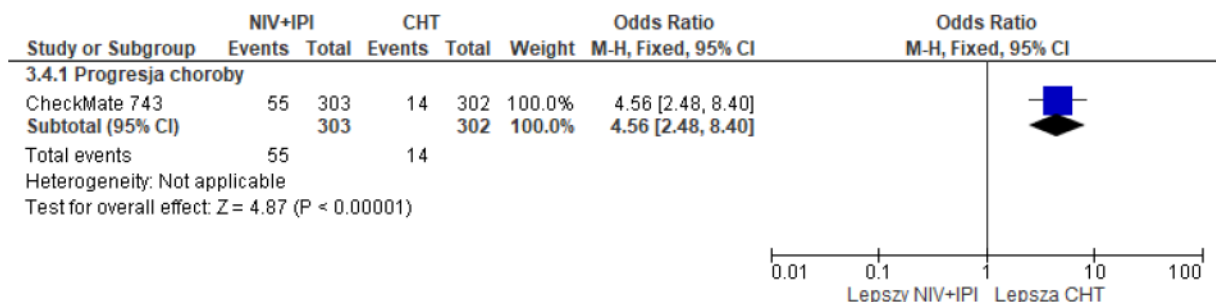
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR).



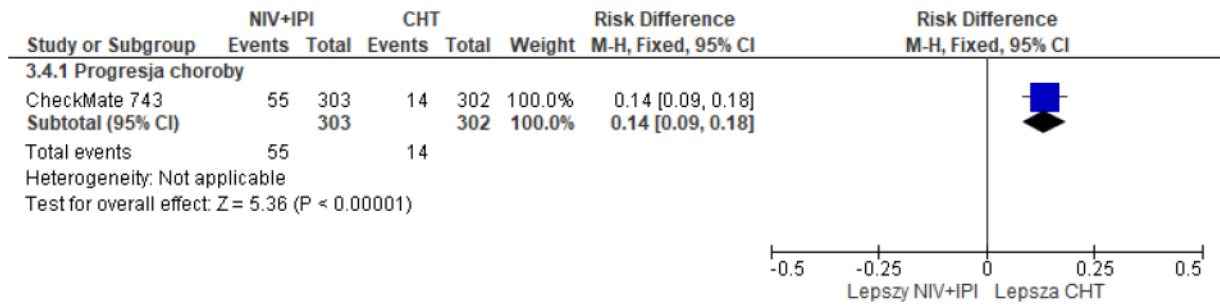
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD).



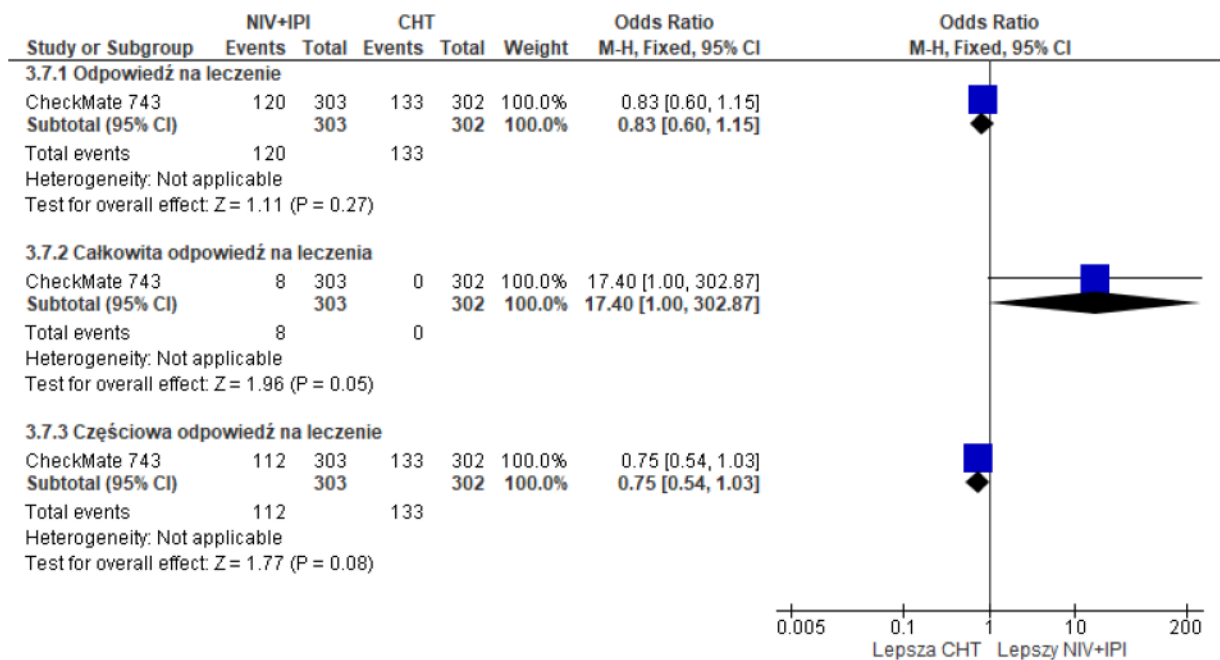
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR).



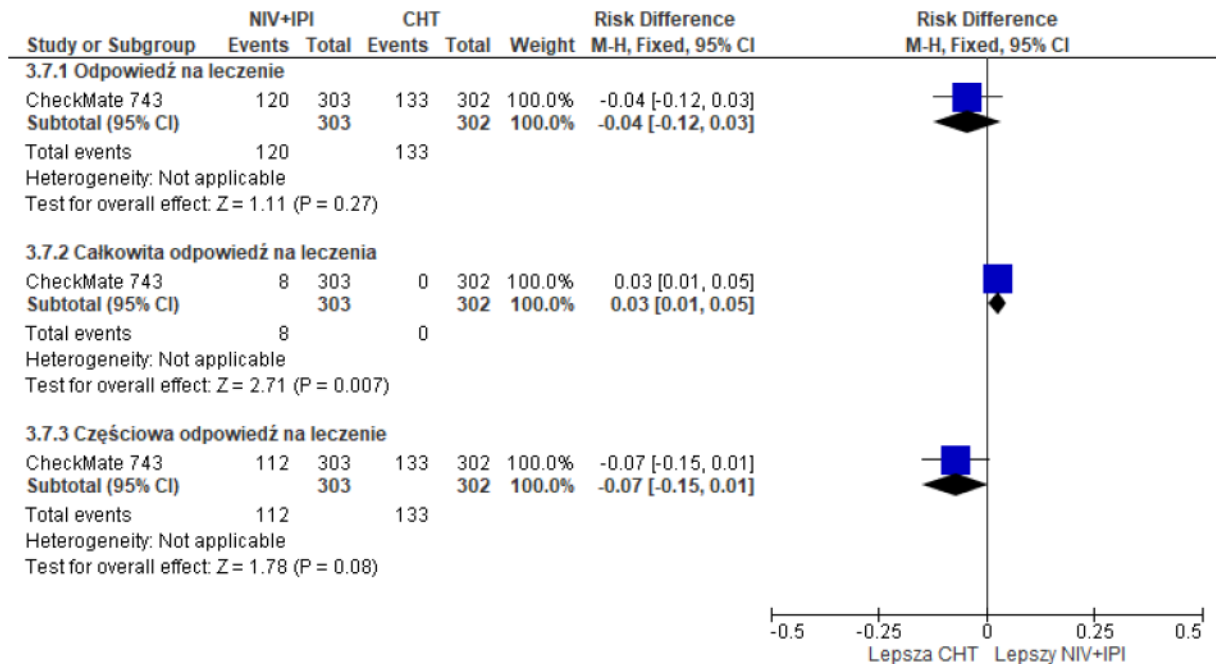
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD).



Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie (RD).

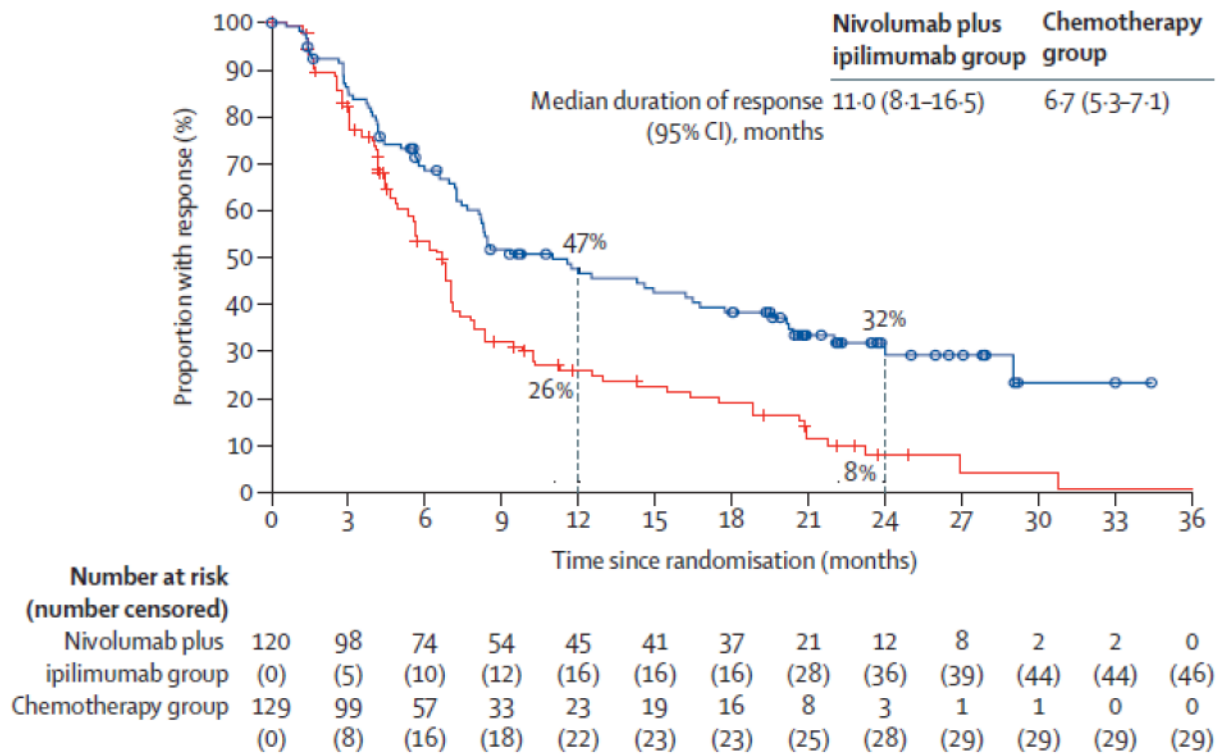


## 5.4 Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie

W publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) Kontrolę choroby (zdefiniowaną jako najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie, tj. całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub chorobę stabilną) uzyskało 77% chorych w grupie NIV+IPI z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi 2,7 mies. [IQR: 1,45; 3,27] i 85% chorych w grupie CHT z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi 2,5 mies. [IQR: 1,41; 3,02].

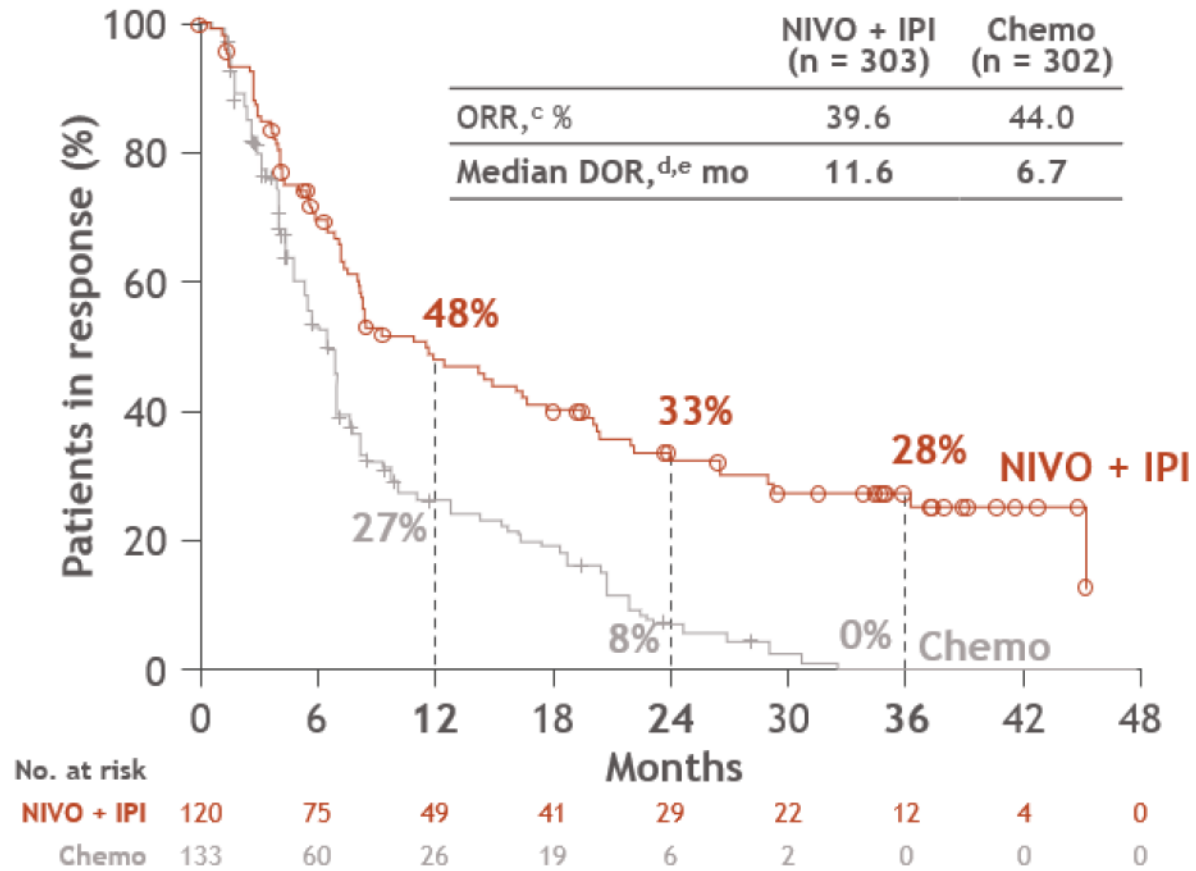
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u wszystkich chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wyniosła 11,0 mies. [95%CI: 8,1; 6,5] w grupie NIV+IPI i 6,7 mies. [95%CI: 5,3; 7,1] w grupie CHT (patrz Ryc. 21). W ramach przedłużonej obserwacji chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie NIV+IPI wyniosła 11,6 mies., a w grupie CHT 6,7 mies. (patrz Ryc. 23).

Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.





Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.



### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu CheckMate 743 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej rok (OR=2,44 [95%CI: 1,44; 34,16], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,32], p=0,02; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 12]) i odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej 2 lata (OR=5,51 [95%CI: 2,60; 11,69], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,14; 0,33], p<0,00001; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=5 [95%CI: 3; 7]).

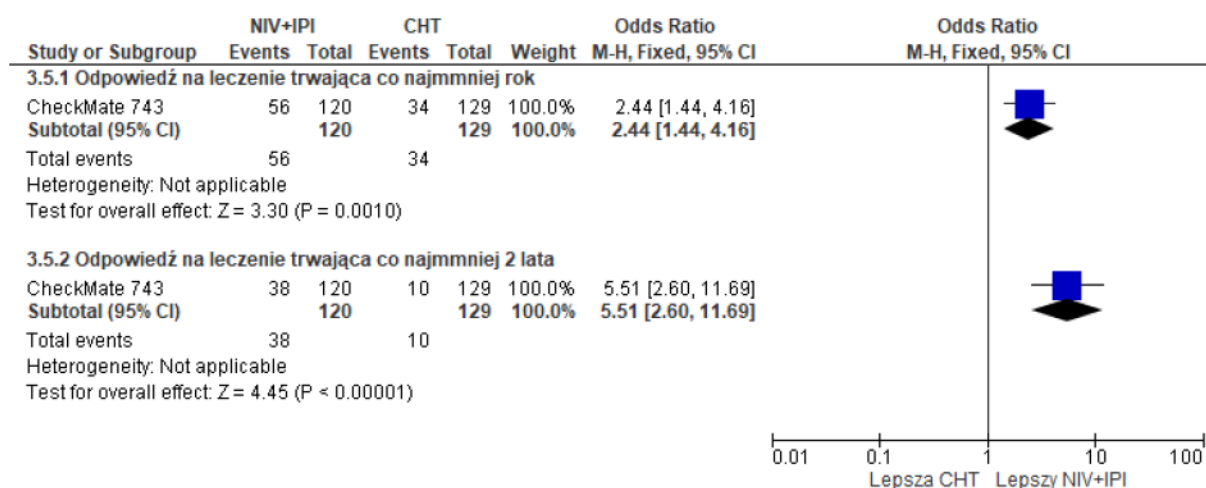
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata.

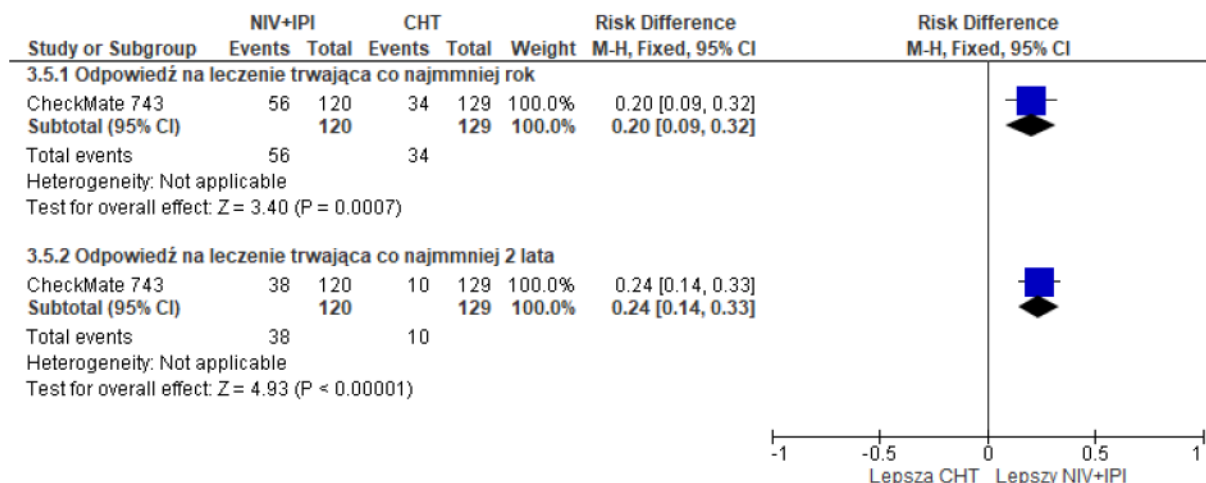
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej	303/302	2,44 [1,44; 4,16]	0,001	0,20 [0,09; 0,32]	0,0007	5 [4; 12]

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
rok						
Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej 2 lata	303/302	5,51 [2,60; 11,69]	<0,00001	0,24 [0,14; 0,33]	<0,00001	5 [3; 7]

Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata (OR).



Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata (RD).



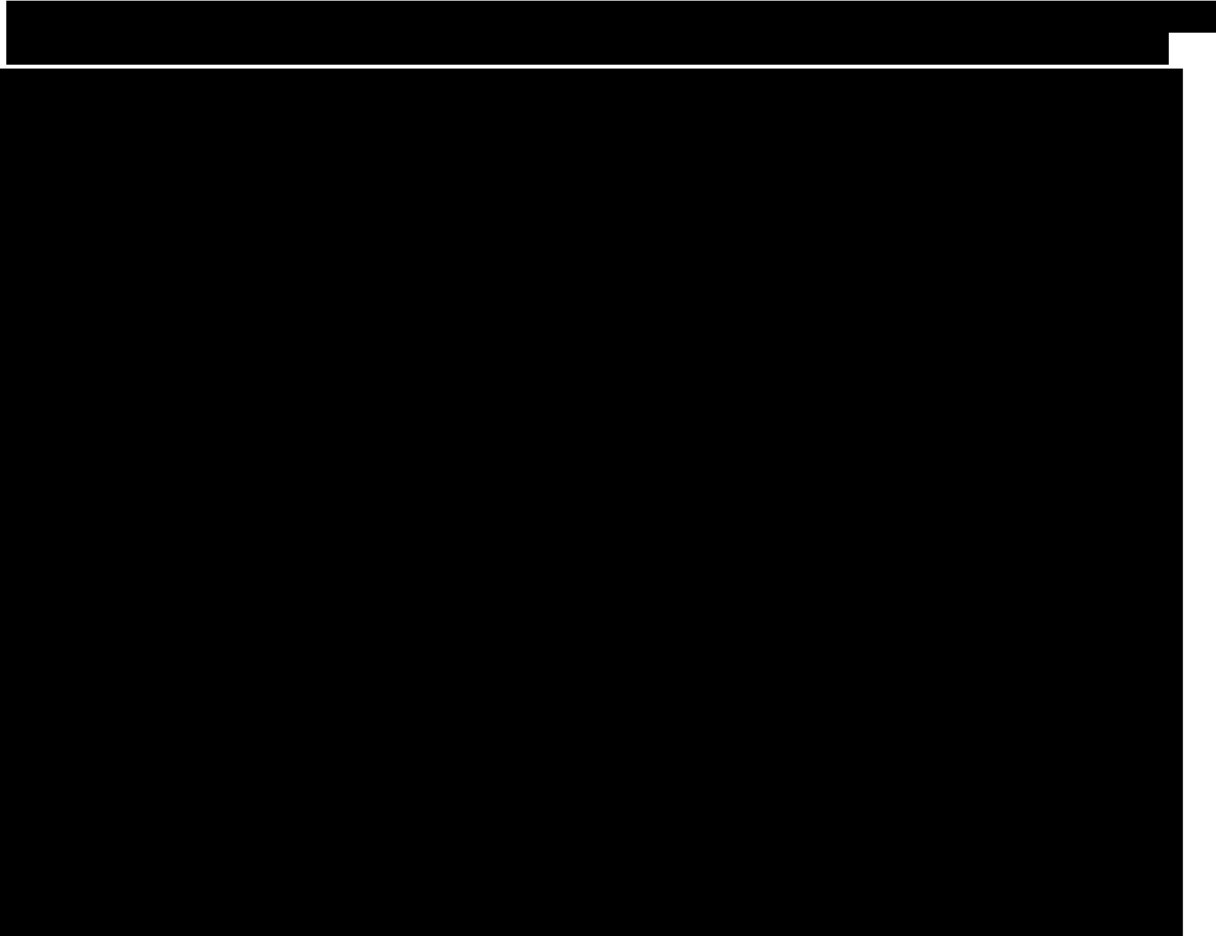
## 5.5 Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs)

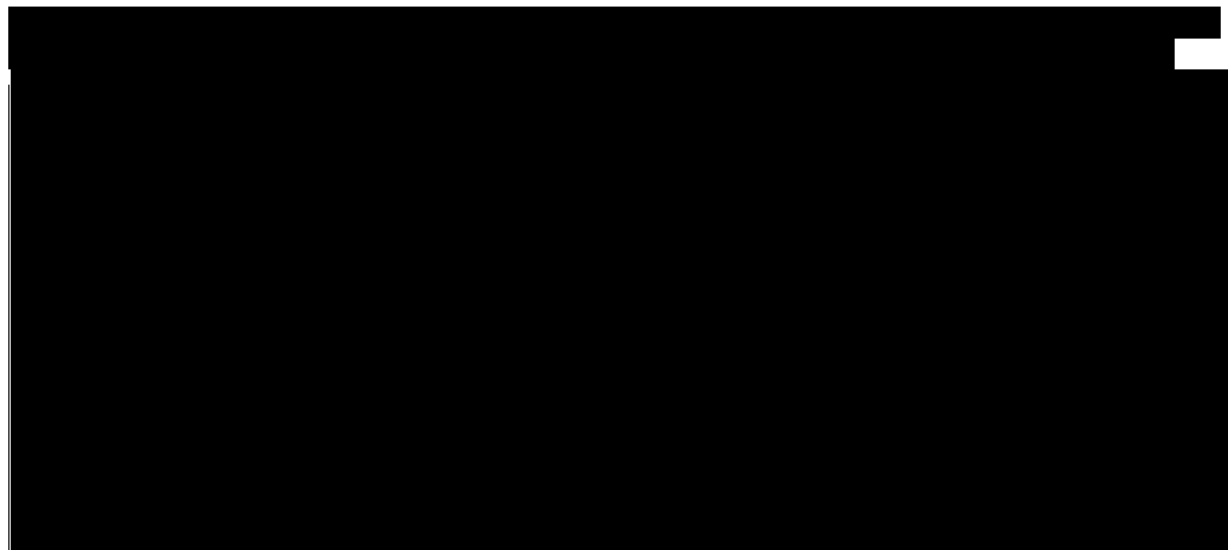
W ramach punktu końcowego wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) oceniano obciążenie objawami związanymi z chorobą w skali Lung

*Cancer Symptom Scale* (LCSS)-Meso za pomocą wskaźników ASBI (ang. average symptom burden index) i 3-IGI (ang. 3-item global index) oraz jakość życia chorych według kwestionariusza EQ-5D-3L.

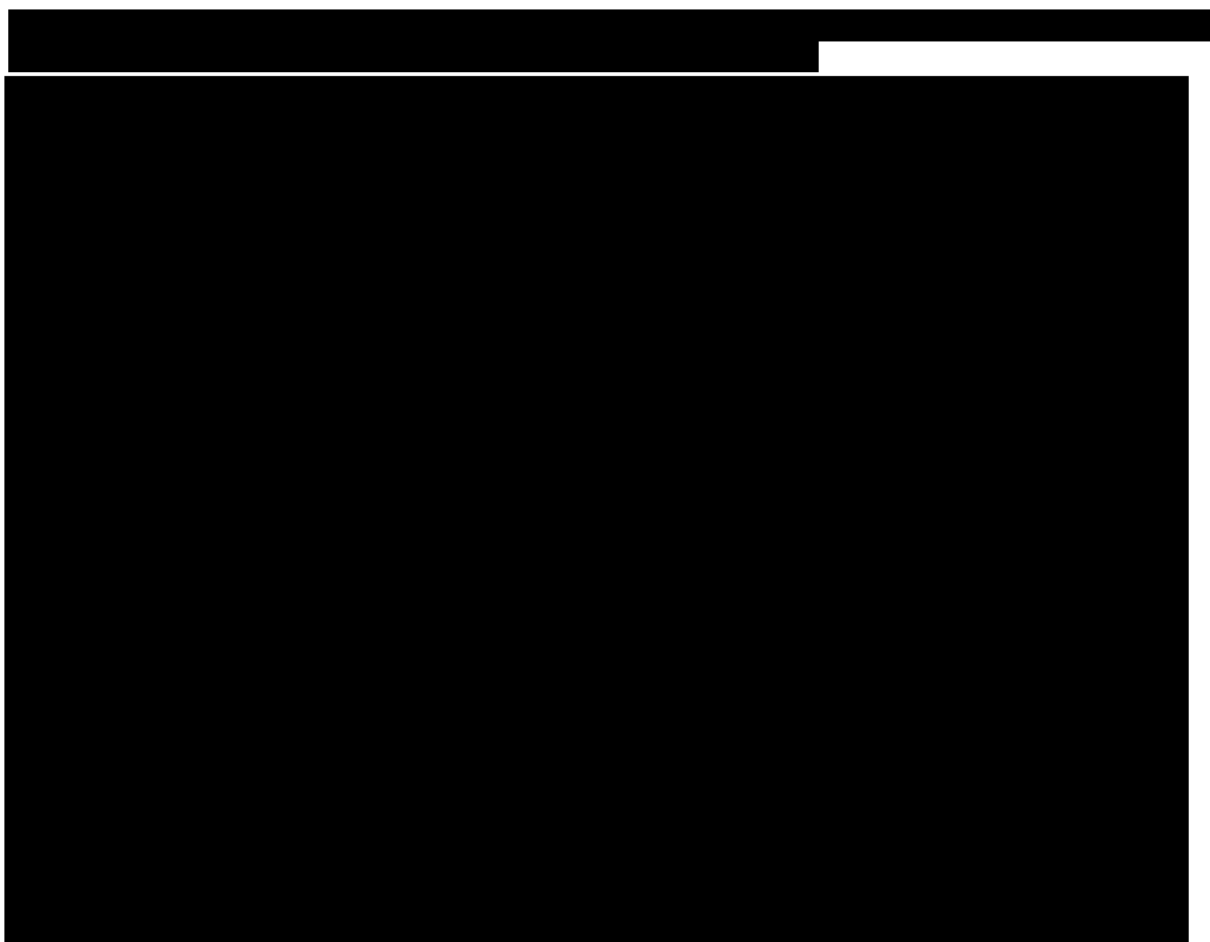
#### Obciążenie objawami związanymi z chorobą

Wskaźnik oceny obciążenia objawami związanymi z chorobą (średnia zmiana wg kwestionariusza LCSS ASBI) wskazywał poprawę w przypadku leczenia NIV+IPI i pogorszenie w grupie CHT, jednak średnie zmiany nie osiągnęły istotności klinicznej (zmiana o  $\pm 10$  punktów) (Scherpereel 2020) - patrz poniższy wykres.





W badaniu CheckMate 743 obserwowano również poprawę jakości życia (średni wynik EQ-5D-3L VAS) u chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (Scherpereel 2020), co przedstawiono na poniższym wykresie.



Wyniki analizy danych pacjentów wskazują również na opóźnienie pogorszenia jakości życia i objawów związanych z chorobą w przypadku leczenia NIV+IPI w porównaniu z CHT (patrz poniższa tabela).

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI. Czas do pogorszenia objawów związanych z chorobą oraz jakości życia.

Punkt końcowy/skal	HR [95%CI]
<b>Czas do momentu wystąpienia pierwszego pogorszenia (ang. <i>time to first deterioration</i>)*</b>	
LCSS-Meso ASBI	0,82 [0,63; 1,08]
LCSS-Meso 3-IGI	0,80 [0,61; 1,04]
EQ-5D-3L VAS	0,76 [0,60; 0,95]
EQ-5D-3L UI**	0,71 [0,57; 0,88]
<b>Czas do ostatecznego pogorszenia (ang. <i>time to definitive deterioration</i>)***</b>	
LCSS-Meso ASBI	0,52 [0,36; 0,74]
LCSS-Meso 3-IGI	0,61 [0,43; 0,86]
EQ-5D-3L VAS	0,58 [0,45; 0,75]
EQ-5D-3L UI**	0,65 [0,50; 0,84]

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*), UI - użyteczność (ang. *utility index*); \*czas od momentu randomizacji do momentu, kiedy wynik oceniany przez pacjenta w odpowiedniej skali osiągnął/przekroczył próg zdefiniowany jako pogorszenie; \*\*na podstawie norm Wielkiej Brytanii; \*\*\*wszystkie kolejne oceny osiągają/przekraczają próg pogorszenia.

## 6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (stopnia 1-2, stopnia 3 i stopnia 4),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie, stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (łącznie, stopnia 3-4).

W badaniu CheckMate 743 analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu CheckMate 743 wyniosła 29,7 miesiąca (Baas 2021) i 43,1 miesiąca (Peters 2021).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) oraz chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną na podstawie badania CheckMate 743 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 34. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021<sup>^</sup>): NIV+IPI vs CHT.

Zdarzenie niepożądane*	NIV+IPI (N=300)	CHT (N=284)
Zgon, n (%)	198 (66)	212 (75)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, n (%)</b>	<b>148 (49)</b>	<b>141 (50)</b>
Biegunka	52 (17)	19 (7)
Świąd	46 (15)	1 (<1)
Wysypka	40 (13)	15 (5)
Zmęczenie	38 (13)	50 (18)
Niedoczynność tarczycy	32 (11)	0
Nudności	29 (10)	97 (34)
Anemia (niedokrwistość)	5 (2)	70 (25)
Zmniejszony apetyt	27 (9)	48 (17)
Zaparcie	12 (4)	41 (14)
Wymioty	8 (3)	35 (12)
Astenia	25 (8)	32 (11)

Zdarzenie niepożądane*	NIV+IPI (N=300)	CHT (N=284)
Podwyższone stężenie lipazy	7 (2)	0
Podwyższone stężenie amylazy	10 (3)	1 (<1)
Trombocytopenia	0	16 (6)
Neutropenia	0	28 (10)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3, n (%)</b>	<b>79 (26)</b>	<b>73 (26)</b>
Biegunka	10 (3)	2 (1)
Nudności	1 (<1)	7 (2)
Anemia (niedokrwistość)	1 (<1)	32 (11)
Wymioty	0	6 (2)
Astenia	0	12 (4)
Podwyższone stężenie lipazy	11 (4)	1 (<1)
Zapalenie okrężnicy	7 (2)	1 (<1)
Podwyższone stężenie amylazy	6 (2)	0
Neutropenia	1 (<1)	31 (11)
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4, n (%)</b>	<b>12 (4)</b>	<b>18 (6)</b>
Trombocytopenia	0	6 (2)
Neutropenia	1 (<1)	12 (4)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)</b>	<b>64 (21)</b>	<b>22 (8)</b>
Zapalenie okrężnicy	9 (3)	0
Reakcja związana z infuzją/wlewem dożylnym	6 (2)	0
Anemia (niedokrwistość)	0	6 (2)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, n (%)</b>	<b>46 (15)</b>	<b>17 (6)</b>
Zapalenie okrężnicy	7 (2)	0
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)</b>	<b>69 (23)</b>	<b>45 (16)</b>
Zapalenie okrężnicy	7 (2)	1 (<1)
Biegunka	7 (2)	0
Anemia (niedokrwistość)	0	11 (4)
Astenia	0	6 (2)
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4, n (%)</b>	<b>45 (15)</b>	<b>21 (7)</b>
Zapalenie okrężnicy	7 (2)	1 (<1)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia występujące od momentu otrzymania 1 dawki leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, skutkujące przy dowolnej dawce zgonem lub ryzykiem zgonu w czasie zdarzenia, hospitalizacją lub przedłużeniem hospitalizacji, trwałą lub znaczną niepełnosprawnością/niezdolnością oraz wadą wrodzoną/wadą płodu. Ważne zdarzenia medyczne (definiowane jako zdarzenia, które nie mogą bezpośrednio zagrażać życiu lub skutkować zgonem lub hospitalizacją, ale w oparciu o odpowiednią ocenę

medyczną i naukową mogą zagrozić choremu lub wymagać interwencji, aby zapobiec innemu poważnemu skutkowi wymienionemu powyżej) również klasyfikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w ciągu 24h były udokumentowane jako zdarzenia niepożądane stopnia 5 i raportowane jako zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w ciągu >24h od wystąpienia były zgłaszane z najgorszym stopniem przed zgonem; \*przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 2\%$  chorych w jednej z grup; ^mediana okresu obserwacji 29,7 mies.

Tab. 35. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021^): NIV+IPI vs CHT.

Zdarzenie niepożądane	NIV+IPI (N=300)	CHT (N=284)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	240 (80)	233 (82)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, n (%)	93 (31)	91 (32)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	64 (21)	22 (8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, n (%)	48 (16)	17 (6)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	69 (23)	45 (16)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4, n (%)	45 (15)	21 (7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wszystkimi lekami wchodzącymi w skład schematu, n (%)	51 (17)	23 (8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wszystkimi lekami wchodzącymi w skład schematu stopnia 3-4, n (%)	39 (13)	14 (5)

Liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane obliczono na podstawie podanych odsetków. ^mediana okresu obserwacji 43,1 mies.

## 6.1 Zgony

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) zgony raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie CHT w porównaniu do NIV+IPI (OR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

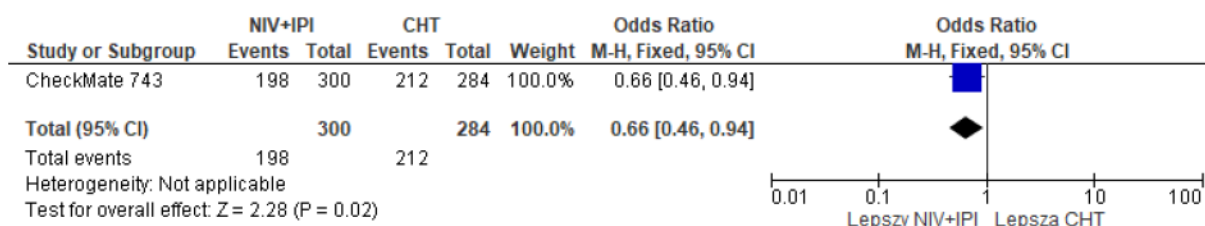
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zgony.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	300/284	0,66 [0,46; 0,94]	0,02	-0,09 [-0,16; -0,01]	0,02	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.



Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zgony (OR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zgony (RD).



## 6.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

### 6.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

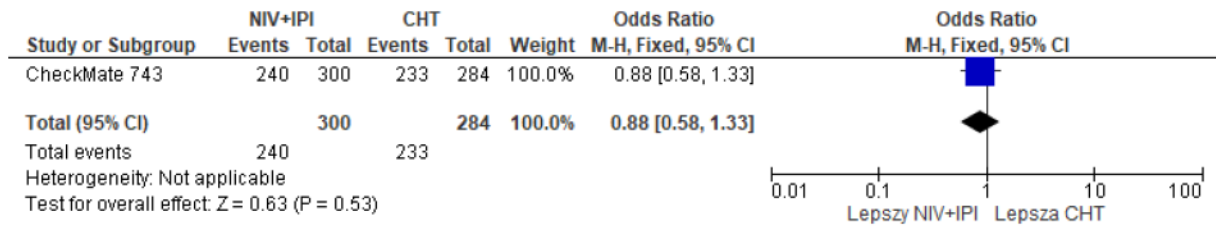
W badaniu CheckMate 743 (publikacja Peters 2021 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące) obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie w grupach NIV+IPI i CHT (OR=0,88 [95%CI: 0,58; 1,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na).

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

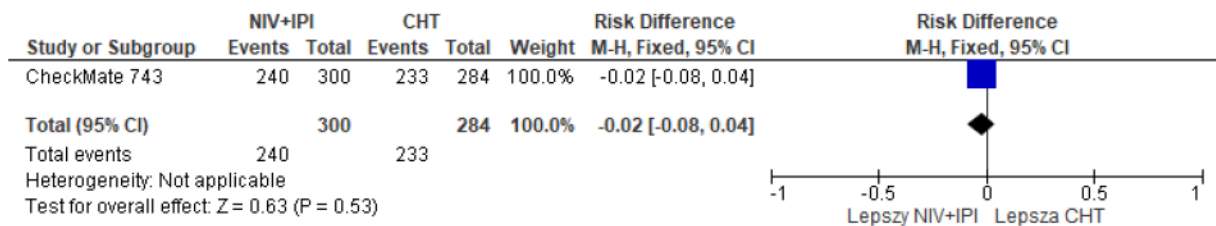
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem	300/284	0,88 [0,58; 1,33]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

\*mediana obserwacji 43,1 mies.

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD)



## 6.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie

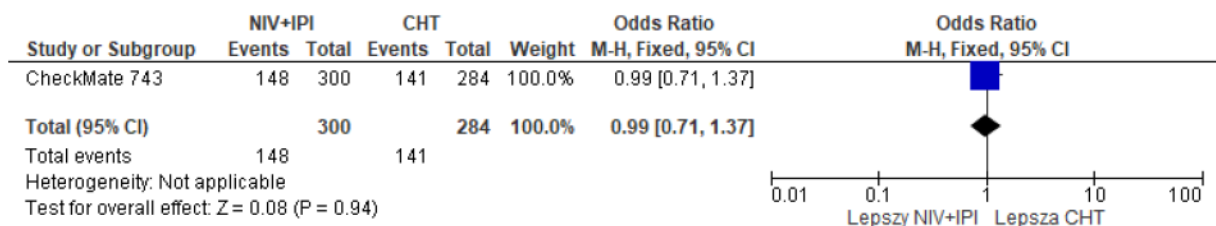
W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2 łącznie była porównywalna w obu analizowanych grupach (OR=0,99 [95%CI: 0,71; 1,37], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie.

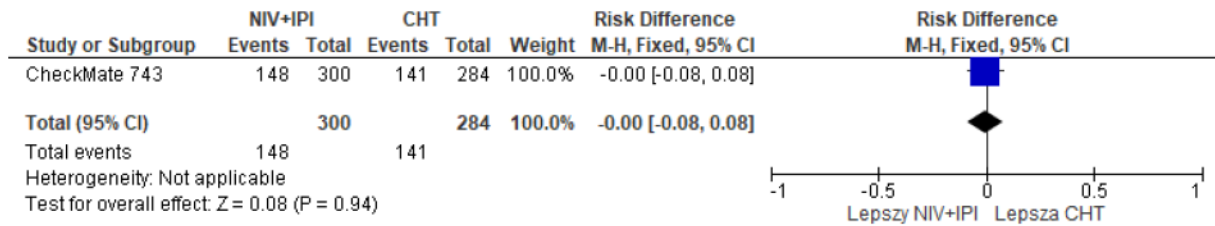
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie	300/284	0,99 [0,71; 1,37]	ns	-0,003 [-0,08; 0,08]	ns	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (OR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (RD).



### 6.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała istotnie statystycznie większą częstość w grupie NIV+IPI występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2:

- biegunka (OR=2,92 [95%CI: 1,68; 5,09], p=0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,005; 0,16], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 18]);
- świąd (OR=51,25 [95%CI: 7,02; 374,33], p=0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 9]);
- wysypka (OR=2,76 [95%CI: 1,49; 5,12], p=0,001; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,0007; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 29]);
- niedoczynność tarczycy (OR=68,87 [95%CI: 4,20; 1130,36], p=0,03; RD=0,11 [95%CI: 0,007; 0,14], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=9 [95%ci: 7; 14]);
- podwyższone stężenie amylazy (OR=9,76 [95%CI: 1,24; 76,73], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,006; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=33 [95%CI: 19; 119]);

oraz mniejszą częstość w grupie NIV+IPI występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2:

- nudności (OR=0,21 [95%CI: 0,13; 0,33], p<0,00001; RD=-0,24 [95%CI: -0,31; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- anemia (OR=0,05 [95%CI: 0,02; 0,13], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,28; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- zmniejszony apetyt (OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,80], p=0,005; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- zaparcie (OR=0,25 [95%CI: 0,13; 0,48], p<0,0001; RD=-0,10 [95%CI: -0,15; -0,06], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- wymioty (OR=0,19 [95%CI: 0,09; 0,43], p<0,0001; RD=-0,10 [95%CI: -0,14; -0,05], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);

- trombocytopenia (OR=0,03 [95%CI: 0,002; 0,45], p=0,01; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,03], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- neutropenia (OR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,25], P=0,003; RD=-0,10 [95%CI: -0,13; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Częstości występowania zmęczenia stopnia 1-2 i astenii stopnia 1-2 były porównywalne w obu analizowanych grupach (zmęczenie: OR=0,68 [95%CI: 0,43; 1,07], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na; astenia: OR=0,72 [95%CI: 0,41; 1,24], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Częstość występowania podwyższonego stężenia lipazy stopnia 1-2 była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI niż w grupie CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=14,54 [95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=42 [95%CI: 24; 197]).

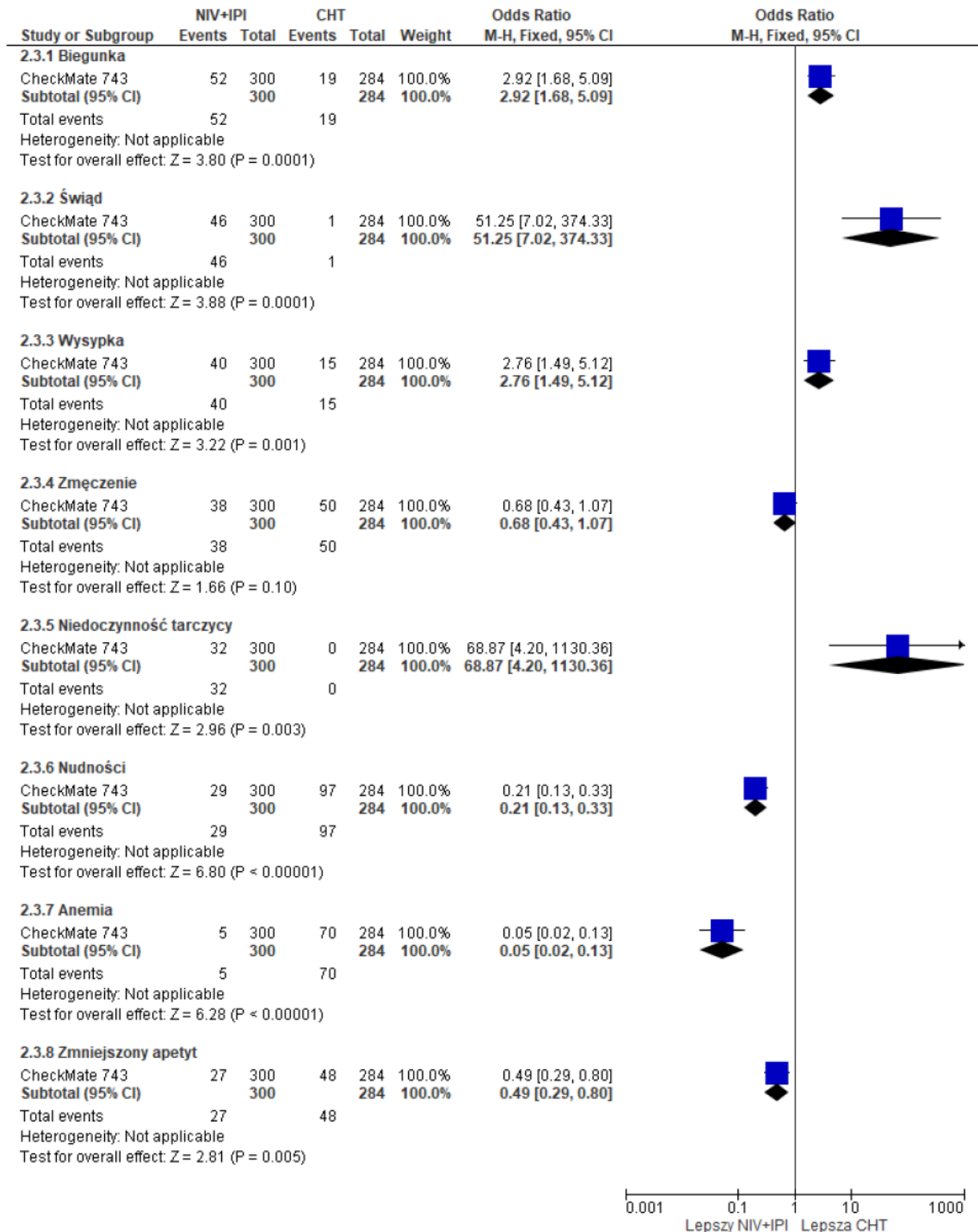
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Biegunka	300/284	2,92 [1,68; 5,09]	0,0001	0,11 [0,005; 0,16]	<0,0001	9 [6; 18]
Świąd	300/284	51,25 [7,02; 374,33]	0,0001	0,15 [0,11; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Wysypka	300/284	2,76 [1,49; 5,12]	0,001	0,08 [0,03; 0,13]	0,0007	12 [7; 29]
Zmęczenie	300/284	0,68 [0,43; 1,07]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	300/284	68,87 [4,20; 1130,36]	0,003	0,11 [0,007; 0,14]	<0,00001	9 [7; 14]
Nudności	300/284	0,21 [0,13; 0,33]	<0,00001	-0,24 [-0,31; -0,18]	<0,00001	na
Anemia (niedokrwistość)	300/284	0,05 [0,02; 0,13]	<0,00001	-0,23 [-0,28; -0,18]	<0,00001	na
Zmniejszony apetyt	300/284	0,49 [0,29; 0,80]	0,005	-0,08 [-0,13; -0,02]	0,004	na
Zaparcie	300/284	0,25 [0,13; 0,48]	<0,0001	-0,10 [-0,15; -0,06]	<0,0001	na
Wymioty	300/284	0,19 [0,09; 0,43]	<0,0001	-0,10 [-0,14; -0,05]	<0,00001	na
Astenia	300/284	0,72 [0,41; 1,24]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Podwyższone stężenie lipazy	300/284	14,54 [0,83; 255,76]	ns	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	42 [24; 197]
Podwyższone stężenie amylazy	300/284	9,76 [1,24; 76,73]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,006	33 [19; 119]

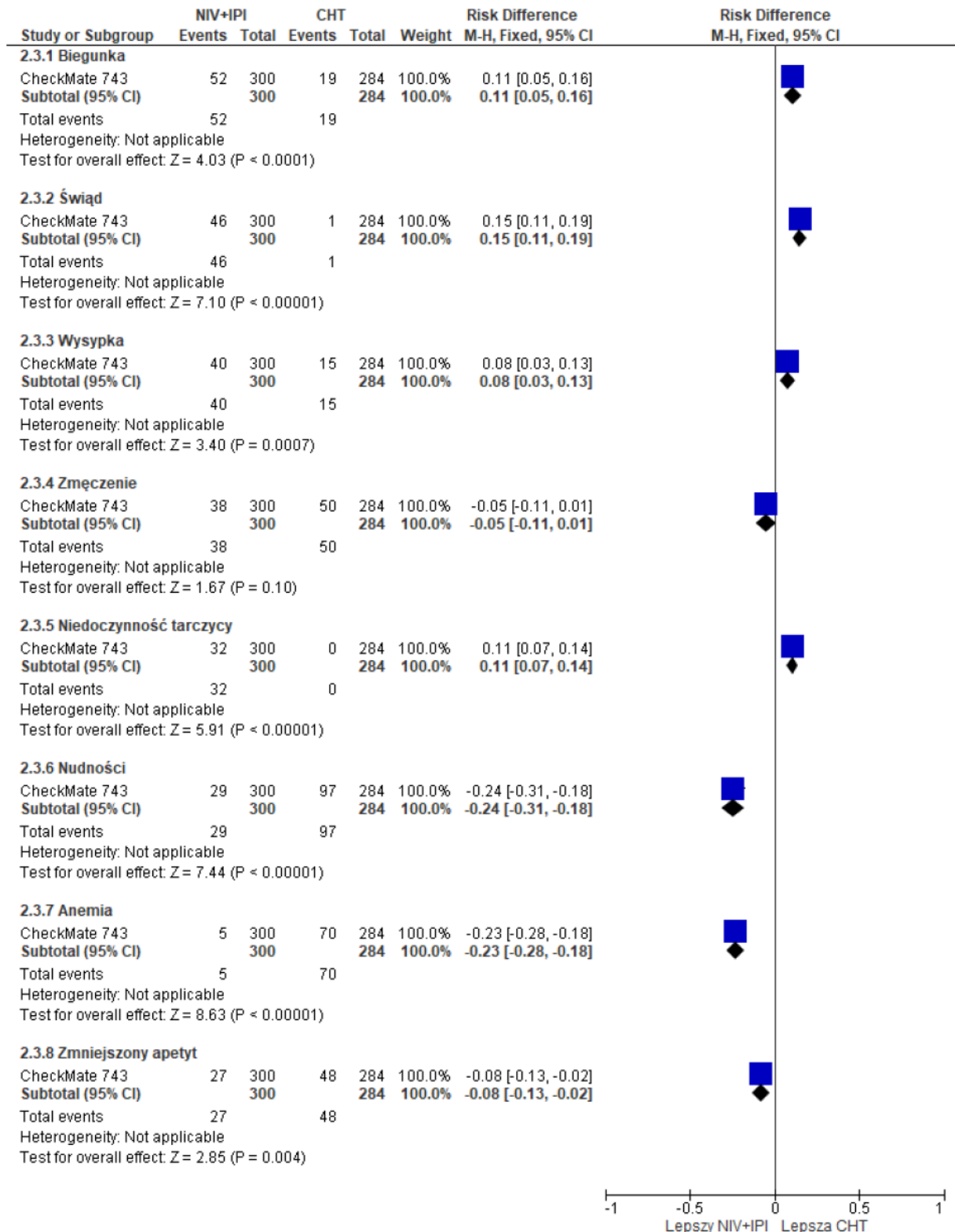
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	300/284	0,03 [0,002; 0,45]	0,01	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001	na
Neutropenia	300/284	0,01 [0,001; 0,25]	0,003	-0,10 [-0,13; -0,06]	<0,00001	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

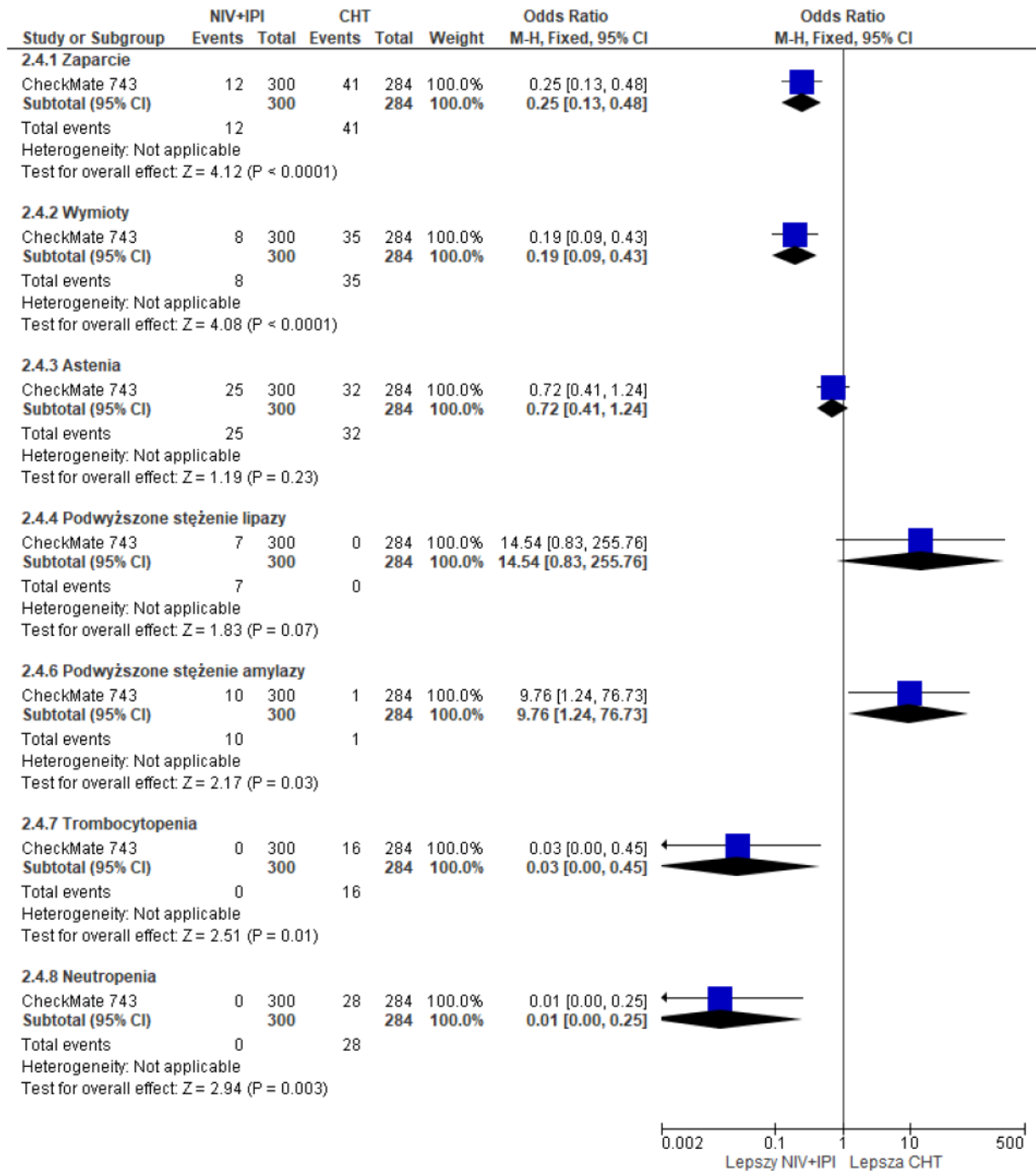
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 1 (OR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 1 (RD).

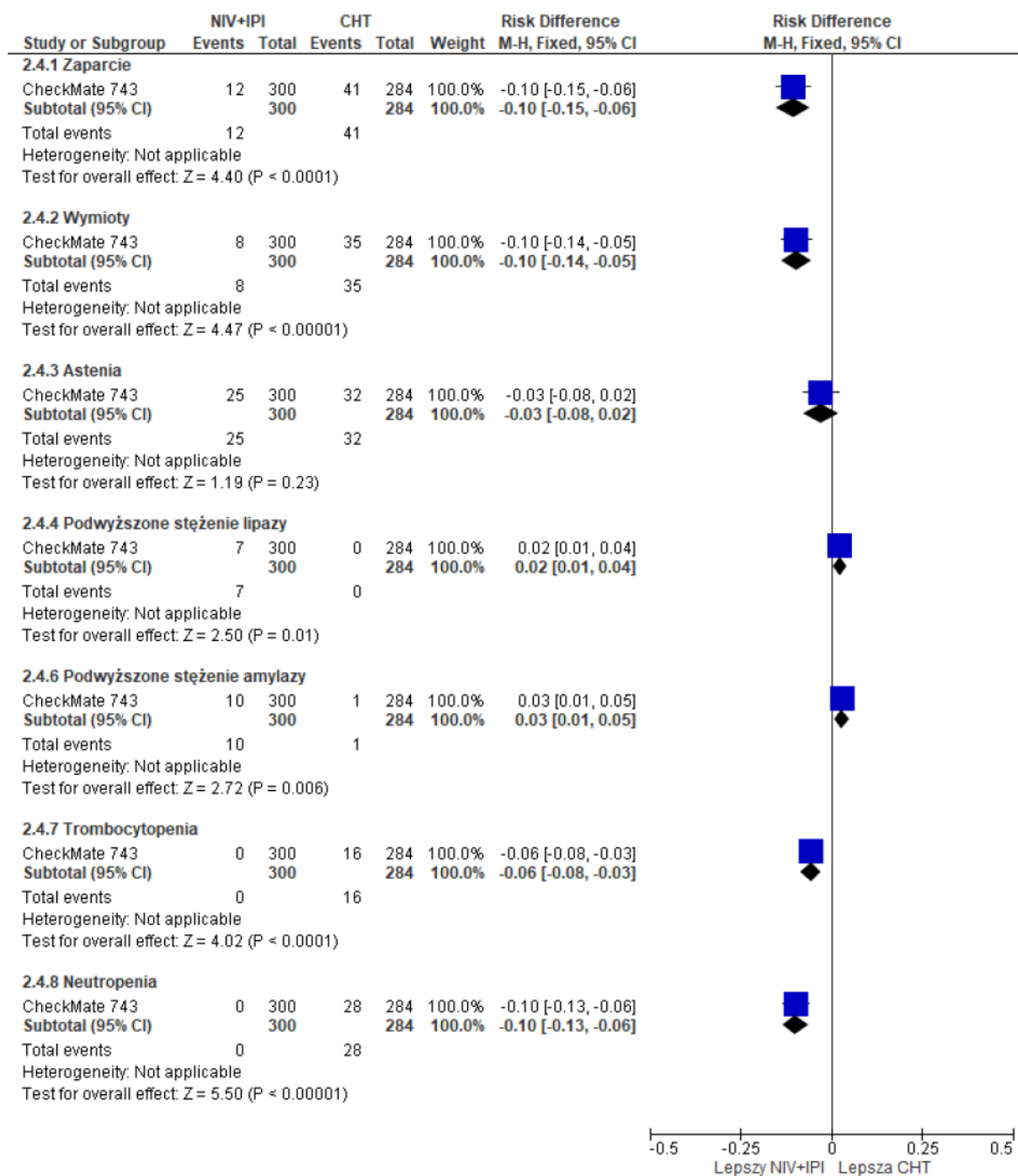


Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 2 (OR).





Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 2 (RD).



## 6.2.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Peters 2021 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące) obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń

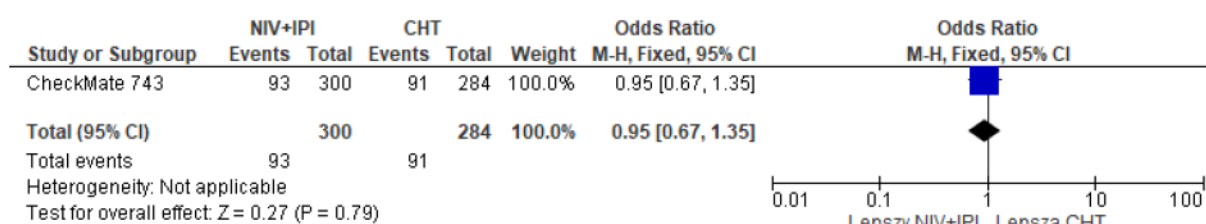
niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie w grupach NIV+IPI i CHT (OR=0,95 [95%CI: 0,67; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,06], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na).

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.

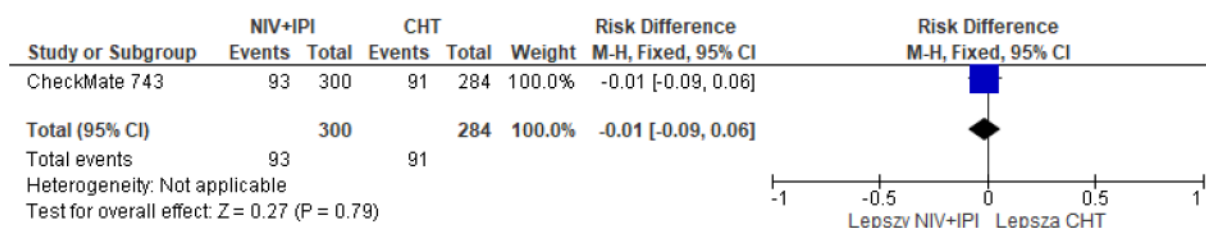
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem stopnia 3-4	300/284	0,95 [0,67; 1,35]	ns	-0,01 [-0,09; 0,06]	ns	na

\*mediana obserwacji 43,1 mies.

Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR).



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD).



## 6.2.5 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie

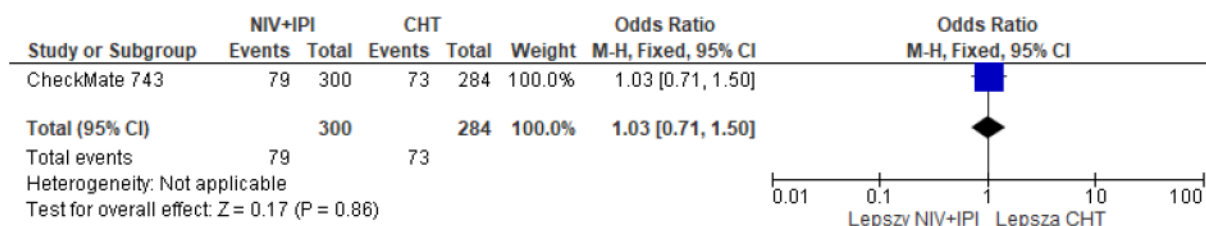
W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) zdarzenie niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach (OR=1,03 [95%CI: 0,71; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie.

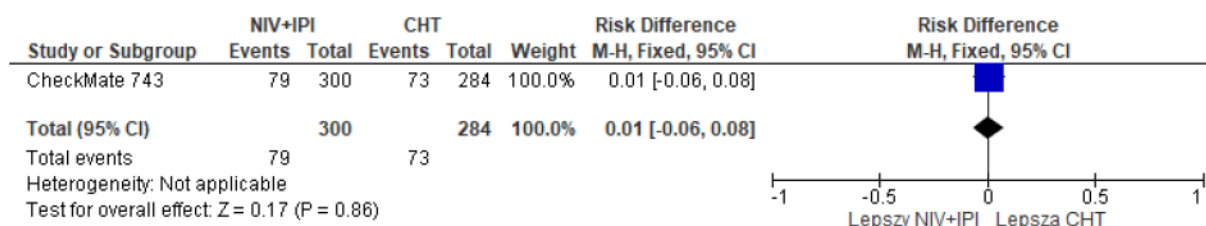
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem stopnia 3 łącznie	300/284	1,03 [0,71; 1,50],	p=ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie (OR).



Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie (RD).



## 6.2.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała istotnie statystycznie większą częstość w grupie NIV+IPI występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3:

- biegunka (OR=4,86 [95%CI: 1,06; 22,39], p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,004; 0,05], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=38 [95%CI: 20; 265]);
- podwyższone stężenie lipazy (OR=10,77 [95%CI: 1,38; 83,98], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=30 [95%CI: 18; 92]);

oraz mniejszą częstość w grupie NIV+IPI występowania następujących zdarzeń związanych z leczeniem niepożądanych stopnia 3:

- anemia (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,19], p=0,0004; RD=-0,11 [95%CI: -0,15; -0,07], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);

- astenia (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,62], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,0006; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- neutropenia (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,20], p=0,0004; RD=-0,11 [95%CI: -0,14; -0,07], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

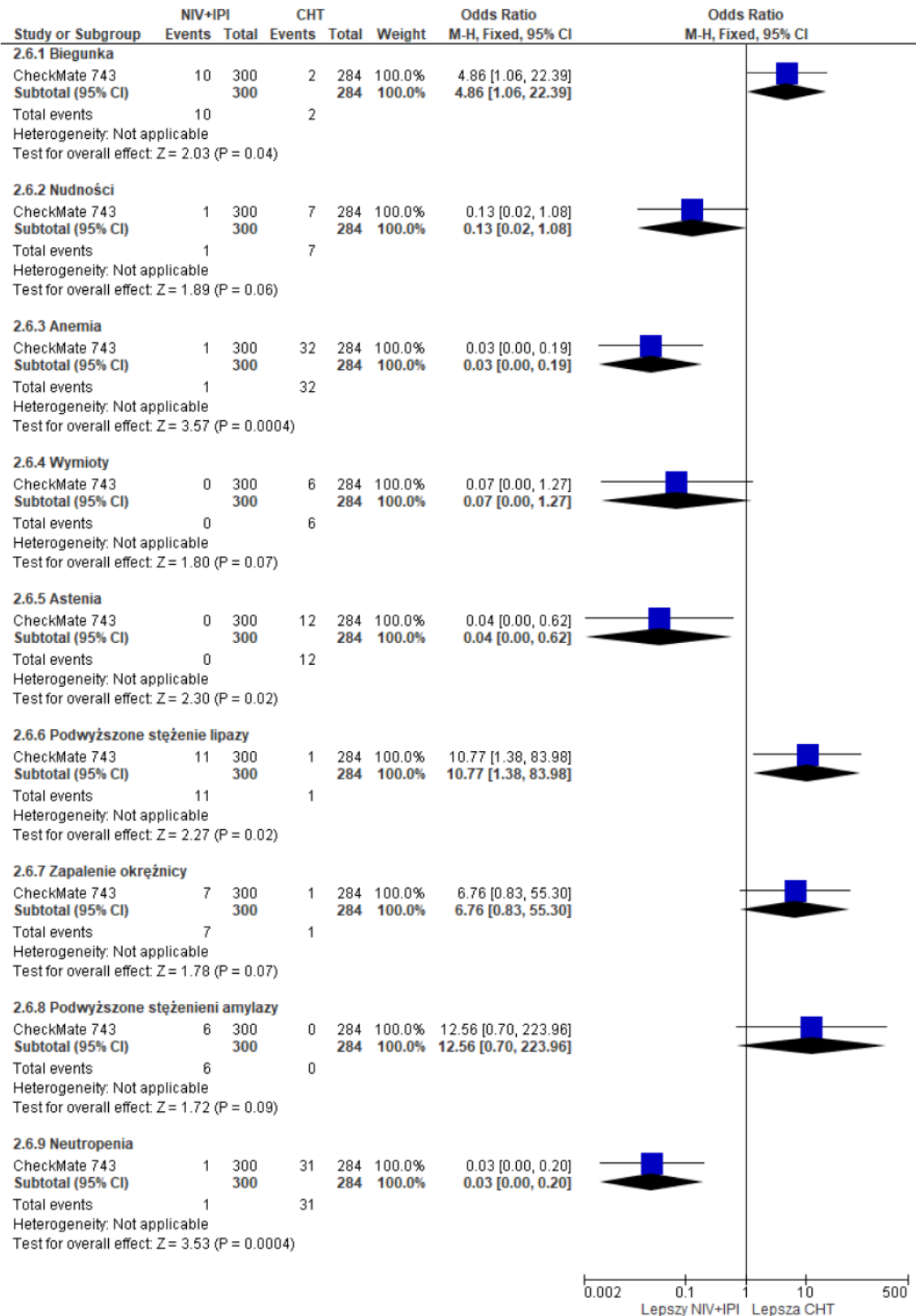
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3, takich jak: wymioty, nudności, zapalenie okrężnicy i podwyższone stężenie amylazy były porównywalne w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego. W przypadku parametru bezwzględnego wymioty stopnia 3 i nudności stopnia 3 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie CHT (nudności: OR=0,13 [95%CI: 0,02; 1,08], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,002], p=0,03; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na; wymioty: OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na), a zapalenie okrężnicy stopnia 3 i podwyższone stężenie amylazy stopnia 3 - w grupie NIV+IPI (zapalenie okrężnicy: OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04], p=0,04; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]; podwyższone stężenie amylazy: OR=12,56 [95%CI: 0,70; 223,96], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 347]).

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3.

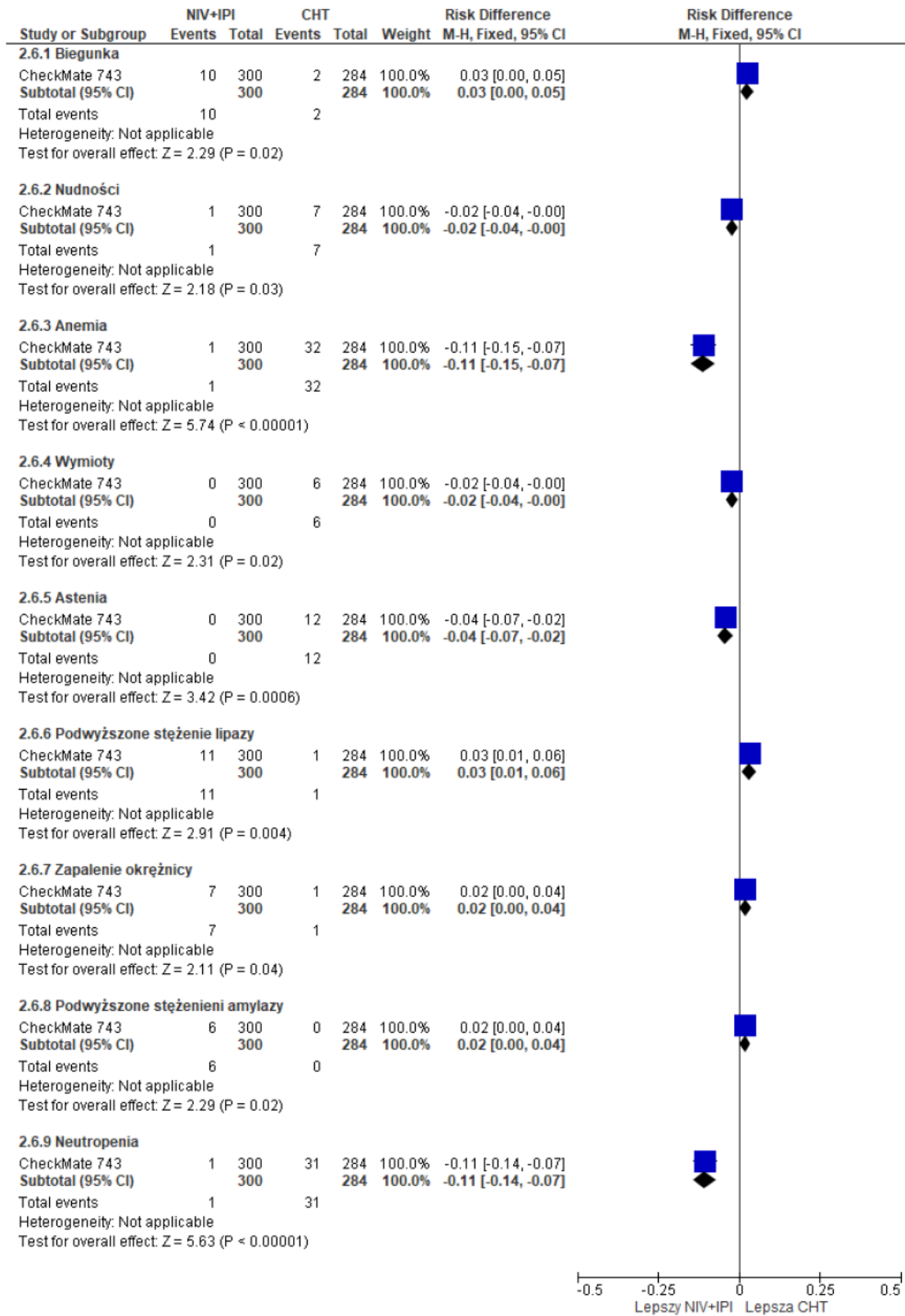
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Biegunka	300/284	4,86 [1,06; 22,39]	0,04	0,03 [0,004; 0,05]	0,02	38 [20; 265]
Nudności	300/284	0,13 [0,02; 1,08]	ns	-0,02 [-0,04; -0,002]	0,03	na
Anemia (niedokrwistość)	300/284	0,03 [0,004; 0,19]	0,0004	-0,11 [-0,15; -0,07]	<0,00001	na
Wymioty	300/284	0,07 [0,004; 1,27]	ns	-0,02 [-0,04; -0,003]	0,02	na
Astenia	300/284	0,04 [0,002; 0,62]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0006	na
Podwyższone stężenie lipazy	300/284	10,77 [1,38; 83,98]	0,02	0,03 [0,01; 0,06]	0,004	30 [18; 92]
Zapalenie okrężnicy	300/284	6,76 [0,83; 55,30]	ns	0,02 [0,001; 0,04]	0,04	50 [26; 718]
Podwyższone stężenie amylazy	300/284	12,56 [0,70; 223,96]	ns	0,02 [0,003; 0,04]	0,02	50 [26; 347]
Neutropenia	300/284	0,03 [0,004; 0,20]	0,0004	-0,11 [-0,14; -0,07]	<0,00001	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 (OR).



Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 (RD).



## 6.2.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie

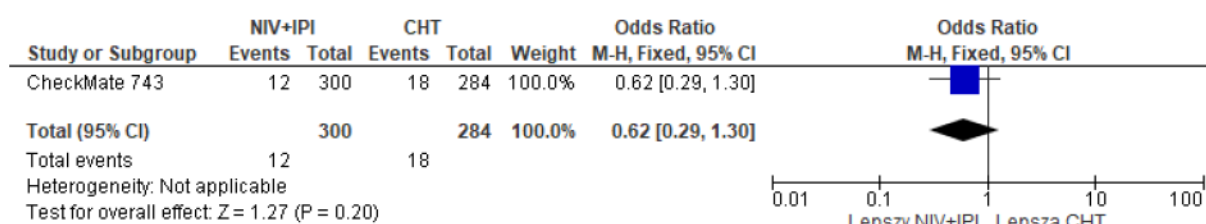
Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=0,62 [95%CI: 0,29; 1,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem stopnia 4 łącznie	300/284	0,62 [0,29; 1,30]		-0,02 [-0,06; 0,01]	ns	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie (OR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie (RD).



## 6.2.8 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii stopnia 4 w grupie CHT w porównaniu z NIV+IPI (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,59], p=0,01; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,002; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).



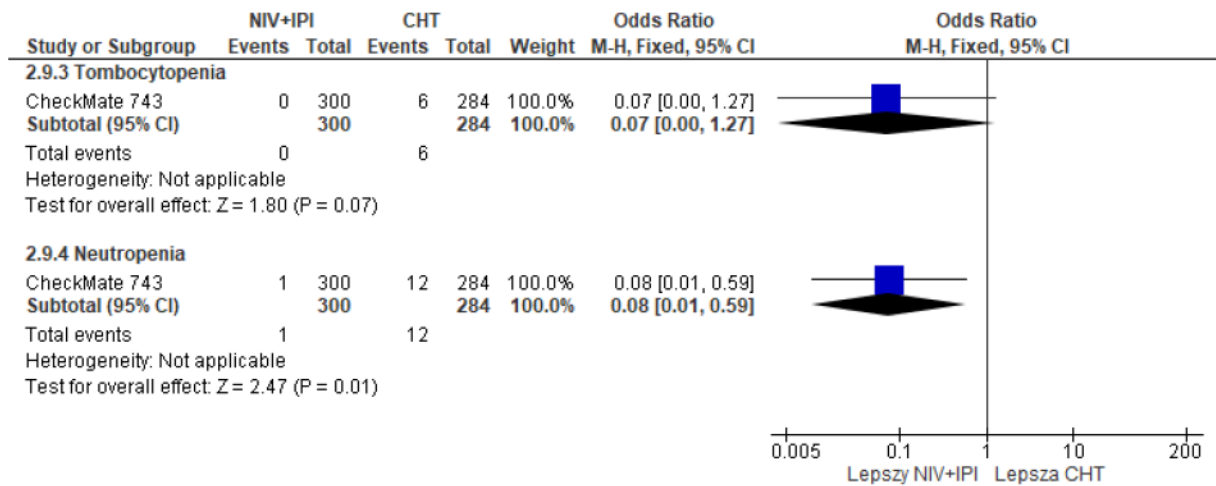
Częstość występowania trombocytopenii stopnia 4 była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego i istotnie statystycznie większa w grupie CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	300/284	0,07 [0,004; 1,27]	ns	-0,02 [-0,04; -0,003]	0,02	na
Neutropenia	300/284	0,08 [0,01; 0,59]	0,01	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,002	na

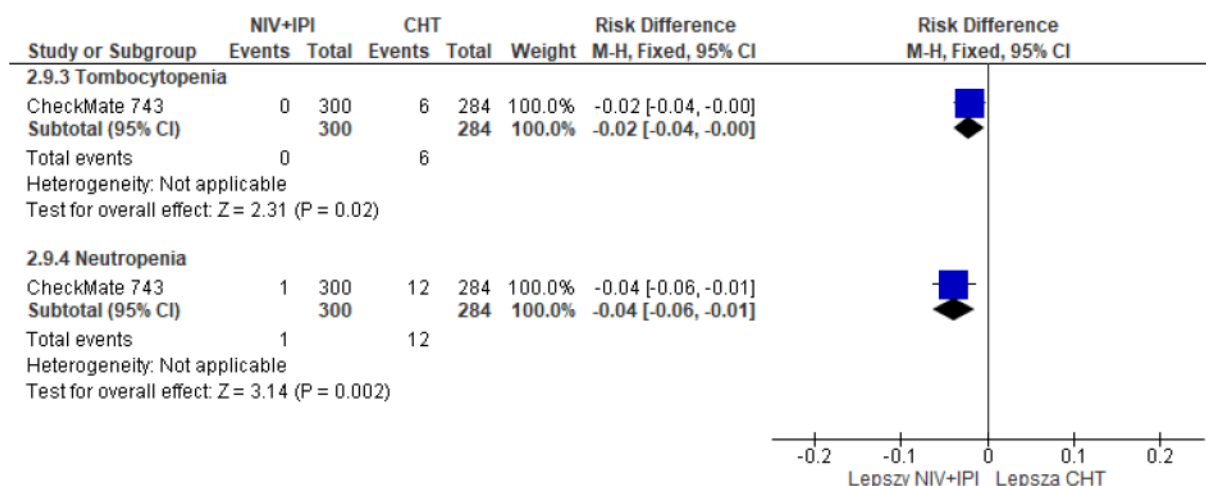
\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 (OR).





Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 (RD).



## 6.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

### 6.3.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI w porównaniu do CHT (OR=3,23 [95%CI: 1,93; 5,41],  $p < 0,00001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19],  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]).

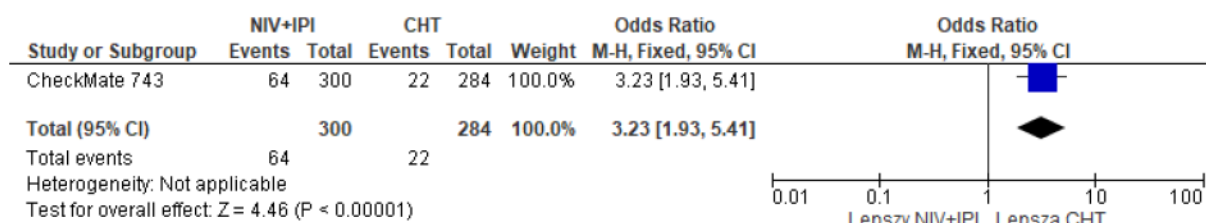
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

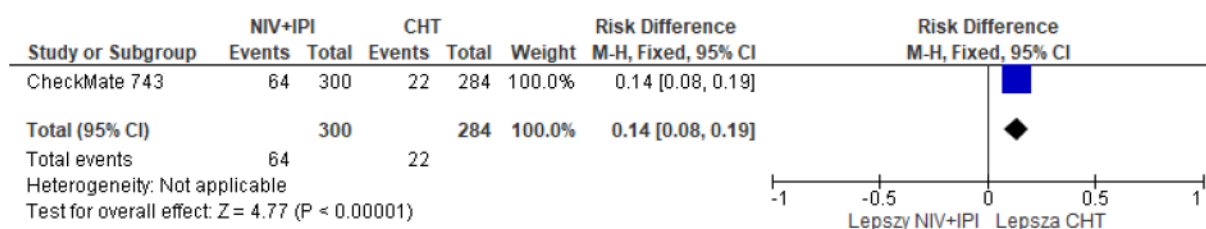
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]	
Ciężkie związane leczeniem łącznie	ZN z	300/284	3,23 [1,93; 5,41]	<0,00001	0,14 [0,08; 0,19]	<0,00001	7 [5; 12]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



### 6.3.2 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) ciężkie zapalenie okrężnicy występowało z istotnie statystycznie częściej w grupie NIV+IPI niż w grupie CHT (OR=18,54 [95%CI: 1,07; 320,10], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=33 [95%CI: 19; 103]).

W odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania ciężkiej anemii była istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI, a ciężkiej reakcji związanej z infuzją/wlewem dożylnym - istotnie statystycznie mniejsza w grupie NIV+IPI. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania tych zdarzeń (reakcja związane z wlewem: OR=12,58 [95%CI: 0,70; 223,96], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 347]; anemia: OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

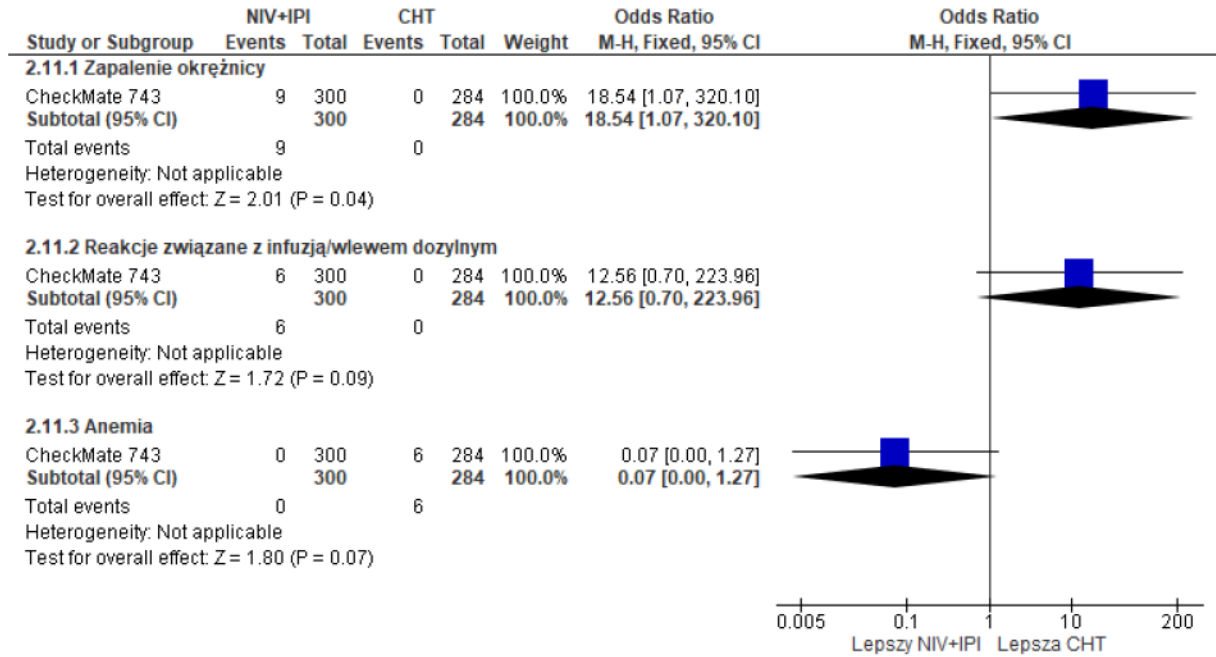
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie okrężnicy	300/284	18,54 [1,07; 320,10]	0,04	0,03 [0,01; 0,05]	0,004	33 [19; 103]
Reakcja związana z infuzją/wlewem dożylnym	300/284	12,56 [0,70; 223,96]	ns	0,02 [0,003; 0,04]	0,02	50 [26; 347]

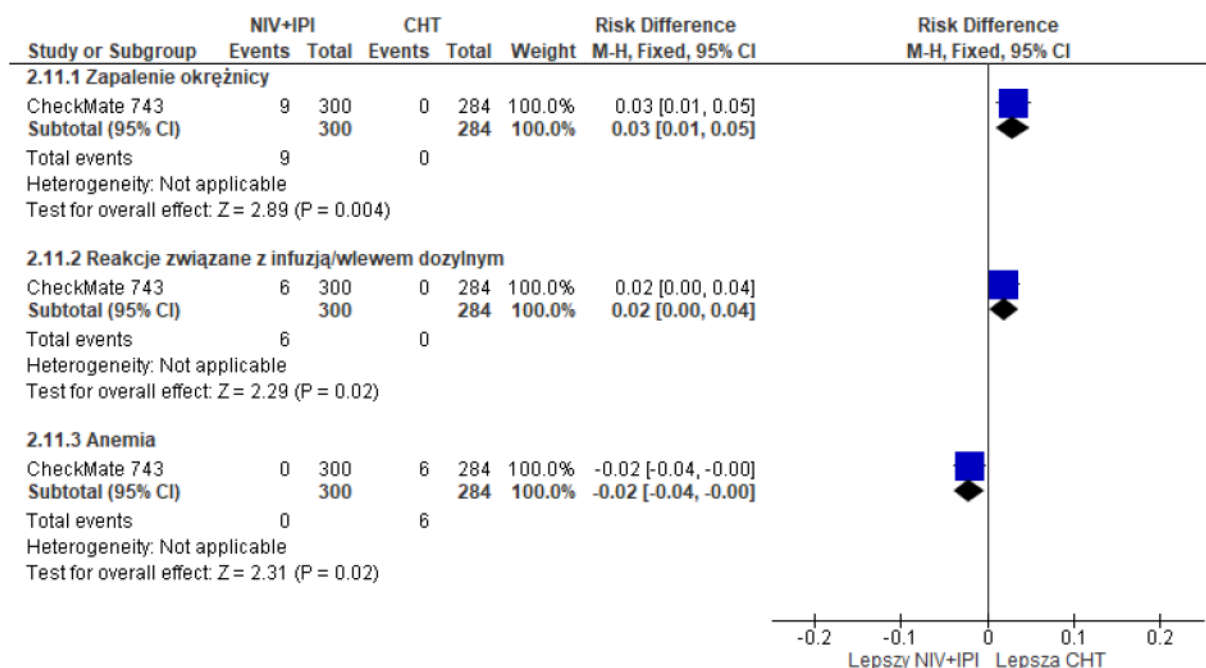
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia (niedokrwistość)	300/284	0,07 [0,004; 1,27]	ns	-0,02 [-0,04; -0,003]	0,02	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.



### 6.3.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie

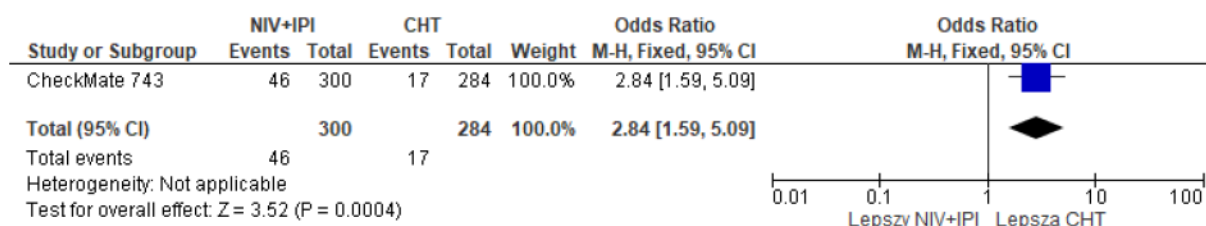
W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT (OR=2,84 [95%CI: 1,59; 5,09], p=0,0004; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,0002; NNH<sub>29,7mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 22]).

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie.

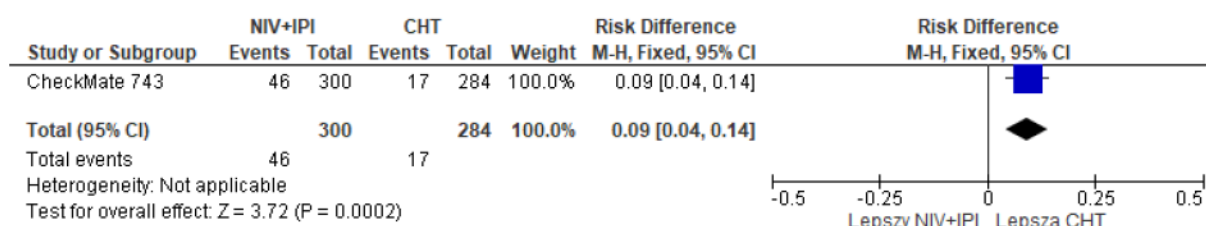
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie związane z leczeniem stopnia łącznie 3-4	ZN z 3-4	300/284	2,84 [1,59; 5,09]	0,0004	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002 10 [7; 22]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 52 Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR).



Ryc. 53 Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (RD).



### 6.3.3.1 Przedłużona obserwacja

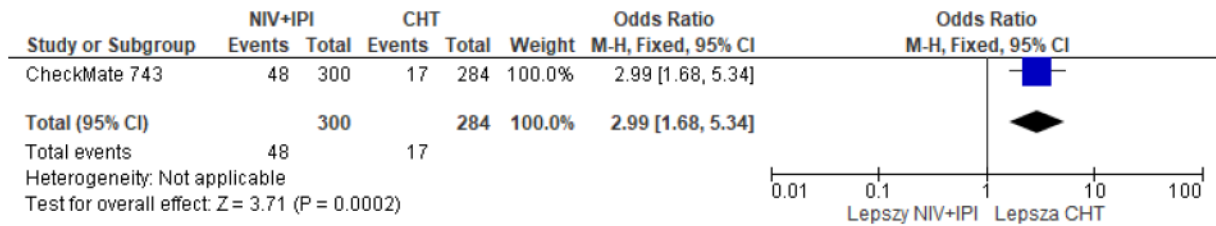
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR=2,99 [95%CI: 1,68; 5,34], p=0,0002; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>43,1mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 19]).

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie.

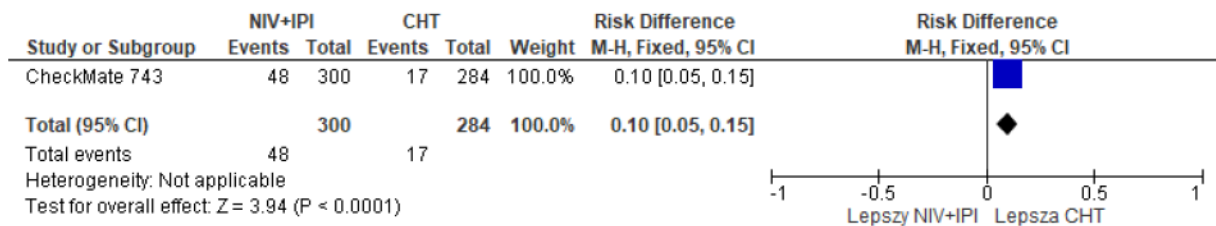
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie	ZN z 3-4	300/284 2,99 [1,68; 5,34]	0,0002	0,10 [0,05; 0,15]	<0,0001	9 [6; 19]

\*mediana obserwacji 43,1 mies.

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 202): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (RD).



### 6.3.4 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4

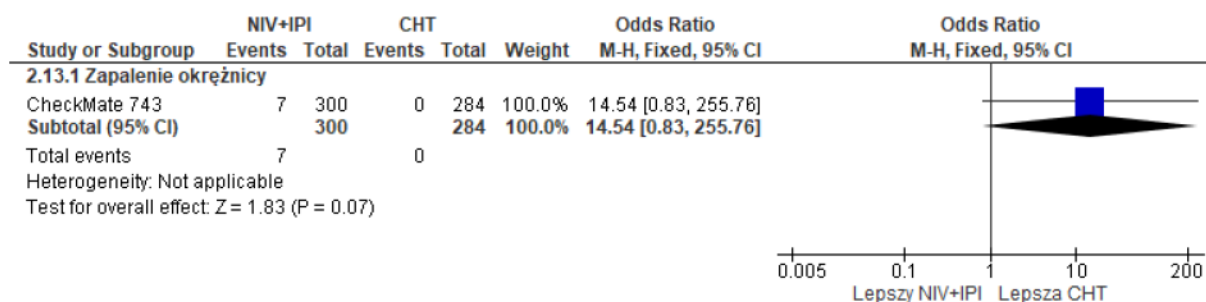
Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała porównywalną częstość występowania ciężkiego zapalenia okrężnicy stopnia 3-4 w obu analizowanych grupach w odniesieniu do parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą częstość w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=14,54 [95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub> = 42 [95%CI: 24; 197]).

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4.

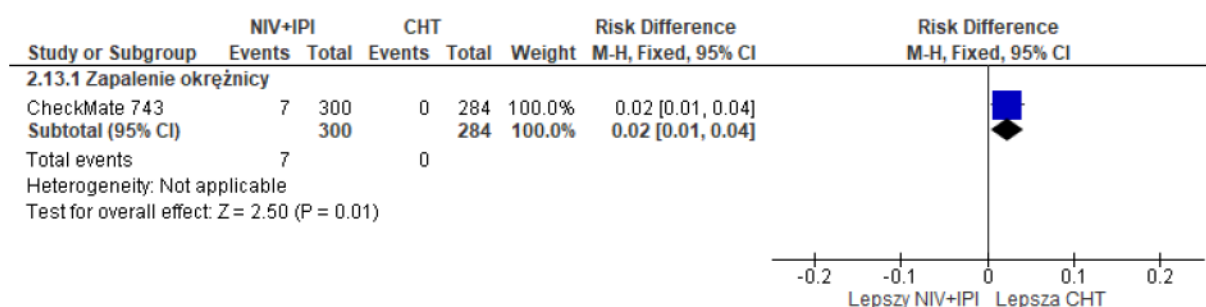
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie okrężnicy	300/284	14,54 [0,83; 255,76]	ns	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	42 [24; 197]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD).



## 6.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia

### 6.4.1 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie

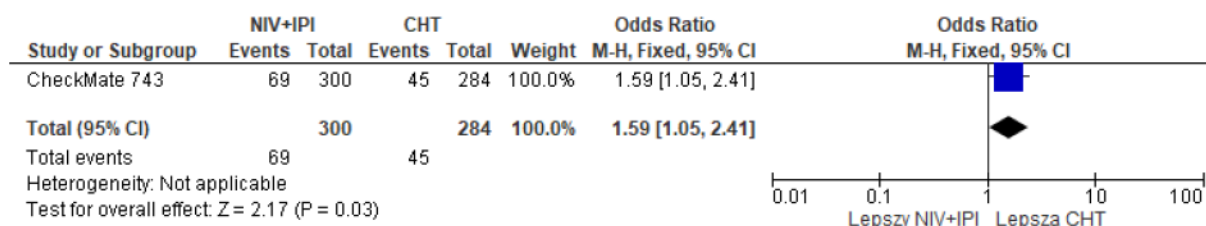
W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT (OR=1,56 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 129]).

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie.

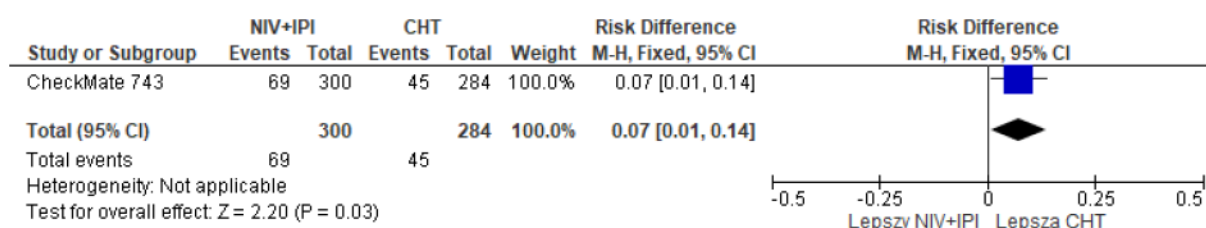
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	300/284	1,59 [1,05; 2,41]	0,03	0,07 [0,01; 0,14]	0,03	13 [7; 129]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).



### 6.4.1.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021):

- potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie w porównaniu z CHT łącznie (OR=1,56 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 129]),
- oraz wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,92], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,001; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 27]).

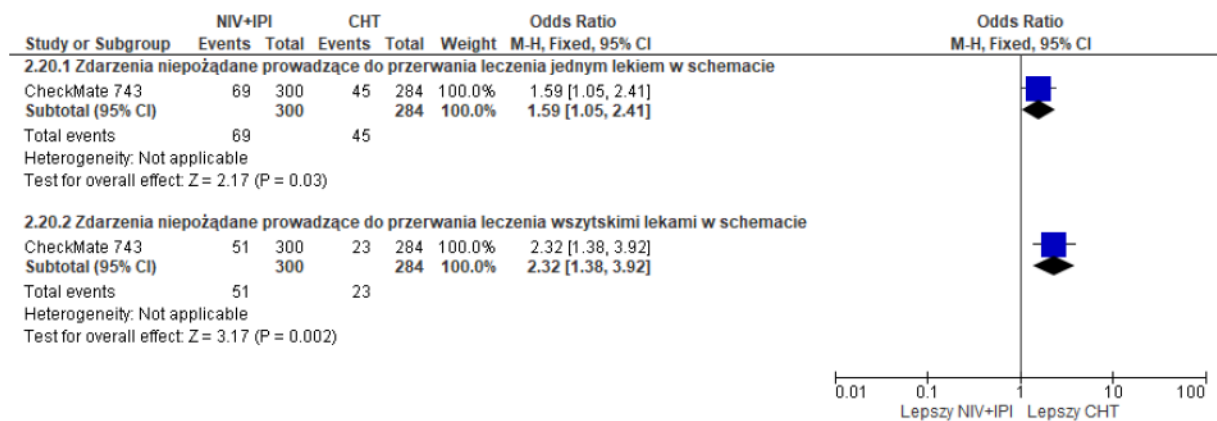


Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie.

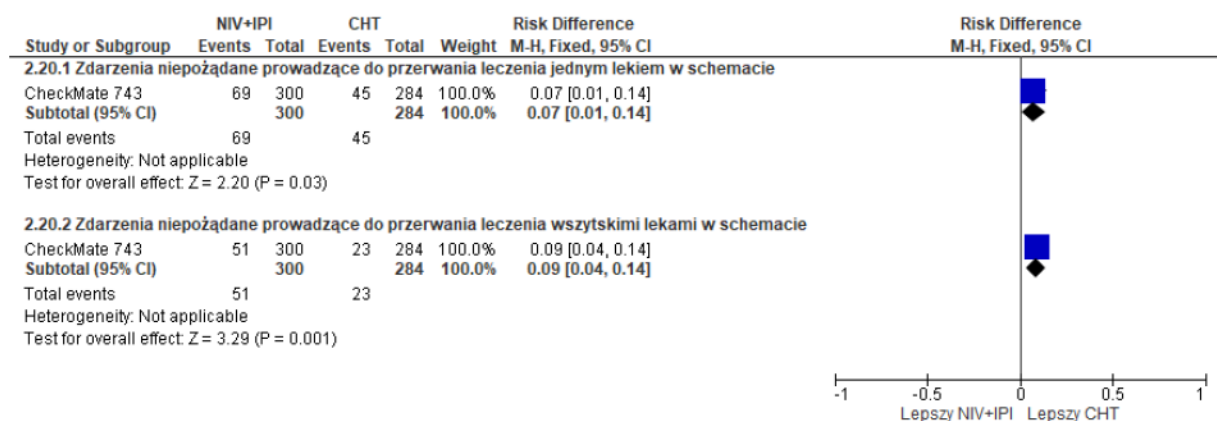
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia jednym lekiem w schemacie łącznie	300/284	1,59 [1,05; 2,41]	0,03	0,07 [0,01; 0,14]	0,03	13 [7; 129]
ZN powodujące przerwanie leczenia wszystkimi lekami w schemacie łącznie	300/284	2,32 [1,38; 3,92]	0,002	0,09 [0,04; 0,14]	0,001	11 [7; 27]

\*mediana obserwacji 43,1 mies.

Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).



## 6.4.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) anemia prowadząca do przerwania leczenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie CHT niż w grupie NIV+IPI (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,67], p=0,03; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

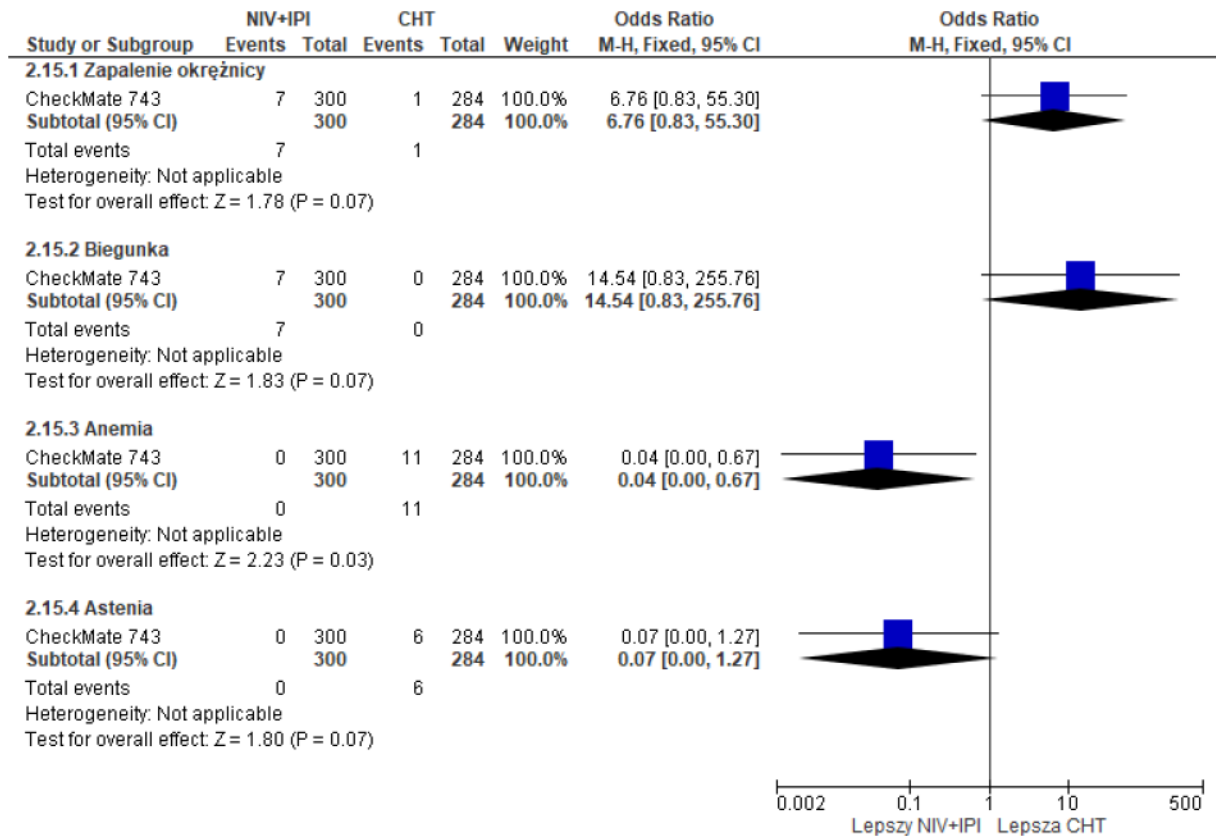
Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia takich jak: zapalenie okrężnicy, biegunka i astenia były porównywalne w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego. W odniesieniu do parametru bezwzględnego częstości występowania zapalenia okrężnicy i biegunki były istotnie statystycznie większe w grupie NIV+IPI (zapalenie okrężnicy: OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04], p=0,04; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]); biegunka: OR=14,54 [95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=42 [95%CI: 24; 197]), a astenii - istotnie statystycznie większe w grupie CHT (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na).

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

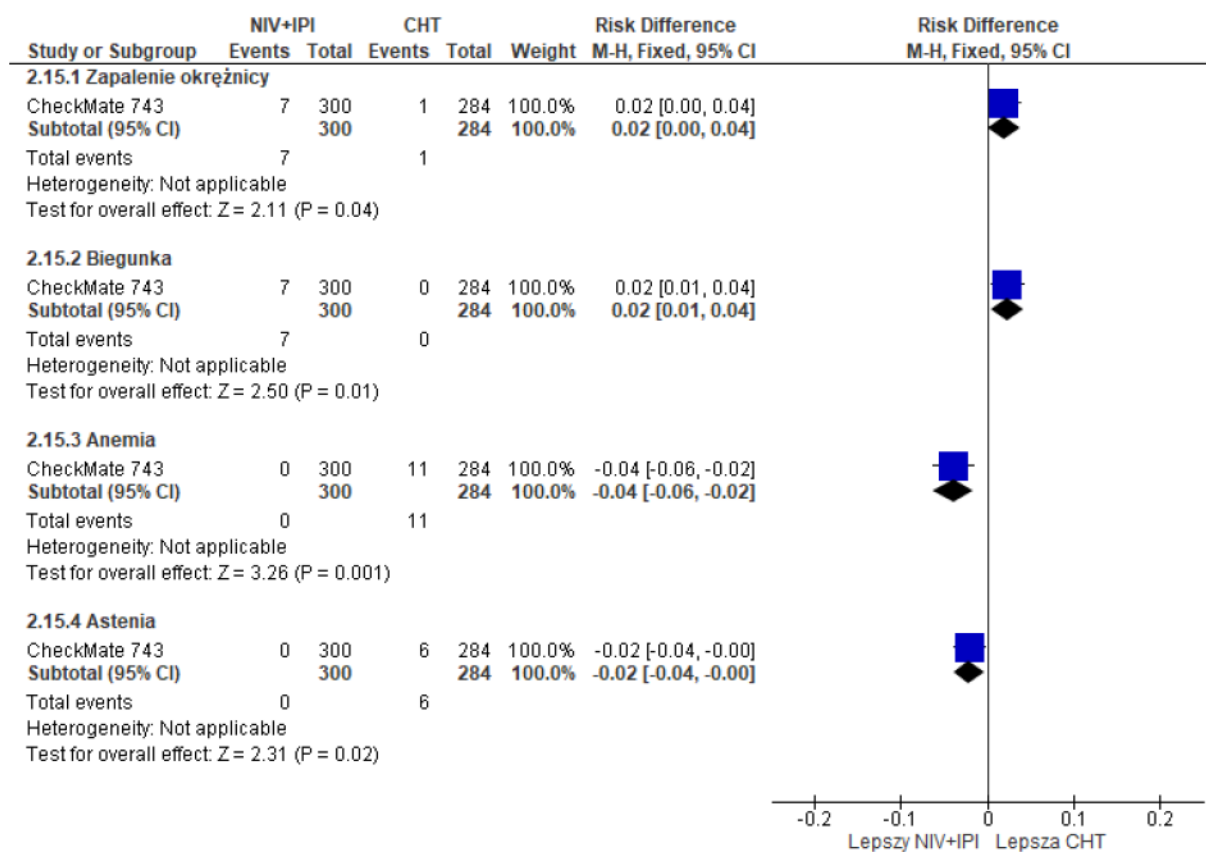
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie okrężnicy	300/284	6,76 [0,83; 55,30]	ns	0,02 [0,001; 0,04]	0,04	50 [26; 718]
Biegunka	300/284	14,54 [0,83; 255,76]	ns	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	42 [24; 197]
Anemia (niedokrwistość)	300/284	0,04 [0,002; 0,67]	0,03	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,001	na
Astenia	300/284	0,07 [0,004; 1,27]	ns	-0,02 [-0,04; -0,003]	0,02	na

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



### 6.4.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie

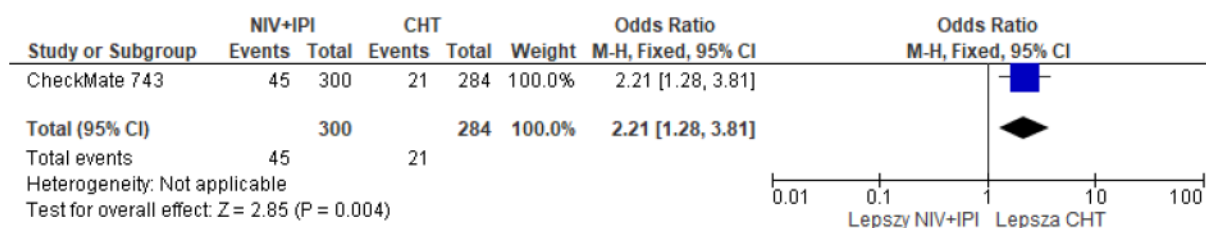
Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie w porównaniu z CHT (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81], p=0,004; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,003; NNH<sub>29,7 mies.</sub> = 13 [95%CI: 7; 39]).

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie.

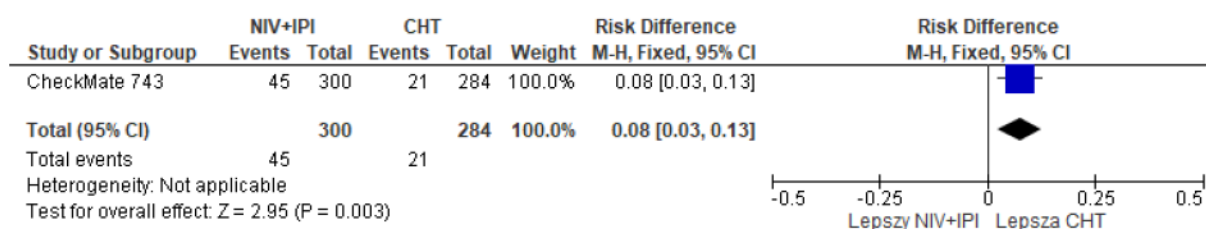
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia stopnia 3-4 łącznie	300/284	2,21 [1,28; 3,81]	0,004	0,08 [0,03; 0,13]	0,003	13 [7; 39]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR).



Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (RD).



### 6.4.3.1 Przedłużona obserwacja

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021):

- potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie stopnia 3-4 w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81], p=0,004; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,003; NNH<sub>43,1 mies.</sub>= 13 [95%CI: 7; 39],
- oraz wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie stopnia 3-4 w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,88 [95%CI: 1,53; 5,43], p=0,001; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0005; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 28]).

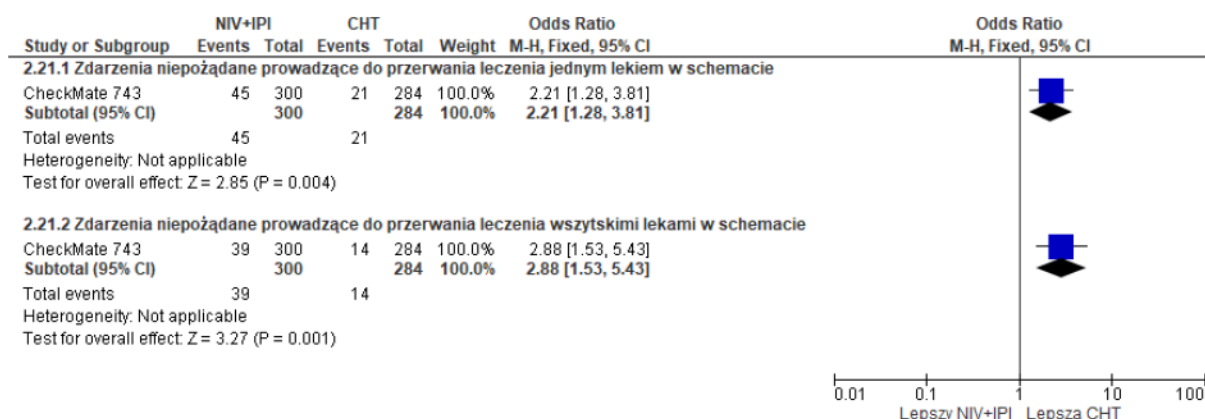
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia jednym lekiem w schemacie stopnia 3-4 łącznie	300/284	2,21 1,28; 3,81]	0,004	0,08 [0,03; 0,13]	0,003	13 [7; 39]

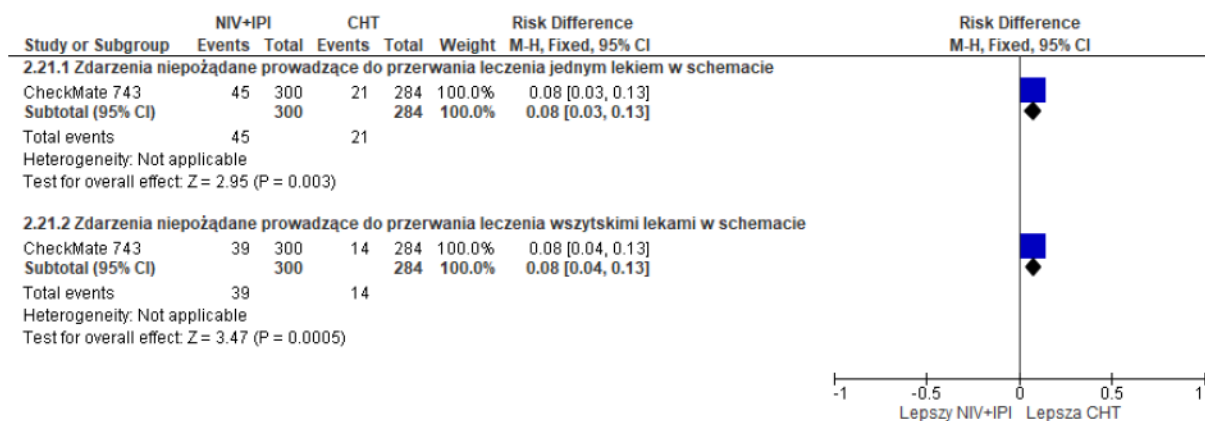
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia wszystkimi lekami w schemacie, stopnia 3-4 łącznie	300/284	2,88 [1,53; 5,43]	0,001	0,08 [0,04; 0,13]	0,0005	12 [7; 28]

\*mediana obserwacji 43,1 mies.

Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (RD).



#### 6.4.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zapalenia okrężnicy stopnia 3-4 w obu analizowanych grupach w odniesieniu do parametru względnego oraz

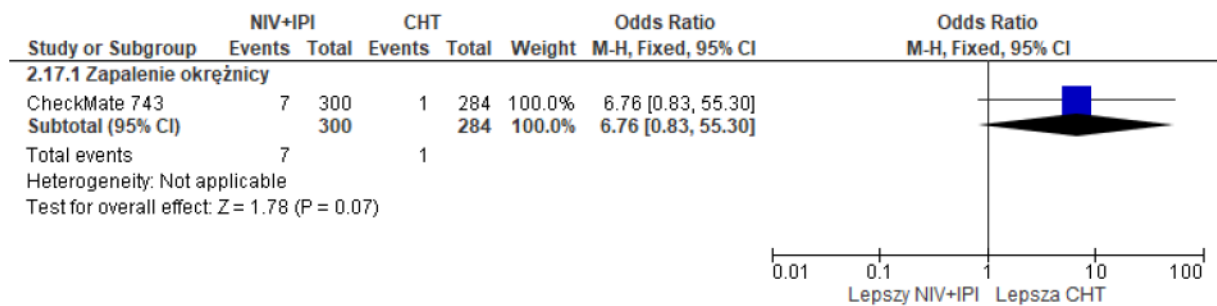
istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zapalenia okrężnicy w porównaniu z CHT (OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04], p=0,04; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]).

Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021\*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4.

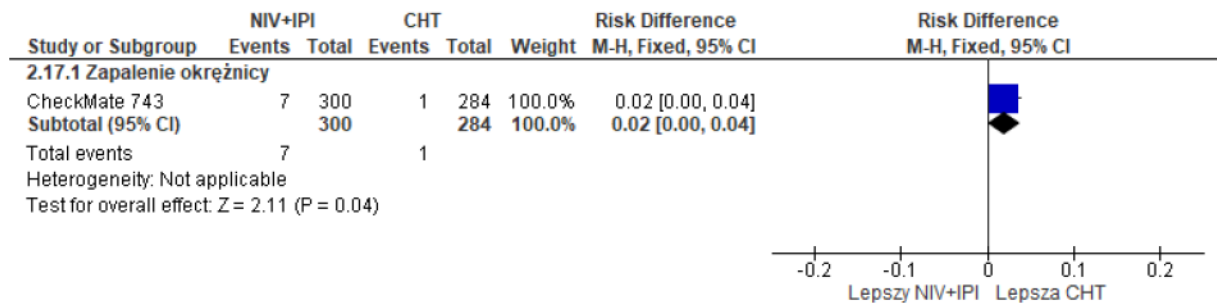
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie okrężnicy	300/284	6,76 [0,83; 55,30]	ns	0,02 [0,001; 0,04]	0,04	50 [26; 718]

\*mediana obserwacji 29,7 mies.

Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 (OR).



Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 (RD).



## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 7 września 2021 r. patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 5 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

**Ostatecznie do analizy nie włączono badań efektywności praktycznej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu.**

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.



## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania niwolumabu (URPL) – dostęp 14.10.2021 r.

### 8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu (EMA) - dostęp 14.10.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA - dostęp 14.10.2021 r.

Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące nie zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 736	79	1 815
Zaburzenia serca	1 643	148	1 791
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	29	2	31
Zaburzenia ucha i błędnika	155	25	180
Zaburzenia endokrynologiczne	4 403	170	4 573
Zaburzenia oka	789	112	901
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 544	552	6 096
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	6 381	2 067	8 448
Zaburzenia wątroby	3 197	143	3 340
Zaburzenia układu immunologicznego	618	39	657
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 669	329	2 998

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące nie zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	4 424	1 026	5 450
Nieprawidłowe wyniki badań	2 807	387	3 194
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 474	223	2 697
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 623	320	2 943
Choroby nowotworowe	6 902	950	7 852
Zaburzenia układu nerwowego	2 854	420	3 274
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	26	0	26
Problemy związane z produktem	19	11	30
Zaburzenia psychiczne	457	117	574
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 663	131	1 794
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	90	21	111
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 893	496	6 389
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 195	340	4 535
Sytuacje społeczne	22	10	32
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	332	97	429
Zaburzenia naczyniowe	819	124	943
<b>Łącznie</b>	<b>32 852</b>	<b>3 931</b>	<b>36 783</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 14.10.2021 r.

### 8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla niwolumabu (FDA) - 14.10.2021 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021) lub martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a).

### 8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>™</sup> (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 14.10.2021 r.

Tab. 57. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 533
Zaburzenia serca	2 354
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	41
Zaburzenia ucha i błędnika	326
Zaburzenia endokrynologiczne	4 626
Zaburzenia oka	1 244
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 391
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	15 723
Zaburzenia wątroby	3 362
Zaburzenia układu immunologicznego	879
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 209
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	7 585
Nieprawidłowe wyniki badań	4 839
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 062
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 019
Choroby nowotworowe	8 116
Zaburzenia układu nerwowego	5 045
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	38
Problemy związane z produktem	68
Zaburzenia psychiczne	1 297
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 480
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	205
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	8 588
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 175
Sytuacje społeczne	76
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	657
Zaburzenia naczyniowe	1 717
<b>Łącznie</b>	<b>101 655</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 14.10.2021 r.

## 9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatiną lub karboplatiną.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 19 października 2021 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie CheckMate 743 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatiną lub karboplatiną w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej. W związku z tym analiza skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu CheckMate 743 jako badaniu przeprowadzonym w populacji odpowiadającej wnioskowanej.

Badanie CheckMate 743 włączone do analizy to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), w związku z czym zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad. Należy jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Wytyczne Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r. dotyczące wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych wskazują, że w zaślepienie badania nie jest konieczne do oceny przeżycia całkowitego.

Autorzy opracowania NICE z 2021 r. (NICE 2021) wskazują, że na brak zaślepienie próby w badaniu CheckMate 743, analogicznie jak w innych badaniach dla immunoterapii, mogą mieć wpływ względy etyczne i bezpieczeństwa. Różnice w mechanizmach działania różnych terapii mają wpływ na postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a zaślepienie badania może powodować potencjalne opóźnienia.

Zgodnie ze skalą Cochrane badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” i „Selektywne raportowanie” (analiza obejmowała również punkty końcowe, które są w toku i nie były raportowane).

Zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu, w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem było więcej chorych w wieku 65-78 lat (51% vs 42%)

i odpowiednio mniej chorych w wieku poniżej 65 lat (23% vs 32%) niż w grupie chorych przyjmujących chemioterapię. Poza wymienionymi różnicami proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do analizowanych grup.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem badań wtórnych, odnaleziono jedno opracowanie, w którym włączono randomizowane badanie CheckMate 743. Nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje (NICE 2021), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 10 Dyskusja

Złośliwy międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej (rzadkiej) *European Medicines Agency* (EMA)

**Wszyscy pacjenci ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej mają złe rokowanie** - większość chorych umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań (Szczeklik 2019). **Szacuje się, że 90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021).**

Chemioterapia stanowiąca połączenie pemetreksedu i związków platyny (cisplatyny i karboplatyny) stanowi jedyną dostępną i finansowaną ze środków publicznych w Polsce oraz zalecaną przez polskie i zagraniczne wytyczne opcję leczenia. **Europejskie wytyczne wskazują, że od dekad nie zatwierdzono do stosowania żadnej innowacyjnej terapii**, a zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii (pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny) są niezmiennie od 2009 roku (ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020). **W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, na które odpowiedzią może być połączeniu niwolumabu z ipilimumabem.**

Choroba rzadka została zdefiniowana jako choroba zagrażająca życiu, chronicznie wyniszczająca, dotycząca nie więcej niż 5 osób w przeliczeniu na 10 000 (EMA Orphan). W Polsce chorobowość międzybłoniaka szacowana jest na 308 osób (0,81/100 000; GLOBOCAN 2020), co daje ok. 262 osoby z międzybłoniakiem płucnej, przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowi ok. 85% wszystkich międzybłoniaków (uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych). **W związku z powyższym analizowane wskazanie powinno być oceniane przez pryzmat choroby sieroczej.**

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2 (Opdivo ChPL). Z kolei ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym (Yervoy ChPL). Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem został zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej 1 czerwca 2021 r. (Opdivo EMA).

Aktualnie, w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej nie jest dostępna żadna inna technologia alternatywna dla klasycznej chemioterapii. Mając na uwadze specyfikę leczenia chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, w tym refundowanych opcji terapeutycznych, odpowiedni komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych stanowi standardowa chemioterapia, tj. pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny. [REDACTED]

[REDACTED]

---

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do dnia 19 października 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu ze stosowaniem pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia, a więc w populacji zgodnej z populacją uwzględnioną we wniosku. **Autorzy badania wskazują, że zgodnie z ich wiedzą, jest to pierwsze duże randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone w celu wykazania istotnej statystycznie i klinicznie poprawy przeżycia całkowitego w wyniku stosowania immunoterapii w porównaniu ze standardem leczenia**, jakim jest chemioterapia pemetreksedem i związkami platyny, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej.

Pomimo, że złośliwy międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej wg EMA (EMA Orphan), randomizowane badanie kliniczne CheckMate 743 zostało przeprowadzone w populacji 605 chorych z międzybłoniakiem płucnej, co daje możliwość wiarygodnego wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Włączone do analizy badanie to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) jest to badanie z najwyższego poziomu wiarygodności (IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych; AOTMiT 2016). Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CheckMate 743 stanowiło przeżycie całkowite (OS). Według wytycznych FDA z 2018 r. przeżycie uznawane jest za najbardziej wiarygodny punkt końcowy w chorobach nowotworowych (FDA 2018).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

W badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021 - mediana okresu obserwacji: 29,7 mies.) wykazano, że stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu ze standardową chemioterapią związane jest z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego (mediana przeżycia całkowitego: 18,1 mies. vs 14,1 mies.; HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002). Odsetki chorych przeżywających po roku i po 2 latach były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią (OS po roku: 68% vs 58%, OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01; RD=010 [95%CI: 0,02; 0,18], p<0,00001;

$NNT_{29,7 \text{ mies.}}=10$  [95%CI: 6; 42]; OS po 2 latach: 41% vs 27%, OR=1,86 [95%CI: 1,32; 2,62],  $p=0,0004$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,21],  $p=0,0003$ ;  $NNT_{29,7 \text{ mies.}}=8$  [95%CI: 5; 16]), **co wskazuje na trwałe korzyści w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego, w wyniku stosowania terapii skojarzonej NIV+IPI.**

Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji były porównywalne w obu analizowanych grupach i podobne do wyników z wcześniej opisywanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z nawracającym złośliwym międzybłoniakiem płucnej (Scherpereel 2019, Disselhorst 2019). Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby przecinały się w ok. 8 mies., odzwierciedlając szybszą, choć nietrwałą kontrolę choroby za pomocą chemioterapii. **Radiograficzne oceny w złośliwym międzybłoniaku płucnej mogą być jednak trudne ze względu na brak widocznych marginesów guza w czasie i podczas kolejnych tomografii komputerowych. Zatem przeżycie całkowite uważane jest za bardziej obiektywny i wiarygodny punkt końcowy przy takim typie guza** (Baas 2021).

Odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie były numerycznie porównywalne w obu analizowanych grupach. Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w populacji chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, wskazują na istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej rok (47% vs 26%) lub co najmniej 2 lata (32% vs 8%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie i trwałe korzyści w zakresie przeżycia obserwowane podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w badaniu CheckMate 743 są **zgodne z dowodami naukowymi wskazującymi na wydłużenie czasu przeżycia, dzięki zastosowaniu podwójnej immunoterapii w wielu innych nowotworach, w tym w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc** (NSCLC, ang. *advanced non-small-cell lung cancer*) (Baas 2021).

Dane zbierane bezpośrednio od chorych (eksploracyjny punkt końcowy) wskazują również na lepsze wyniki w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą (tj. złośliwym międzybłoniakiem płucnej), poprawę jakości życia u chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a także opóźnienie pogorszenia jakości życia i objawów związanych z chorobą w przypadku stosowania immunoterapii w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii.

We wrześniu 2021 r. na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) zostały opublikowane wyniki badania CheckMate 743 dla ponad 3-letniej obserwacji (abstrakt konferencyjny Peters 2021). **Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji: 43,1 mies.) potwierdziła otrzymane w badaniu głównym (publikacja Baas 2021) wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego** (mediana OS: 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,0] vs 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,3]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87],  $p<0,005$ .). Dodatkowo, w ramach przedłużonej obserwacji chorych wykazano istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki



chorych przeżywających po 3 latach (OR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,60], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 21]).

Wyniki uzyskane dla przedłużonego okresu obserwacji wskazują na zmniejszenie ryzyka progresji choroby w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią (HR=0,92), jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Analiza po 43,1 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Peters 2021) wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 3 latach (14% vs 1%; OR=16,04 [95%CI: 4,91; 52,35], p<0,00001; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17], p<0,00001; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 12]).

W grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem kolejne leczenie systemowe otrzymało 45% chorych, z czego 4% otrzymało immunoterapię i 43% chorych chemioterapię. Z kolei w grupie chemioterapii 42% chorych otrzymało kolejne leczenie systemowe: 22% chorych immunoterapię i 33% chorych chemioterapię.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (publikacja Baas 2021 - mediana okresu obserwacji: 29,7 mies.) wykazała istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych chemioterapią niż w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania zgonów, porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2 łącznie, stopnia 3 łącznie i stopnia 4 łącznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym stopnia 3 lub 4, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, w tym stopnia 3 lub 4, raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Jednak większość z nich była do opanowania i ustępowała za pomocą sterydów lub leczenia wspomagającego. Ponadto, w przypadku skorygowania występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ekspozycję, częstość występowania tych zdarzeń była mniejsza w grupie NIV+IPI niż w grupie CHT (Baas 2021).

Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Wykazano również zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie w obu analizowanych grupach.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji chorych, którzy przerwali leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (N=52) wyniosła 25,4 mies. i spadła do 20,0 mies. po przerwaniu leczenia (publikacja Peters 2021 - mediana okresu obserwacji 43,1 mies.). Wyniki wskazują na dłuższy czas przeżycia całkowitego u chorych przerywających terapię w porównaniu do całej populacji (mediana: 18,1 mies.). W analizowanej subpopulacji chorych odsetek chorych przeżywających po 3 latach wynosił 37% (w porównaniu do 23% w populacji całkowitej).

**Profil bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabu w badaniu CheckMate 743 jest zgodny z wynikami badania CheckMate 227 (Hellmann 2019), w którym**

oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu NIV+IPI (w analogicznym schemacie i dawkowaniu jak w badaniu CheckMate 743) w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Nie odnotowano również żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa (Baas 2021).

Biorąc pod uwagę profil korzyści klinicznych w stosunku do ryzyka wskazujący na istotną poprawę przeżycia w porównaniu do aktualnej praktyki, **analizowana interwencja może być uznana za nowy standard opieki u chorych ze złośliwym nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.**

Należy zaznaczyć, że utworzenie wnioskowanego programu lekowego dla innowacyjnej immunoterapii zwiększającej długość życia w docelowej populacji chorych, zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno polskich, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagranicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) i *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 19 października 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743) w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Mediana okresu obserwacji w badaniu CheckMate 743 włączonym do niniejszego przeglądu wyniosła 29,7 miesiąca.

We wrześniu 2021 r. na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) zostały opublikowane wyniki badania dla ponad 3-letniej obserwacji (mediana 43,1 miesiąca; abstrakt konferencyjny Peters 2021), które potwierdzają wyniki z głównej publikacji w zakresie większości ocenianych punktów końcowych.

**Analiza skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 743 w populacji wszystkich chorych randomizowanych wykazała:**

- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) zmniejszenie o 26% ryzyka zgonu w grupie chorych stosujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002);
  - mediana przeżycia całkowitego wyniosła 18,1 [95%CI: 16,8; 21,4] mies. w ramieniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 14,1 [95%CI: 12,4; 16,2] mies. w ramieniu chemioterapii;
  - stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chemioterapią;
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana OS: 18,1 mies. [95%CI: 16,8; 21,0] vs 14,1 mies. [95%CI: 12,4; 16,3]; HR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87], p<0,005;
- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po roku (68% vs 48%; OR=1,54 [95%CI: 1,11; 2,15], p=0,01; RD=010 [95%CI: 0,02; 0,18], p<0,00001; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=10 [95%CI: 6; 42]);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego po roku;

- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po 2 latach (41% vs 27%; OR=1,86 [95%CI: 1,32; 2,62], p=0,0004; RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,21], p=0,0003; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=8 [95%CI: 5; 16]);
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie w zakresie przeżycia całkowitego po 2 latach;
  - w publikacji Peters 2021 (mediana okresu obserwacji w publikacji 43,1 mies.) istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających po 3 latach (OR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,60], p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 21]);
  - u chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem poprawę jakości życia (średni wynik EQ-5D-3L VAS), poprawę jakości życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą (średnia zmiana wg kwestionariusza LCSS ASBI) oraz opóźnienie pogorszenia jakości życia i objawów związanych z chorobą;
  - w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowanego w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i w grupie chemioterapią (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns);
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43,1 miesiące, publikacji Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki - mediana PFS: 6,8 mies. [95%CI: 5,6; 7,4] vs 7,2 mies. [95%CI: 6,9; 8,0]; HR=0,92 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns;
  - w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po roku (30% vs 24%), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=1,37 [95%CI: 0,96; 1,97], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,01; 0,13], p=ns; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
    - analiza po 43,1 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby po roku (OR=1,28 [95%CI: 0,89; 1,83], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,12], p=ns; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=ns)
  - w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (16% vs 7%; OR=2,52 [95%CI: 1,47; 4,32], p=0,0008; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0005; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=12 [95%CI: 8; 26]);
-

- analiza po 43,1 miesiącach (mediana okresu obserwacji w publikacji Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby po 2 latach (OR=2,97 [95%CI: 1,75; 5,05],  $p<0,0001$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16],  $p<0,0001$ ; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=9 [95%CI: 7; 17])
- w publikacji Peters 2021 (mediana okresu obserwacji w publikacji 43,1 mies.) istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 3 latach (OR=16,04 [95%CI: 4,91; 52,35],  $p<0,00001$ ; RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17],  $p<0,00001$ ; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=8 [95%CI: 6; 12]);
- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:
  - odpowiedzi na leczenie (OR=0,88 [95%CI: 0,64; 1,22],  $p=ns$ ; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05],  $p=ns$ ; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
    - przedłużona obserwacji chorych (publikacja Peters 2021; mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15],  $p=ns$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03],  $p=ns$ ; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=na);
  - częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,82 [95%CI: 0,59; 1,14],  $p=ns$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03],  $p=ns$ ; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
    - przedłużona obserwacji chorych (publikacja Peters 2021; mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,75 [95%CI: 0,54; 1,03],  $p=ns$ ; RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01],  $p=ns$ ; NNT<sub>43,1 mies.</sub>=na).
  - choroby stabilnej (OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,15],  $p=ns$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03],  $p=ns$ ; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - niecałkowitej odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,74],  $p=ns$ ; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003],  $p=ns$ ; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią w przypadku parametru bezwzględnego (OR=11,15

[95%CI: 0,61; 202,49], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,03], p=0,04; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=61 [95%CI: 32; 1195]);

- o przedłużona obserwacji chorych (publikacja Peters 2021; mediana okresu obserwacji 43 miesiące) wykazała porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI niż w grupie CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=17,40 [95%CI: 1,00; 302,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,007; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=38 [95%CI: 22; 137]);
- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) istotnie statystycznie większą w grupie chorych chemioterapią niż w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania kontroli choroby, tj. najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie - całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilny (OR=0,57 [95%CI: 0,38; 0,87], p=0,008; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,02], p=0,007; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- w publikacji Baas 2021 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania progresji choroby (OR=4,56 [95%CI: 2,48; 8,40], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=11 [95%CI: 6; 43]).

**Analiza skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 743 w populacji chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie wykazała:**

- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej rok (OR=2,44 [95%CI: 1,44; 34,16], p=0,001; RD=0,20 [95%CI: 0,09; 0,32], p=0,02; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=5 [95%CI: 4; 12]);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie trwającą co najmniej 2 lata (OR=5,51 [95%CI: 2,60; 11,69], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,14; 0,33], p<0,00001; NNT<sub>29,7 mies.</sub>=5 [95%CI: 3; 7]).

**Analiza bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem na podstawie badania CheckMate 743 w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie wykazała:**

- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych chemioterapią niż w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem częstość występowania zgonów (OR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,94], p=0,02; RD=-0,09 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);

- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie w grupach NIV+IPI i CHT (OR=0,88 [95%CI: 0,58; 1,33], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (OR=0,99 [95%CI: 0,71; 1,37], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2: biegunka (OR=2,92 [95%CI: 1,68; 5,09], p=0,0001; RD=0,11 [95%CI: 0,005; 0,16], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 18]); świąd (OR=51,25 [95%CI: 7,02; 374,33], p=0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=6 [95%CI: 5; 9]); wysypka (OR=2,76 [95%CI: 1,49; 5,12], p=0,001; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,0007; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 29]); niedoczynność tarczycy (OR=68,87 [95%CI: 4,20; 1130,36], p=0,03; RD=0,11 [95%CI: 0,007; 0,14], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=9 [95%CI: 7; 14]); podwyższone stężenie amylazy (OR=9,76 [95%CI: 1,24; 76,73], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,006; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=33 [95%CI: 19; 119]);
  - istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2: nudności (OR=0,21 [95%CI: 0,13; 0,33], p<0,00001; RD=-0,24 [95%CI: -0,31; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); anemia (OR=0,05 [95%CI: 0,02; 0,13], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,28; -0,18], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); zmniejszony apetyt (OR=0,49 [95%CI: 0,29; 0,80], p=0,005; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); zaparcie (OR=0,25 [95%CI: 0,13; 0,48], p<0,0001; RD=-0,10 [95%CI: -0,15; -0,06], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); wymioty (OR=0,19 [95%CI: 0,09; 0,43], p<0,0001; RD=-0,10 [95%CI: -0,14; -0,05], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); trombocytopenia (OR=0,03 [95%CI: 0,002; 0,45], p=0,01; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,03], p<0,0001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); neutropenia (OR=0,01 [95%CI: 0,001; 0,25], p=0,003; RD=-0,10 [95%CI: -0,13; -0,06], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zmęczenia stopnia 1-2 i astenii stopnia 1-2 (zmęczenie: OR=0,68 [95%CI: 0,43; 1,07], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na; astenia: OR=0,72 [95%CI: 0,41; 1,24], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania podwyższonego stężenia lipazy stopnia 1-2 w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie leczonych CHT częstość występowania podwyższonego stężenia lipazy stopnia 1-2 w przypadku parametru bezwzględnego (OR=14,54

[95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=42 [95%CI: 24; 197]);

- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie w grupach NIV+IPI i CHT (OR=0,95 [95%CI: 0,67; 1,35], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,06], p=ns; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3 łącznie (OR=1,03 [95%CI: 0,71; 1,50], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3: biegunka (OR=4,86 [95%CI: 1,06; 22,39], p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,004; 0,05], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=38 [95%CI: 20; 265]); podwyższone stężenie lipazy (OR=10,77 [95%CI: 1,38; 83,98], p=0,02; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=30 [95%CI: 18; 92]);
  - istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3: anemia (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,19], p=0,0004; RD=-0,11 [95%CI: -0,15; -0,07], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); astenia (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,62], p=0,02; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,0006; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); neutropenia (OR=0,03 [95%CI: 0,004; 0,20], p=0,0004; RD=-0,11 [95%CI: -0,14; -0,07], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3, takich jak: wymioty, nudności, zapalenie okrężnicy i podwyższone stężenie amylazy, w przypadku parametru względnego; istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych CHT niż w grupie chorych leczonych NIV+IPI częstość występowania wymiotów stopnia 3 i nudności stopnia 3 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie CHT (nudności: OR=0,13 [95%CI: 0,02; 1,08], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,002], p=0,03; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na; wymioty: OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na); istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania zapalenia okrężnicy stopnia 3 i podwyższonego stężenia amylazy stopnia 3 (zapalenie okrężnicy: OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04], p=0,04; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]; podwyższone stężenie amylazy: OR=12,56 [95%CI: 0,70; 223,96], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 347]);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 4 łącznie w obu analizowanych



grupach (OR=0,62 [95%CI: 0,29; 1,30], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);

- istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii stopnia 4 w grupie CHT w porównaniu z NIV+IPI (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,59], p=0,01; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,002; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania trombocytopenii w przypadku parametru względnego i istotnie statystycznie większą w grupie CHT niż w grupie NIV+IPI częstość występowania trombocytopenii w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu do CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (OR=3,23 [95%CI: 1,93; 5,41], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,08; 0,19], p<0,00001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=7 [95%CI: 5; 12]);
  - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania ciężkiego zapalenia okrężnicy (OR=18,54 [95%CI: 1,07; 320,10], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,05], p=0,004; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=33 [95%CI: 19; 103]);
  - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI częstość występowania ciężkiej anemii oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania ciężkiej reakcji związanej z infuzją/wlewem dożylnym w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania tych zdarzeń w przypadku parametru względnego (reakcja związane z wlewem: OR=12,58 [95%CI: 0,70; 223,96], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,04], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 347]; anemia: OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu do CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR=2,84 [95%CI: 1,59; 5,09], p=0,0004; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,0002; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=10 [95%CI: 7; 22]);
  - porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zapalenia okrężnicy stopnia 3-4 w odniesieniu do parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą częstość w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT w przypadku parametru bezwzględnego (OR=14,54 [95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub>= 42 [95%CI: 24; 197]);

- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR=2,99 [95%CI: 1,68; 5,34], p=0,0002; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=9 [95%CI: 6; 19]).
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie (OR=1,56 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 129]);
  - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych CHT niż w grupie chorych leczonych NIV+IPI częstość występowania anemii prowadzącej do przerwania leczenia (OR=0,04 [95%CI: 0,002; 0,67], p=0,03; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,02], p=0,001; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
  - w przypadku parametru względnego porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia takich jak: zapalenie okrężnicy, biegunka i astenia, w odniesieniu do parametru bezwzględnego istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych NIV+IPI częstości występowania zapalenia okrężnicy i biegunki (zapalenie okrężnicy: OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04], p=0,04; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]); biegunka: OR=14,54 [95%CI: 0,83; 255,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=42 [95%CI: 24; 197]) oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania astenii (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,27], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,003], p=0,02; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=na);
    - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie w porównaniu z CHT łącznie (OR=1,56 [95%CI: 1,05; 2,41], p=0,03; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,03; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=13 [95%CI: 7; 129]), oraz wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,32 [95%CI: 1,38; 3,92], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,14], p=0,001; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=11 [95%CI: 7; 27]);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI niż w grupie chorych leczonych CHT częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28;

3,81],  $p=0,004$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13],  $p=0,003$ ; NNH<sub>29,7 mies.</sub>= 13 [95%CI: 7; 39]);

- brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych NIV+IPI w porównaniu z CHT częstość występowania zapalenia okrężnicy stopnia 3 prowadzące do przerwania leczenia (OR=6,76 [95%CI: 0,83; 55,30],  $p=ns$ ; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,04],  $p=0,04$ ; NNH<sub>29,7 mies.</sub>=50 [95%CI: 26; 718]);
  - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 43 miesiące, publikacja Peters 2021) potwierdziła otrzymane wyniki, tj. istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jednym lekiem w schemacie stopnia 3-4 w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,21 [95%CI: 1,28; 3,81],  $p=0,004$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13],  $p=0,003$ ; NNH<sub>43,1 mies.</sub>= 13 [95%CI: 7; 39], oraz wykazała istotnie statystycznie większą w grupie NIV+IPI częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wszystkimi lekami w schemacie stopnia 3-4 w porównaniu z CHT łącznie (OR=2,88 [95%CI: 1,53; 5,43],  $p=0,001$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13],  $p=0,0005$ ; NNH<sub>43,1 mies.</sub>=12 [95%CI: 7; 28]).

## 12 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) przedstawiono na podstawie badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie analizowanej interwencji ze stosowaniem pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną (badanie CheckMate 743) w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

Połączenie pemetreksedu ze związkami platyny jest aktualnie jedyną finansowaną ze środków publicznych opcją terapeutyczną w Polsce spośród terapii zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej, w związku z czym stanowi standard leczenia chorych w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę liczebność populacji chorych włączonych do badania (605 chorych) oraz analizowane punkty końcowe (m. in. przeżycie całkowite jako pierwszorzędowy punkt końcowy), randomizowane badanie kliniczne CheckMate 743 może być uznane za wiarygodne, dające możliwość wnioskowania o przewagach klinicznych jednej terapii nad drugą.

Na podstawie bezpośredniego porównania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i standardowej chemioterapii można wnioskować o istotnych statystycznie przewagach analizowanej interwencji przede wszystkim w zakresie wydłużenia długości życia chorych z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Wyniki przedłużonej obserwacji chorych opublikowane podczas kongresu *European Society for Medical Oncology* (ESMO) we wrześniu 2021 r. wskazują na trwałe i długoterminowe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego podczas stosowania analizowanej immunoterapii.

Międzybłoniak płucnej rozpoznawany jest głównie w zaawansowanym stadium, co wiąże się z dużym obciążeniem objawami, m. in. umiarkowanym lub silnym bólem w klatce piersiowej, zmęczeniem, dusznością, utratą apetytu i bezsennością (Mercadante 2016). Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem poprawia jakość życia chorych, w tym jakość życia w zakresie obciążenia objawami związanymi z chorobą, co jest istotną korzyścią kliniczną w przypadku choroby nowotworowej w porównaniu do chemioterapii, której stosowanie związane jest z pogorszeniem jakości życia.

Należy zaznaczyć, że niwolumab (Opdivo®) ma ugruntowaną pozycję i jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w wielu wskazaniach. Profil bezpieczeństwa leku jest więc dobrze rozpoznany. W badaniu CheckMate 743, włączonym do niniejszej analizy, wykazano, że połączenie niwolumabu i ipilimumabu nie zwiększa częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do standardowej chemioterapii. Przewagi w zakresie bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji wykazano w zakresie niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-2, stopnia 3 lub stopnia 4.

**Podsumowując, immunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem może być uznana za terapię o udowodnionej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie**

przewyższających ryzyko stosowania. Analizowana terapia, zalecana zarówno w polskich (PTOK 2021), jak i zagranicznych (NCCN 2021, NCI 2021) wytycznych praktyki klinicznej stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których jedyną obecnie dostępną opcją terapeutyczną jest chemioterapia pemetreksedem i związkami platyny.

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

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

### 13.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Zaślepienie oceny efektów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu.

## 13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 59.. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparator,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li></ul>
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapytania,</li><li>• strategie wyszukiwania,</li><li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li><li>• ocena ryzyka błędu.</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li><li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li><li>• uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.</li></ul>
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li><li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li><li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li></ul>
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>



### Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,

### Ocena jakości badań wtórnych

- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populację,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędów selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

### Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

### Ocena jakości badań wtórnych

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „mate badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analazy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na

Ocena jakości badań wtórnych

niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 19.10.2021 r.]

## 13.4 Spis badań włączonych

Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	CheckMate 743	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Baas P., Scherpereel A., Nowak A. K., Fujimoto N., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet</i>, 2021, 397, 375-86.</p> <p><u>Abstrakty:</u> Baas P., Scherpereel A., Nowak A., Fujimoto N., Peters S., Tsao A., Mansfield A., Popat S., Jahan T., Antonia S., Oulkhair Y., Bautista Y., Cornelissen R., Greillier L., Grossi F., Kowalski D.M., Rodriguez-Cid J., Aanur P., Baudalet C., Zalcman G., ID:2908 First-Line Nivolumab +Ipilimumab vs Chemotherapy in Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma: CheckMate 743, <i>Journal of Thoracic Oncology</i>, 2020, 15:10, Supplement, e42. Bischoff H., Scherpereel A., Antonia S., Bautista Y., Grossi F., Kowalski D., Zalcman G., Nowak A., Fujimoto N., Peters S., Tsao A., Mansfield A., Popat S., Sun X., Padilla B., Aanur P., Daumont M., Bennett B., McKenna M., Baas P., First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 743, <i>Pneumologie</i>, 2021, 75(SUPPL 1), S17. Peters S., Scherpereel A., et al., First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743, Presented at: 2021 ESMO Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract LBA65. Scherpereel A., Antonia S., Bautista Y., Grossi F., Kowalski D., Zalcman G., Nowak A., Fujimoto N., Peters S., Tsao A., Mansfield A., Popat S., Sun X., Padilla B., Aanur P., Daumont M., Bennett B., McKenna M., Baas P., LBA1 First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 743, <i>Annals of Oncology</i>, 2020, 31, Supplement 7, S1441. Tsao A.S., Baas P., Nowak A., Zalcman G., Fujimoto N., Peters S., Baudalet C., Aanur P., Osawa M., Tendolkar A., Y.Feng, Sheng J., 68P Evaluation of flat dosing for nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in first-line (1L) unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): CheckMate 743 (CM 743), <i>Annals of Oncology</i>, 2020, 31, Supplement 7, S1445. Zalcman G., Peters S., Mansfield A.S., Jahan T.M., Popat S., Scherpereel A., Hu W., Selvaggi G., Baas P., Checkmate 743: A phase 3, randomized, open-label trial of nivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi) vs pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as first-line therapy in unresectable pleural mesothelioma, <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2017, 35:15, Supplement 1.</p>
Opracowania wtórne		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE 2021	Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]. Committee Papers. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10498/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10498/documents/committee-papers</a>
2	CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Nivolumab (Opdivo) in combination with ipilimumab (Yervoy). <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0229-Opdivo-Yervoy-combined.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0229-Opdivo-Yervoy-combined.pdf</a>
3	Petrelli 2021	Petrelli F., Consoli F., Ghidini A., Perego G., Luciani A., Mercurio P., Berruti A., Grisanti S., Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Rare Tumours: A Systematic Review, <i>Front Immunol</i> , 2021, 12:720748.

## 13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Abdelhafeez A.A.M., Shohdy K.S., Ibrahim W., Safety of Combination Immune Checkpoint Inhibitors Compared to Monotherapy; A Systematic review and Meta-analysis, <i>Cancer Investigation</i> , 2020, 38:3, 150-157.	Niewłaściwa populacja.
2	Agostinetti E., Eiger D., Lambertini M., Ceppi M., Bruzzone M., Pondé N., Plummer C., Awada A.H., Santoro A., Piccart-Gebhart M., de Azambuja E., Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials, <i>European Journal of Cancer</i> , 2021, 148, 76-91.	Niewłaściwa populacja.
3	Chen J., Li S., Yao Q., Du N., Fu X., Lou Y., Wang M., Mao F., Mao D., Khadaroo P.A., Tang Y., The efficacy, and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): A systematic review and meta-analysis, <i>World Journal of Surgical Oncology</i> , 2020, 18:1, Article Number: 150.	Niewłaściwy komparator.
4	Chen S., Zhang Z., Zheng X., Tao H., Zhang S., et al., Response Efficacy of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Frontiers in Oncology</i> , 2021, 11, 562315.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
5	Kasherman L., Siu D.H.W., Lee K.W.C., Lord S., Marschner I., Lewis C.R., Friedlander M., Lee C.K., Efficacy of immune checkpoint inhibitors in older adults with advanced stage cancers: A meta-analysis, <i>Journal of Geriatric Oncology</i> , 2020, 11:3, 508-514.	Niewłaściwa interwencja.
6	Nso N., Antwi-Amoabeng D., Ulanja M.B., Ghuman J., Hanfy A., Doshi R., Gullapalli N., Beutler B.D., Nimo-Boampong J., Atanga S., Enoru S., Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: A systematic review and meta-analysis, <i>World Journal of Cardiology</i> , 2020, 12:11, 584-598.	Niewłaściwa populacja.
7	Yang Y., Liu J., Yang K., Ma Y., et al., Endocrine Adverse Events Caused by Different Types and Different Doses of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Solid Tumors: A Meta-Analysis and Systematic Review, <i>The Journal of Clinical Pharmacology</i> , 2021, 61(3), 282-297.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
<b>Efektywność praktyczna</b>		
1	Ahern E., Allen M.J.; Schmidt A., Lwin Z., Hughes B.G.M., Retrospective analysis of hospital admissions due to immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events (irAE), <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> , 2021, 17:2, e109-e116.	Niewłaściwa populacja.
2	Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A., Klenerman P., Brain O., Cobbold J.F., Immunotherapy-related hepatitis: Real-world experience from a tertiary centre, <i>Frontline Gastroenterology</i> , 2019, 10:4, 364-371.	Niewłaściwa populacja i interwencja.
3	Fernández-Ferreira R., Motola-Kuba D., Mackinney-Novelo I., Ruiz-Morales J.M., Torres-Pérez M.E., Cancer immunotherapy experience in the Integral Oncology Centre “Diana Laura Riojas de Colosio”, Médica Sur Hospital, <i>Współczesna Onkologia</i> , 2019, 23:4, 239-246.	Niewłaściwa populacja i interwencja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Krishnan T., Tomita Y., Roberts-Thomson R., A retrospective analysis of eosinophilia as a predictive marker of response and toxicity to cancer immunotherapy, Future Science OA, 2020, 6:10.	Niewłaściwa populacja i interwencja.
5	Waterhouse D. M., Nwokeji E. D., Boyd M., Penrod J. R., Espirito J. L., Robert N. J., Daumont M. J., Treatment patterns and outcomes of patients with advanced malignant pleural mesothelioma in a community practice setting, Future Oncol, 2021. Online ahead of print.	Niewłaściwa interwencja.



## 13.6 Krytyczna ocena badań pierwotnych

Tab. 62. Krytyczna ocena badania CheckMate 743.

CheckMate 743					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe <sup>^</sup>	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	103 ośrodki w 21 krajach*	Dorośli chorzy (≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej (mediana - 29,7 mies. [IQR: 26,7; 32,9]; OS - MIN 22,1 mies; PFS - MIN 19,8 mies.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIV+IPI**, N=303;</li> <li>CHT***, N=302</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>czas do uzyskania odpowiedni na leczenie,</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (radiograficzna ocena guza^^),</li> <li>wyniki zgłaszane przez pacjentów (obciążenie objawami choroby i jakość życia)^^^,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	Jadad: 3 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat,</li> <li>histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego (z lub bez chemioterapii),</li> <li>ECOG 0-1,</li> <li>ukończona radioterapia paliatywna na 2 tygodnie lub więcej przed rozpoczęciem badania, bez pozostałości objawów toksyczności,</li> <li>choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi RECIST (mRECIST) dla międzybłoniaka płucnej*,</li> <li>chorzy ze zmianami pozaopłucnowymi (węzłowe, podskórne i inne przerzuty MPM) z chorobą mierzalną na podstawie tomografii lub rezonansu magnetycznego zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie),</li> <li>odstawienie kortykosteroidów lub przyjmowanie stałej lub malejącej dawki ≤10 mg prednizonu na dobę (lub jego odpowiednika) przez co</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie wcześniej chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej, chemioterapii śródoperacyjnej lub bezpośrednio do jamy ciała stosowanej w leczeniu międzybłoniaka płucnej, radykalna pneumektomia z radioterapią z modulacją intensywności lub bez niej lub radioterapii niepaliatywna,</li> <li>nieokreślona histologia guzów,</li> <li>przerzuty do mózgu (chyba, że zostały wycięte lub były leczone radioterapią stereotaktyczną i bezobjawowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania),</li> <li>choroby autoimmunologiczne i stosowanie leków nakierunkowanych na kostymulację limfocytów T lub ścieżki punktów kontrolnych,</li> <li>współwystępujący międzybłoniak otrzewnej, osierdzia lub jąder,</li> <li>nieodpowiednie czynności hematologiczne, nerkowe lub wątroby,</li> <li>znane zakażenie wirusem HIV,</li> <li>objawowa choroba płuc, która może mieć wpływ na wykrywanie i postępowanie w przypadku podejrzenia toksyczności i płuc związane z lekami,</li> <li>pacjenci z nowotworem lub po przejściu nowotworu z całkowitą remisją trwającą niż 3 lata (z wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak i nowotworów <i>in-situ</i>) wymagający podania innych leków w okresie</li> </ul>		

CheckMate 743	
najmniej 2 tygodnie przed pierwszym leczeniem, <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbki guza w celu testu ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PDL-1)</li> </ul>	badania
Komentarz:	
-	

IQR - rozstęp międzykwartyłowy; OS - przeżycie całkowite; MIN - minimum; NIV+IPI - nivolumab + ipilimumab; CHT - chemioterapia; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; mRECIST - *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; \*Francji, Holandii, Stanach Zjednoczonych, Meksyku, Włoszech, Polsce, Australii, Turcji, Wielkiej Brytanii, Japonii, Belgii, Chile, Kolumbii, Rosji, Południowej Afryce, Niemczech, Grecji, Brazylii, Szwajcarii, Chinach, Rumunii; \*\*nivolumab (w dawce 3 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 2 tygodnie) i ipilimumab (w dawce 1 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym raz na 6 tygodni); nivolumab podawany najpierw, a następnie ipilimumab; leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności, nie dłużej niż 2 lata; leczenie NIV+IPI można było kontynuować po progresji choroby, jeśli zostały spełnione wcześniej określone wymagania (szczegółowy opis leczenia po progresji przedstawiono w załączniku do badania CheckMate 743); \*\*\*w grupie CHT chorzy przyjmowali cisplatinę (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie dożylnym) lub karboplatinę (pole pod krzywą zależnośći stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę) i pemetreksed (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli; dopuszczalna była redukcja dawki w grupie CHT; ^w badaniu oceniano również inne punkty końcowe (farmakokinetykę, biomarkery i immunogenność), które są w toku i nie zostały zaraportowane w badaniu; ^^ocena za pomocą mRECIST dla zmian płucnowych i za pomocą RECIST 1.1 dla innych zmian; ^^mierzono co najmniej 1 zmianę w 2 pozycjach na 3 różnych poziomach (łącznie do 6 pomiarów); ^^wyniki przedstawione w abstrakcie Scherpereel 2020.

## 13.7 Kwestionariusze/skale w badaniu CheckMate 743

**Kwestionariusz EQ-5D** - kwestionariusz pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz komponentu wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia) (Bernert 2009). Wynik zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, wartość 0 - zgon, a wartości ujemne - stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (MID, ang. *minimal important difference*) wynosi 0,074 pkt (Walters 2005).

**Skala Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)** - skala zaprojektowana jako miara jakości życia specyficznej dla miejsca, szczególnie do stosowania w ramach badań klinicznych. Skala LCSS ocenia sześć głównych objawów związanych z nowotworami płuc i ich ogólny wpływ na niepokój związany z objawami, funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia. Składa się z dwóch skal: jednej wypełnianej przez chorego i drugiej (opcjonalnej) wypełnianej przez pracowników służby zdrowia (LCSS 2013). Skala LCSS-Meso dostosowana jest do populacji chorych z międzybłoniakiem.



## 13.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3.1.1, 4.2, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w	Bibliografia, w tekście	Tak

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

## Spis rysunków

Ryc. 1. Zachorowalność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN). .....	16
Ryc. 2. Trendy zachorowalności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN). .....	17
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (diagram QUOROM/PRISMA). ...	33
Ryc. 4. Przeżycia całkowite (OS) w populacji chorych, którzy przegrali leczenie nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. ....	45
Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite. ....	52
Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite. ....	52
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021, Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku, po 2 latach i po 3 latach (OR). ....	54
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021, Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku, po 2 latach i po 3 latach (RD). ....	54
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	56
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	57
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach (OR). ....	58
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach (RD). ....	59
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku, po 2 latach i po 3 latach (OR). ....	59
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku, po 2 latach i po 3 latach (RD). ....	60
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR). ....	63
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD). ....	64
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR). ....	64
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD). ....	65

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie (OR). .....	65
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie (RD). .....	66
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	67
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	68
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata (OR). ....	69
Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata (RD).....	69
.....	70
.....	71
.....	71
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zgony (OR). ....	76
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zgony (RD). ....	76
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR). ....	77
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD) .....	77
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (OR).....	77
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie (RD). ....	78
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 1 (OR). ....	81
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 1 (RD). ....	82
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 2 (OR).....	83
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2, cz. 2 (RD). ....	84
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR). ....	85



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD). .....	85
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie (OR). .....	86
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie (RD). .....	86
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 (OR). .....	88
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 (RD). .....	89
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie (OR). .....	90
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie (RD). .....	90
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 (OR). .....	91
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 (RD). .....	92
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR). .....	93
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD). .....	93
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	94
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	95
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR). .....	96
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (RD). .....	96
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (OR). .....	97
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (RD). .....	97
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (OR). .....	98
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 (RD). .....	98
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR). .....	99

---

Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD). ....	99
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR). ....	100
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD). ....	100
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR). ....	102
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD). ....	103
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR). ...	104
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (RD). ....	104
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (OR). ...	105
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie (RD). ....	105
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 (OR). ....	106
Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 (RD). ....	106

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	13
Tab. 2. Liczby zachorowań i liczby zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka płucnej w latach 1999-2018 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). .....	15
Tab. 3. Umieralność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN). .....	18
Tab. 4 Trendy umieralności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN). .....	19
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2021 r. ....	24
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 19.10.2021 r. ....	24
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.10.2021 r. ....	25
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 19.10.2021 r. ....	25
Tab. 9. Ocena jakości badania wtórnego wg skali AMSTAR 2. ....	30
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	36
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	36
Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ....	37
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	37
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	38
Tab. 15. Charakterystyka chorych w badaniu CheckMate 743. ....	40
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. ....	41
Tab. 17. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują leczenie: CheckMate 743 (Baas 2021), cz. 1. ....	43
Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują leczenie: CheckMate 743 (Baas 2021), cz. 2. ....	43
Tab. 19. Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie po przerwaniu leczenia w badaniu CheckMate 743. ....	44
Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 19.10.2021 r. ....	46

Tab. 21. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 19.10.2021 r. ....	46
Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite. ....	48
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	48
Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1. ....	49
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2. ....	49
Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie. ....	50
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite. ....	51
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie całkowite po roku i po 2 latach. ....	53
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby. ....	55
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby po roku i po 2 latach. ....	58
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie. ....	61
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021): NIV+IPI vs CHT. Odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej rok/2 lata. ....	68
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 743: NIV+IPI. Czas do pogorszenia objawów związanych z chorobą oraz jakości życia. ....	72
Tab. 34. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021 <sup>^</sup> ): NIV+IPI vs CHT. ....	73
Tab. 35. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021 <sup>^</sup> ): NIV+IPI vs CHT. ....	75
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021 <sup>*</sup> ): NIV+IPI vs CHT. Zgony. ....	75
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021 <sup>*</sup> ): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	76
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021 <sup>*</sup> ): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2 łącznie. ....	77
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021 <sup>*</sup> ): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 1-2. ....	79
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021 <sup>*</sup> ): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4. ....	85

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 łącznie. ....	86
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. ....	87
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4 łącznie. ....	90
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 4. ....	91
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie. ....	92
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. ....	93
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie. ....	95
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021*): NIV+IPI vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie. ....	96
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4. ....	98
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie. ....	99
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie. ....	100
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	101
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie. ....	103
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Peters 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4 łącznie. ....	104
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 743 (Baas 2021*): NIV+IPI vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia 3-4. ....	106
Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab. ....	108
Tab. 57. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab. ....	110
Tab. 58. Arkusz oceny badania wg Jadad. ....	129
Tab. 59.. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	131
Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	136
Tab. 61. Spis badań wykluczonych z przeglądu. ....	138
Tab. 62. Krytyczna ocena badania CheckMate 743. ....	140
Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	143

---



## Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Baas 2021** Baas P., Scherpereel A., Nowak A. K., Fujimoto N., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet*, 2021, 397, 375-86.
- Bernert 2009** Bernert S., Fernández A., Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three european countries. *Value in Health* 2009; 12 (5): 750-758.
- Bibby 2016** Bibby, A. C., Tsim, S., Kanellakis, N., Ball, H., Talbot, D. C., et al., Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis, and treatment. *European Respiratory Review*, 2016, 25(142): 472-486.
- Disselhorst 2019** Disselhorst M.J., Quispel-Janssen J., Lalezari F., et al., Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial, *Lancet Respir Med*, 2019, 7, 260-70.
- EMA Orphan** European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020** Scherpereel A., Opitz I., Berghmans T., et al., ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, *European Respiratory*, 2020.  
Opitz I., Scherpereel A., Berghmans T., et al., ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 58(1):1-24.
- ESMO 2015** Baas P., Fennel D., Kerr K. M., Van Schil P. E., Haas R. L., Peters S., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2015, 26, Supplement 5, v31-v95. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/malignant-pleural-mesothelioma> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- FDA 2017** Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2017. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 19.10.2021 r.]
-

- FDA 2021** Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2021. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- FDA 2021a** Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2021. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- GLOBOCAN 2020** World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/home>, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/18-Mesothelioma-fact-sheet.pdf>, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf> [dostęp: 04.10.2021 r.]
- Hellmann 2019** Hellmann M. D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., Zurawski B., Kim S.-W., et al., Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2019, 381, 2020-31.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Hiriart 2019** Hiriart, E., Deepe, R. and Wessels, A., Mesothelium and Malignant Mesothelioma. *J Dev Biol*, 2019, 7(2).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
- Kowalski 2011** Kowalski D. M., Krawczyk P., et al., Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, 7, 6, 292-300.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- LCSS 2013** Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). <http://www.lcss-ql.com/> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Molinari Mesothelioma** Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Neumann 2013** Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(18): 319-26.
- NCI 2021** National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment. <https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 - February 16, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpm\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
-



- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Opitz 2019** Opitz, I., Bille, A., Tsourti, Z., Nakaerts, K., Ampollini, L., et al., IBS06. 01 Realtime Data from Europe ETOP/ESTS Database. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(10): S93-S94.
- Opdivo ChPL** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- Orphanet** Orphanet. Pleural mesothelioma. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=50251](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=50251) [dostęp: 19.10.2021 r.]
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- PTOK 2021** Krzakowski M., Jassem J., et al., Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/85620](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620) [dostęp: 05.10.2021 r.]
- QUOROM** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Robinson 2012** Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012, 1(4): 491-496.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Rozporządzenie PE 1999** ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 141/2000 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=PL> [dostęp: 07.10.2021 r.]
- Saddoughi 2018** Saddoughi, S. A., Abdelsattar, Z. M., Blackmon, S. H., National Trends in the Epidemiology of Malignant Pleural Mesothelioma: A National Cancer Data Base Study. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(2): 432-437.
- Scherpereel 2019** Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L., et al., Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2019, 20, 239-53.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug; 14(6): 1523-32.
- WHO 2018** World Health Organization (WHO). Statement for Rare Disease Day.
-

<https://www.who.int/news/item/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day> [dostęp: 07.10.2021 r.]