

## **ANALIZA KLINICZNA**



# **NIWOLUMAB (OPDIVO®) I IPILIMUMAB (YERVOY®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO**

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 7 grudnia 2021 roku

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.**

Al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>15</b>
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	15
2.3. Wyszukiwanie badań.....	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	17
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	18
2.5. Ekstrakcja danych .....	19
2.6. Analiza statystyczna .....	19
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>21</b>
3.1. Przeszukanie dla interwencji .....	21
3.2. Przeszukanie dla komparatora .....	23
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ</b> .....	<b>26</b>
4.1. Badania dla NIV+IPI .....	26
4.1.1. Badania kliniczne .....	26
4.1.2. Badania RWD .....	29
4.2. Badania dla terapii standardowej.....	30
4.3. Ocena homogeniczności badań .....	35
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>40</b>
5.1. Badania kliniczne dla NIV+IPI .....	40
5.1.1. Odpowiedź na leczenie .....	40
5.1.2. Przeżycie wolne od progresji .....	42
5.1.3. Przeżycie całkowite.....	43
5.1.4. Zaprzestanie terapii.....	44
5.1.5. Bezpieczeństwo terapii .....	44
5.1.6. Jakość życia pacjentów.....	47
5.2. Badania RWD dla NIV+IPI.....	53

5.3.	Porównanie NIV+IPI vs SoC.....	54
5.3.1.	Zestawienie jakościowe .....	54
<b>6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>		
6.1.	Alerty bezpieczeństwa .....	58
6.2.	Raportowane działania niepożądane.....	62
6.3.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	65
<b>7. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ .....</b>		
<b>8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>		
<b>9. WNIOSKI .....</b>		
<b>10. OGRANICZENIA .....</b>		
<b>11. DYSKUSJA .....</b>		
<b>12. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU .....</b>		
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>		
<b>14. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>		
14.1.	Spis tabel.....	98
14.2.	Spis rysunków .....	100
14.3.	Spis wykresów.....	100
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ .....</b>		
A.1.	Strategie wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji .....	102
A.2.	Strategie wyszukiwania dla komparatorów.....	104
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>		
B.1.	Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji.....	108
B.1.1.	Badania eksperymentalne.....	108
B.1.2.	Badania RWD .....	113
B.2.	Charakterystyka badań dla komparatorów .....	116
B.3.	Ocena wiarygodności badań dla interwencji.....	125
B.4.	Ocena wiarygodności badań dla komparatorów .....	125
B.5.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	127
<b>ANEKS C. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>		
C.1.	Pozostałe wyniki badania CheckMate 142 .....	129
C.1.1.	Skuteczność terapii – analizy cząstkowe .....	129
C.1.2.	Wyniki w podgrupach.....	131
C.1.3.	Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii .....	134
C.1.4.	Bezpieczeństwo terapii – analizy cząstkowe.....	136

---

C.2.	Dodatkowe wyniki badania GERCOR NIPICOL .....	140
C.3.	Szczegółowe wyniki badań dla SoC .....	141
C.3.1.	Odpowiedź na leczenie .....	141
C.3.2.	Przeżycie wolne od progresji .....	141
C.3.3.	Przeżycie całkowite .....	144
C.3.4.	Bezpieczeństwo .....	147
C.3.5.	Jakość życia .....	147
<hr/>		
<b>ANEKS D.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH .....</b>	<b>152</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>155</b>
E.1.	Przeszukanie dla wnioskowanej interwencji .....	155
E.2.	Przeszukanie dla komparatora .....	159
<b>ANEKS F.</b>	<b>FORMULARZE UŻYTE W ANALIZIE KLINICZNEJ .....</b>	<b>185</b>
F.1.	Formularze do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE .....	185
F.1.	Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II .....	185
F.2.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS .....	188
F.3.	Formularz do ekstrakcji danych z badań .....	189

# Indeks skrótów


<b>ADR</b>	Działanie niepożądane leku ( <i>Adverse Drug Reaction</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BICR</b>	Ocena niezależnej, zaślepionej komisji ( <i>Blinded Independent Committee Review</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita ( <i>Complete Response</i> )
<b>CRC</b>	Rak jelita grubego ( <i>Colorectal Cancer</i> )
<b>CTLA-4</b>	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T ( <i>Cytotoxic T Cell Antigen 4</i> )
<b>DCR</b>	Kontrola choroby ( <i>Disease Control Rate</i> )
<b>dMMR</b>	Zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA ( <i>Mismatch Repair Deficient</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duratio of Response</i> )
<b>ECOG</b>	Skala do oceny sprawności ogólnej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>ESMO-MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej ( <i>European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska agencja ds. leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )

<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IA</b>	Ocena badacza ( <i>Investigator Assessment</i> )
<b>IHC</b>	Immunohistochemia
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartkowy ( <i>Interquartile Range</i> )
<b>MAIC</b>	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji MAIC ( <i>Matching-adjusted Indirect Comparison</i> )
<b>mOB</b>	Mediana okresu obserwacji
<b>MSI-H</b>	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna ( <i>Microsatellite Instability-high</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NE</b>	Nieosiągalne do oszacowania ( <i>Not Evaluable</i> )
<b>NIV</b>	Niwolumab ( <i>Nivolumab</i> )
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not Reached</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized Controlled Trial</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polymerase-chain Reaction</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progression of Disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci 1 ( <i>Programmed Death Receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci 1 ( <i>Programmed Death-ligand 1</i> )

<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PICO</b>	Akromim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem ( <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
<b>RWD</b>	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable Disease</i> )
<b>SDe</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SLR</b>	Przegląd systematyczny literatury ( <i>Systematic Literature Review</i> )
<b>SoC</b>	Standard postępowania ( <i>Standard of Care</i> )
<b>TTR</b>	Czas do odpowiedzi ( <i>Time To Response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VAS</b>	Skala wzrokowo-analogowa ( <i>Visual Analog Scale</i> )
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego ( <i>Vascular Endothelial Growth Dactor</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



# Najważniejsze informacje

<p><b>Epidemiologia i rokowanie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak jelita grubego (CRC, colorectal cancer) znajduje się w pierwszej trójce najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych i przyczyn zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie.</li> <li>• Rokowanie pacjentów z CRC w stadium przerzutowym jest niekorzystne – 5-letnie wskaźniki przeżycia nie przekraczają zwykle 15%.</li> </ul>
<p><b>dMMR/MSI-H jako czynnik rokowniczy</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U około 5% pacjentów z przerzutowym CRC stwierdzana jest obecność tzw. niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), spowodowanej nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR), która w tej populacji chorych jest negatywnym czynnikiem rokowniczym i skraca przeżycie pacjentów.</li> <li>• Skrócone przeżycie tej grupy chorych wynika z oporności na klasyczną chemioterapię, jednocześnie obecność ww. zaburzeń jest z kolei czynnikiem predysponującym pacjentów do zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego (<i>checkpoint inhibitors</i>), takich jak niwolumab czy ipilimumab.</li> </ul>
<p><b>Aktualne postępowanie terapeutyczne</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie w Polsce brak jest refundowanych sposobów leczenia przypisanego pacjentom z zaawansowanym CRC z dMMR/MSI-H.</li> <li>• Podstawowym sposobem postępowania w tej grupie chorych jest chemioterapia paliatywna z wykorzystaniem fluoropirymidyny w różnych schematach i w skojarzeniu lub bez z irynotekanem i/lub oksaliplatyną, która w przypadku braku lub obecności odpowiednich mutacji (RAS, BRAF) może być uzupełniona przez inne leki, w tym skierowane przeciwko receptorowi czynnika wzrostu naskórka (anty-EGFR) lub czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (anty-VEGF). Na dalszych etapach leczenia CRC pacjenci mogą otrzymywać leczenie paliatywne złożone z triflurydyny i typiracylu.</li> <li>• Terapie te cechują się jednak ograniczoną skutecznością oraz występowaniem ogólnoustrojowych działań cytotoksycznych, wobec czego pacjenci wnioskowanej z CRC z obecnością dMMR/MSI-H pozostają w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej.</li> </ul>
<p><b>Immunoterapia jako odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedzią na tę potrzebę jest immunoterapia złożona z niwolumabu (Opdivo®) i ipilimumabu (Yervoy®), która w czerwcu 2021 r. uzyskała rejestrację na terenie Unii Europejskiej w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z dMMR lub MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej, opartej o fluoropirymidynę.</li> <li>• Podstawą rozszerzenia dotychczasowych wskazań preparatów Opdivo® i Yervoy® były wyniki badania klinicznego fazy II (CheckMate 142).</li> <li>• W ramach badania po zastosowaniu wnioskowanej immunoterapii skojarzonej u pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ok. 60%), które mają charakter długotrwały, a w ponad 4-letnim okresie obserwacji mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte.</li> <li>• Uzyskane wyniki sugerują, że u części pacjentów z dMMR/MSI-H niwolumab z ipilimumabem może mieć charakter terapii prowadzącej do wyleczenia, pomimo zaawansowanego stadium nowotworu.</li> </ul>
<p><b>Wysoka skuteczność immunoterapii względem postępowania standardowego</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazują, że terapia NIV+IPI cechuje się bardzo wysoką, nieodnotowywaną dotychczas wśród stosowanych terapii standardowych (SoC) skutecznością u chorych z CRC z obecnością dMMR/MSI-H. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w 4-letnim okresie obserwacji nie zostały osiągnięte, podczas gdy dla SoC nie przekraczały odpowiednio 22 mies. i 7 mies.</li> <li>○ </li> </ul> </li> </ul>

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV, Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (IPI, Yervoy®) względem standardu postępowania (SoC, *standard of care*) w leczeniu raka jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*), u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z dMMR/MSI-H. Jest to grupa chorych cechująca się złym rokowaniem i wyższym ryzykiem zgonu niż u chorych nieposiadających ww. zaburzeń molekularnych. Jak wskazują dostępne dowody naukowe, skrócone przeżycie tej grupy chorych wynika z oporności na standardowo stosowane leczenie, a obecność ww. zaburzeń jest czynnikiem predysponującym pacjentów do zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego. Obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych terapii dla tej grupy chorych, a dostępne metody leczenia są niewystarczające, przez co pacjenci ci pozostają w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej.

## ■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa odrębne przeszukania systematyczne – pierwsze ukierunkowano na odnalezienie dowodów naukowych dla wnioskowanej interwencji (NIV+IPI), natomiast w drugim poszukiwano badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora (SoC) w badanej populacji mCRC z dMMR/MSI-H. Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w elektronicznych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz w innych źródłach.

## ■ Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 2 wieloośrodkowe, jednoramienne badania kliniczne fazy II (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL), mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne dla SoC (██████████, Wensink 2021, Tougeron 2020, Alex 2017), przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym CRC (mCRC) z dMMR/MSI-H.

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono 2 badania obserwacyjne przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 10 przeglądów systematycznych dla terapii NIV+IPI.

Badaniem CheckMate 142 objęto blisko 120 chorych i obejmuje ono długi, ponad 4-letni okres obserwacji (mediana okresu obserwacji 51,1 mies.), natomiast do badania GERCOR NIPICOL włączono prawie 60 chorych i raportowano w nim wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18 mies.

## Wyniki analizy skuteczności

### Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI)

Leczenie NIV+IPI w populacji pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H wiązało się z:

- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 77/119 (65%) chorych w ocenie badacza oraz u 73/119 (61%) chorych w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji,
- uzyskaniem kontroli choroby (DCR) u 96/119 (81%) chorych wg oceny badacza oraz u 98/119 (82%) chorych w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji.

Odpowiedź na leczenie miała charakter długotrwały, dla mediany okresu obserwacji w badaniu CheckMate 142 wynoszącej 51,1 mies.:

- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta,
- odpowiedź na leczenie utrzymywała się u blisko połowy (48%) uczestników badania CheckMate 142.

Terapia NIV + IPI wiąże się z bardzo długim czasem wolnym od progresji choroby i długim przeżyciem całkowitym pacjentów. Dla mediany okresu obserwacji w badaniu CheckMate 142 wynoszącej 51,1 mies.:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS):
  - nie została osiągnięta w ocenie badacza, natomiast w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji wynosiła 56,3 mies.,
  - estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby dla 24. oraz 48. miesiąca wynosiły odpowiednio 63% i 55%.
- mediana przeżycia całkowitego pacjentów (OS):
  - nie została osiągnięta,
  - estymowane odsetki przeżycia całkowitego pacjentów były bardzo wysokie i wynosiły dla 24. oraz 48. miesiąca odpowiednio 75% i 71%.

Wyniki badań obserwacyjnych dla NIV+IPI (Corti 2021, Ludford 2021) potwierdzają wysoki efekt terapeutyczny obserwowany w badaniach klinicznych CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL.

### Porównanie pośrednie bez dostosowania pomiędzy NIV+IPI a SoC – zestawienie jakościowe

Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC wskazują, że dla porównania NIV+IPI vs SoC:

- mediany przeżycia całkowitego (nie osiągnięto vs 3,6–21,6 mies.) oraz
- mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (nie osiągnięto w ocenie badacza / 56,3 mies. w ocenie komisji vs 2,2–4,4 mies.)

były wielokrotnie dłuższe dla ocenianej interwencji w porównaniu do leczenia standardowego. Wyniki te wydają się mieć istotne i wysokie znaczenie kliniczne, pomimo niepewności związanej z metodyką porównania.



## Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem NIV+IPI należy uznać za akceptowalny. W badaniach klinicznych dla NIV+IPI u prawie wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, aczkolwiek te najczęściej występujące miały charakter niespecyficznego i obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano u 56% chorych, w tym związane z leczeniem u 23% pacjentów. U większości chorych zdarzenia związane z leczeniem miały jednak łagodny charakter, bowiem poszczególne rodzaje zdarzeń 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które zareportowano u 8–9% pacjentów.

## Jakość życia pacjentów

Stosowanie terapii NIV+IPI w badaniu CheckMate 142 wiązało się z poprawą jakości życia pacjentów mierzoną kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D VAS, a w obydwu przypadkach istotna statystycznie i klinicznie poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych utrzymywała się w czasie.

W okresie obserwacji do 91. tygodnia w trakcie leczenia NIV+IPI istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, tj. w odniesieniu do zmniejszenia zmęczenia, bólu, jadłowstrętu i zaparć, nudności/wymiotów, duszności, biegunek i bezsenności, a także poprawy pełnienia ról społecznych i funkcjonowania społecznego, fizycznego i poznawczego we wszystkich lub poszczególnych punktach czasowych ( $p < 0,01$ ).

W okresie obserwacji trwającym do 199 tygodni istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych odnotowano w niemal wszystkich domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne) oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L.

## Wnioski końcowe

Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej wysokiej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Immunoterapia ta jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej wśród chorych z dMMR/MSI-H mCRC. Dotychczas opublikowane dowody naukowe wskazują, że niwolumab z ipilimumabem jest terapią o wysokiej skuteczności, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz dobrym wpływem na jakość życia pacjentów, znacznie przewyższającą korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC. Leczenie niwolumabem i ipilimumabem pozwala uzyskać długotrwałą odpowiedź na leczenie i kontrolę choroby, a także wiąże się z uzyskaniem bardzo długiego czasu wolnego od progresji choroby i zgonu nawet w 4-letnim horyzoncie czasowym.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV, Opdivo®) w terapii skojarzonej z ipilimumabem (IPI, Yervoy®) względem standardu postępowania (SoC, *standard of care*) w leczeniu raka jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*), u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych oraz proponowany program lekowy przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego ( <b>CRC</b> ) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA ( <b>dMMR</b> ) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną ( <b>MSI-H</b> ), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Oceniana interwencja	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem ( <b>NIV+IPI</b> ), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparatory	Standard postępowania ( <b>SoC</b> ), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w monoterapii,</li> <li>○ w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia oparta o triflurydynę/typiracyl;</li> <li>• anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab).</li> </ul>

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	<p data-bbox="363 286 507 340"><b>Analiza skuteczności</b></p> <ul data-bbox="539 241 1401 389" style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, <i>overall survival</i>),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>),</li> <li>• Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>),</li> <li>• Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D)</li> </ul>
	<p data-bbox="363 434 507 488"><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <ul data-bbox="539 398 1401 521" style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane (AE, <i>adverse events</i>) ogółem,</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, <i>serious adverse events</i>) ogółem,</li> <li>• Zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa,</li> <li>• Ekspozycja na leczenie.</li> </ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- analiza jakościowa i ilościowa wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (NIV+IPI) i komparatorów, jednak spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących analizowane opcje terapeutyczne, zaprojektowano także drugą strategię, którą ukierunkowano na identyfikację badań dla komparatora (standard postępowania), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej**

Obszar	Przeszukanie I (interwencja)	Przeszukanie II (komparator)
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (CRC) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.</li> </ul> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i></p>	
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, w dawkowaniu zgodnym z ChPL.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>Kryteria włączenia</b>	<p>Standard postępowania, rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach <i>RAS</i> i <i>BRAF</i>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) <ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii,</li> <li>w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);</li> </ul> </li> <li>chemioterapia oparta o triflurydynę/typiracyl;</li> <li>anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab).</li> </ul> <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku włączano badania umożliwiające przeprowadzenie wnioskowania pośredniego NIV+IPI vs SoC, w tym również badania jednoramienne.</i></p>	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS),</li> <li>Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS),</li> <li>Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D)</li> <li>Bezpieczeństwo (AE ogółem, SAE ogółem, AE istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa, ekspozycja na leczenie).</li> </ul>	
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane)</li> <li>Badania obserwacyjne z rzeczywistej praktyki klinicznej</li> <li>Przeglądy systematyczne,</li> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne (randomizowane, nierandomizowane)</li> <li>Badania obserwacyjne z rzeczywistej praktyki klinicznej</li> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>Badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery)<sup>a</sup>,</li> <li>Badania, w których w ramach SoC uwzględniono wyłącznie technologie nierfundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu,</li> <li>Opisy przypadków.</li> </ul>	

a) Do AKL włączano doniesienia konferencyjne gdy te stanowiły publikacje dodatkowe do badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.



## 2.3. Wyszukiwanie badań

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

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie badań i opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji, natomiast druga na odnalezienie badań dla komparatora.

Przeszukanie dla interwencji zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji, natomiast przeszukanie dla komparatora oparto o słowa kluczowe związane z komparatorami, populacją i metodyką badań. Słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (█). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez innego analityka (█). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
  - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
  - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
  - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*),
  - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
- Strony producentów leków (Bristol-Myers Squibb),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w sierpniu 2021 roku i zaktualizowano w grudniu 2021 roku. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z trzech analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu (etap II) włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego analityka. W przypadku niezgodności opinii na etapie II (publikacje pełnotekstowe), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy czwartego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

## 2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym, wieloośrodkowym badaniom z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto, autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach. Formularz do oceny wiarygodności z wykorzystaniem skali NICE przedstawiono w Aneksie (Rozdz. F.1).

Niezależnie od oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod także względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, wcześniejsze leczenie, obecności zaburzeń molekularnych itd.),

- rodzaju stosowanych interwencji (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa),
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II, dla której formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz. F.2) [4].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

## 2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych przeprowadził jeden analityk (■■■■), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych i raportów, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych. W tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło wyekstrahowanych danych.

## 2.6. Analiza statystyczna

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz komparatorów. ■■■■

### ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N [%]), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej, o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (*time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-*

*free survival*) zaprezentowano w postaci median. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, a zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile informacje te raportowano w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2013.

Ponadto w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej dokonano również oceny korzyści klinicznej wnioskowanej interwencji w oparciu o formularz ESMO-MCBS (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*) (Rozdz. F.2)

[Redacted content]

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 546 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 1 440 pozycji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 68 pozycji.

Kryteria włączenia spełniło 14 badań dla NIV+IPI (34 publikacje), w tym:

- **2 badania kliniczne bez grupy kontrolnej** (21 publikacji): **CheckMate 142, GERCOR NIPICOL**,
- 2 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (2 publikacje): Corti 2021, Ludford 2021,
- 10 przeglądów systematycznych (11 publikacji): Toh 2016, Gu 2019, Wrobel 2019, Petrelli 2020, Tang 2021, Therkildsen 2021, Wilson 2021, Pyo 2021, Shek 2021 oraz dostarczony przez Zamawiającego ██████████ (Tabela 3, Rysunek 1).

Obydwa badania obserwacyjne (Corti 2021, Ludford 2021) przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana pod względem stosowanych interwencji, jednak ze względu na dostępność wyników w podgrupie pacjentów leczonych NIV+IPI, postanowiono o uwzględnieniu ww. badań w niniejszej analizie klinicznej, jako najlepszych dostępnych dowodów z poziomu rzeczywistej praktyki klinicznej.

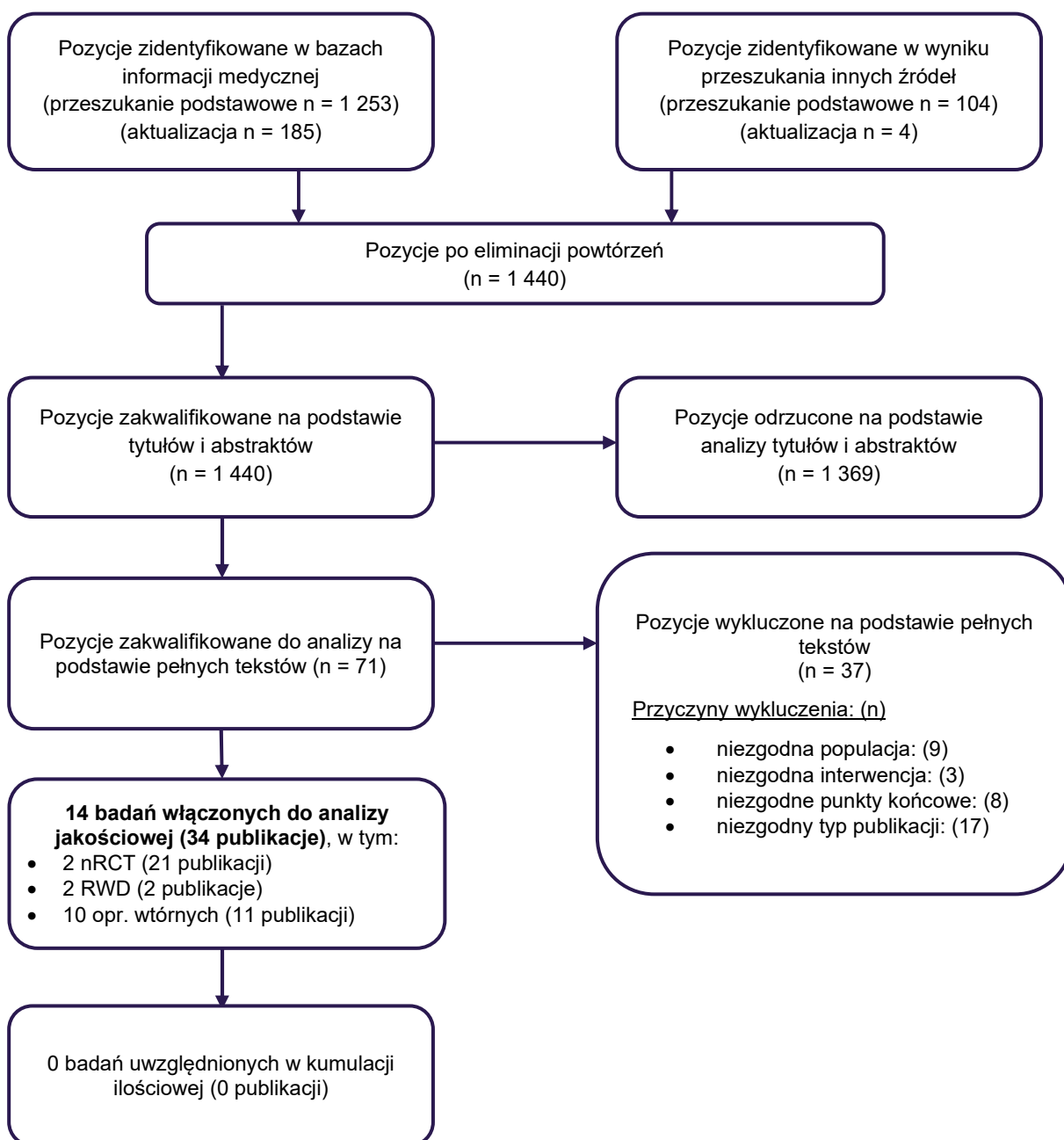
W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących NIV+IPI z komparatorem. Poszukiwano zatem badań dla komparatora (SoC) przeprowadzonych w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR (Rozdz. 3.2).

**Tabela 3.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla wnioskowanej interwencji

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>Badania eksperymentalne dla NIV+IPI</b>			
<b>CheckMate 142</b>	Andre 2017a	Abstrakt do badania CheckMate 142	[8]
	Andre 2017b	Poster do badania CheckMate 142	[9]
	Andre 2017c	Abstrakt do badania CheckMate 142	[10]
	Andre 2018a	Abstrakt do badania CheckMate 142	[11]
	Andre 2018b	Prezentacja do badania CheckMate 142	[12]
	Andre 2018c	Poster do badania CheckMate 142	[13]
	Andre 2021a	Abstrakt do badania CheckMate 142	[14]
	Andre 2021b	Prezentacja do badania CheckMate 142	[15]
	Brutcher 2018	Poster do badania CheckMate 142	[16]
	EMA 2021	Raport EMA dla Opdivo® i Yervoy®	[17]
	Lonardi 2017	Abstrakt do badania CheckMate 142	[18]
	Morse 2019	Publikacja dodatkowa do badania CheckMate 142	[19]

<b>Badanie</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Opis</b>	<b>Ref.</b>
	Overman 2016a	Abstrakt do badania CheckMate 142	[20]
	Overman 2016b	Abstrakt do badania CheckMate 142	[21]
	Overman 2018	Publikacja główna do badania CheckMate 142	[22]
	Overman 2019a	Abstrakt do badania CheckMate 142	[23]
	Overman 2019b	Poster do badania CheckMate 142	[24]
	Van Cutsem 2021	Abstrakt do badania CheckMate 142	[25]
<b>GERCOR NIPICOL</b>	Cohen 2020a	Publikacja główna do badania GERCOR NIPICOL	[26]
	Cohen 2020b	Abstrakt do badania GERCOR NIPICOL	[27]
	Pudlarz 2020	Abstrakt do badania GERCOR NIPICOL	[28]
<b>Badania RWD dla NIV+IPI</b>			
<b>Corti 2021</b>	Corti 2021	Publikacja główna do badania Corti 2021	[29]
<b>Ludford 2021</b>	Ludford 2021	Publikacja główna do badania Ludford 2021	[30]
<b>Opracowania wtórne</b>			
<b>Toh 2016</b>	Toh 2016	Publikacja główna do przeglądu Toh 2016	[31]
<b>Gu 2019</b>	Gu 2019	Publikacja główna do przeglądu Gu 2019	[32]
<b>Wrobel 2019</b>	Wrobel 2019	Publikacja główna do przeglądu Wrobel 2019	[33]
<b>Petrelli 2020</b>	Petrelli 2020	Publikacja główna do przeglądu Petrelli 2020	[34]
<b>Tang 2021</b>	Tang 2021	Publikacja główna do przeglądu Tang 2021	[35]
<b>Therkildsen 2021</b>	Therkildsen 2021	Publikacja główna do przeglądu Therkildsen 2021	[36]
<b>Wilson 2021</b>	Wilson 2021	Publikacja główna do przeglądu Wilson 2021	[37]
<b>Pyo 2021</b>	Pyo 2021	Publikacja główna do przeglądu Pyo 2021	[38]
<b>Shek 2021</b>	Shek 2021	Publikacja główna do przeglądu Shek 2021	[39]

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA dla NIV+IPI



## 3.2. Przeszukanie dla komparatora

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3 575 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostały 2 933 pozycje. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 246 pozycje.

Nie odnaleziono żadnego badania eksperymentalnego dla SoC przeprowadzonego we wnioskowanej populacji mCRC dMMR/MSI-H.

Zidentyfikowano natomiast 3 badania (5 publikacji) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej:

- **Tougeron 2020** (2 publikacje),
- **Wensink 2021** (2 publikacje),
- **Alex 2017** (1 publikacja, Tabela 4, Rysunek 2).

Wszystkie z 4 ww. badań przeprowadzono w populacji z mCRC z obecnością MSI-H/dMMR.

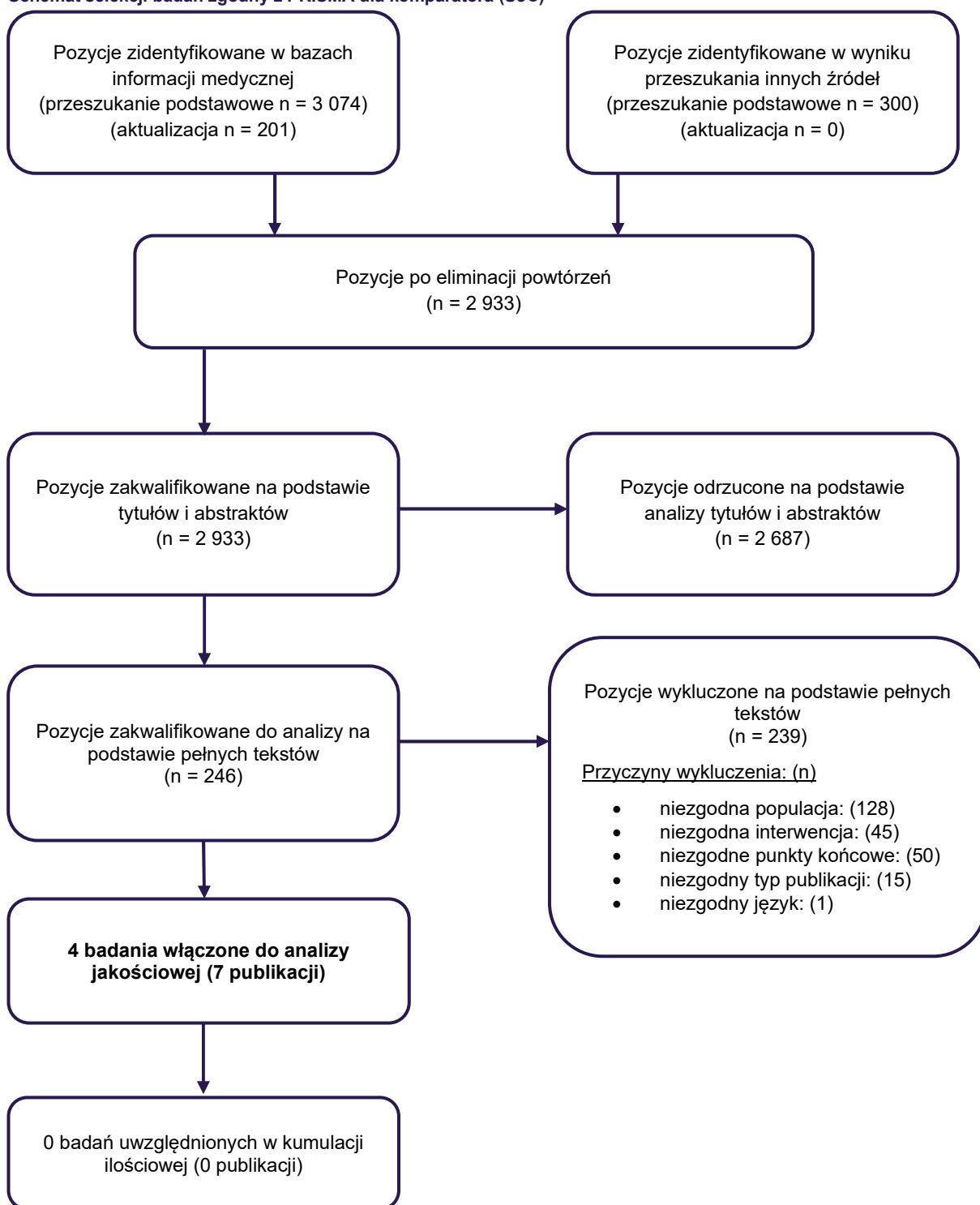
Niemniej badania Alex 2017, Tougeron 2020 i Wensink 2021 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa pod względem liczby linii leczenia mCRC. We wszystkich 3 badaniach przedstawiono jednak wyniki w podgrupach pacjentów będących po wcześniejszym leczeniu raka jelita grubego, wobec czego zdecydowano o włączeniu ww. badań do analizy klinicznej.

**Tabela 4.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (SoC)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>FLATIRON</b>			
<b>Tougeron 2020</b>	Tougeron 2017	Abstrakt do badania Tougeron 2020	[43]
	Tougeron 2020	Publikacja główna do badania Tougeron 2020	[44]
<b>Wensink 2021</b>	Wensink 2019	Abstrakt do badania Wensink 2021	[45]
	Wensink 2021	Publikacja główna do badania Wensink 2021	[46]
<b>Alex 2017</b>	Alex 2017	Publikacja do badania Alex 2017	[47]



**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA dla komparatora (SoC)**



## 4. Charakterystyka badań

### 4.1. Badania dla NIV+IPI

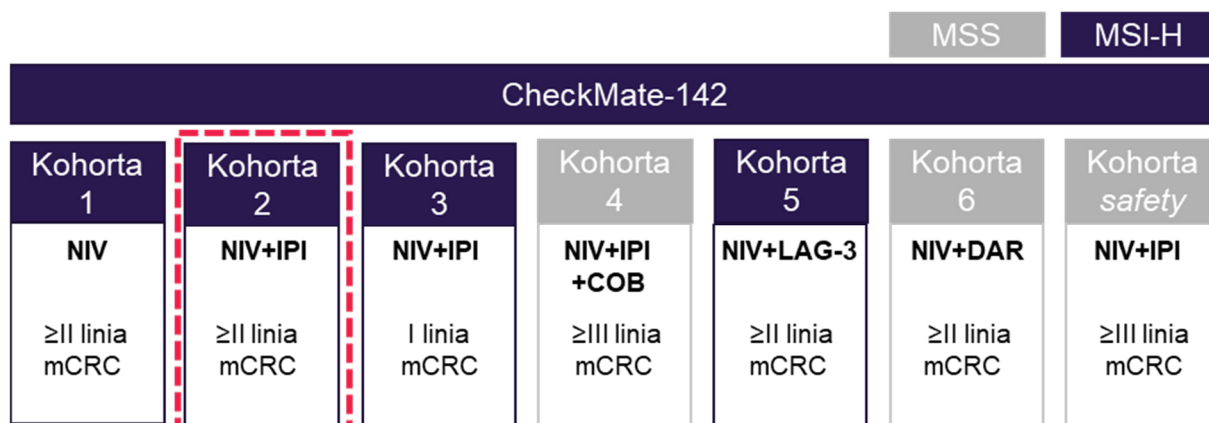
#### 4.1.1. Badania kliniczne

##### CHECKMATE 142

Badanie CheckMate 142 zaprojektowano jako wieloośrodkową, prospektywną, niezaślepioną próbę kliniczną fazy II (podtyp wg AOTMiT IID). Zgodnie z danymi z ClinicalTrials.gov, badanie CheckMate 142 pozostaje w toku, a planowana data jego zakończenia przypada na lipiec 2022 r. [48].

Badanie to składa się z 7 kohort, w ramach których poddano ocenie skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w różnych liniach leczenia przerzutowego CRC (mCRC, *metastatic colorectal cancer*). W niniejszej analizie klinicznej, uwzględniono wyłącznie dane dla kohorty 2, w ramach której u uprzednio leczonych pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H stosowano NIV+IPI (Rysunek 3).

Rysunek 3.  
Schemat badania CheckMate 142



**Obramowaniem** oznaczono kohortę badania CheckMate 142 opisywaną w niniejszej analizie klinicznej.

COB – kobimetynib; DAR – daratumumab; IPI – ipilimumab; mCRC – przerzutowy rak jelita grubego (*metastatic colorectal cancer*); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (*microsatellite instability-high*); MSS – stabilność mikrosatelitarna (*microsatellite stability*); NIV – niwolumab

Do chwili obecnej do kohorty 2 badania CheckMate 142 włączono 119 dorosłych pacjentów z mCRC z potwierdzoną obecnością dMMR/MSI-H. Warunkiem koniecznym kwalifikacji do badania była progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii opartej o fluoropirymidynę w skojarzeniu z irynotekanem i/lub oksaliplatyną w ≥I linii leczenia mCRC lub jej nietolerancja. Dopuszczano również uczestnictwo chorych poddanych chemioterapii adjuwantowej opartej o oksaliplatynę z progresją w trakcie jej trwania lub w ciągu 6 mies. od jej zakończenia, a także pacjentów z udokumentowaną

odmową standardowej chemioterapii w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym. Łącznie do badania zakwalifikowano:

- 109 chorych uprzednio leczonych w stadium uogólnionym,
- 9 pacjentów poddanych wyłącznie chemioterapii uzupełniającej,
- oraz 1 pacjenta, który odmówił stosowania chemioterapii.

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia badania wynosił 57 lat, a pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat stanowili 32% uczestników badania. Bardzo dobry (ECOG = 0) i dobry (ECOG = 1) stan sprawności ogólnej stwierdzono u odpowiednio 45% i 55% uczestników badania. U wszystkich pacjentów stwierdzono występowanie dMMR/MSI-H w laboratoriach lokalnych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (36%), metodą immunohistochemiczną (45%) lub oboma metodami (19%).

Wcześniejszą chemioterapię zastosowano u 99% chorych, z czego co najmniej II linie leczenia systemowego otrzymało 76% uczestników badania. Uprzednie leczenie obejmowało przede wszystkim fluoropirymidynę (5-fluorouracyl lub kapecytabinę, (99%)), oksaliplatynę (93%) i irynotekan (73%). Z kolei terapię lekami z grupy anty-VEGF otrzymywało 57% pacjentów, natomiast anty-EGFR – 29%.

Schemat leczenia kohorty 2 badania CheckMate 142 był dwuetapowy i obejmował fazę indukującą oraz podtrzymującą:

- w fazie indukującej niwolumab, w dawce 3 mg/kg, podawano w skojarzeniu z ipilimumabem, w dawce 1 mg/kg przez, co 3 tygodnie, łącznie 4 dawki;
- w fazie podtrzymującej, pacjenci otrzymywali terapię niwolumabem, w dawce 3 mg/kg, co 2 tyg., aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia udziału w badaniu (Rysunek 4).

W trakcie trwania badania wprowadzono również poprawkę do protokołu dopuszczającą zaprzestanie terapii po co najmniej 24 mies. jej trwania u pacjentów uzyskujących tzw. maksymalną korzyść kliniczną (27% chorych zaprzestało terapii z tego powodu).

Opublikowane do tej pory wyniki dla kohorty 2 pochodzą z kilku analiz cząstkowych, gdzie a najdłuższy raportowany okres obserwacji wynosi 51,5 mies. dla IV analizy cząstkowej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Podstawowe analizy cząstkowe w badaniu CheckMate 142

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
I	VIII 2017 r.	13,4 mies.
II	VIII 2018 r.	25,4 mies.
III	II 2019 r.	31,5 mies.
IV <sup>a</sup>	X 2020 r.	51,1 mies.

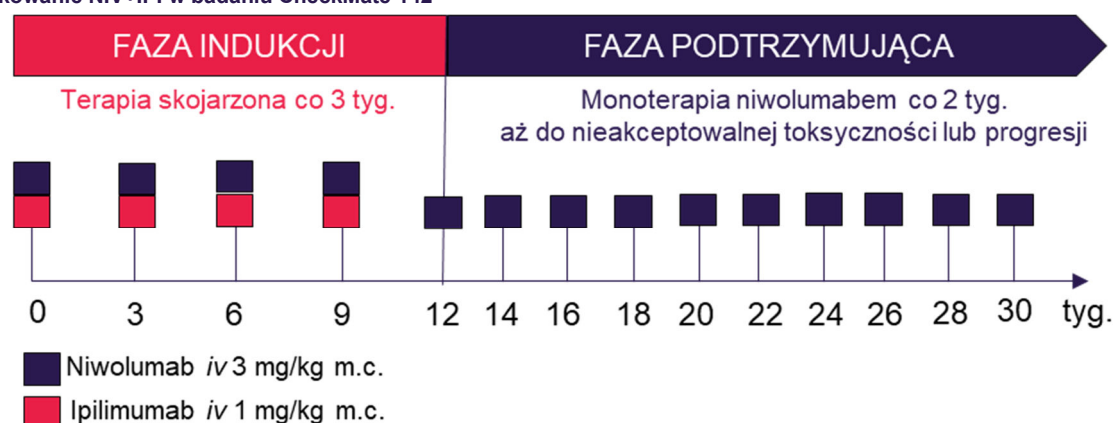
a) Mediana okresu leczenia wynosiła 24,9 mies., natomiast mediana liczby przyjętych dawek niwolumabu – 51 dawek (zakres: 1–122 dawki), a ipilimumabu – 4 dawki (zakres: 1–4 dawki).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wg kryteriów RECIST ver. 1.1. oraz czas trwania tej odpowiedzi. Drugorzędowymi

punktami końcowymi była natomiast częstość odpowiedzi na leczenie w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR, *blinded independent review*) i uzyskanie kontroli choroby (DCR, *disease control rate*). Eksploracyjnymi punktami końcowymi były m.in. przeżycie całkowite i wolne od progresji, jakość życia mierzona kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D, a także bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0.

Wiarygodność badania CheckMate 142 oceniono na 7 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocenę obniżono z uwagi na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma Bristol-Myers Squibb.

**Rysunek 4.**  
Dawkowanie NIV+IPI w badaniu CheckMate 142



## GERCOR NIPICOL

Badanie GERCOR NIPICOL zaprojektowano jako wieloośrodkową, prospektywną, niezaślepioną próbę kliniczną fazy II (podtyp wg AOTMiT IID), której celem była ocena częstości kontroli choroby oraz występowania zjawiska pseudoprogresji<sup>1</sup> w oparciu o kryteria RECIST ver .1.1. oraz iRECIST u pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych NIV+IPI.

Do badania włączono 57 pacjentów poddanych uprzednio standardowemu leczeniu mCRC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 56,5 lat, a mężczyźni stanowili 53% uczestników badania. U większości chorych (65%) stan sprawności ogólnej oceniono jako dobry (ECOG = 1), natomiast pozostali pacjenci mieli bardzo dobry stan sprawności (ECOG = 0). U wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie dMMR/MSI-H za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy i/lub metod immunohistochemicznych. Co najmniej III uprzednie linie leczenia systemowego otrzymało 47% pacjentów, natomiast I i II linie terapeutyczne – odpowiednio 9% i 42% chorych.

<sup>1</sup> Pseudoprogresja jest to zjawisko polegające na wczesnym i przejściowym powiększeniu rozmiaru guza (wskutek miejscowej reakcji zapalnej tkanek guza wskutek wywołanej odpowiedzi immunologicznej) obserwowane w badaniach obrazowych, które może być błędnie rozpoznane jest jako progresja choroby.

Leczenie w badaniu GERCOR NIPICOL było dwuetapowe i obejmowało fazę indukującą oraz podtrzymującą:

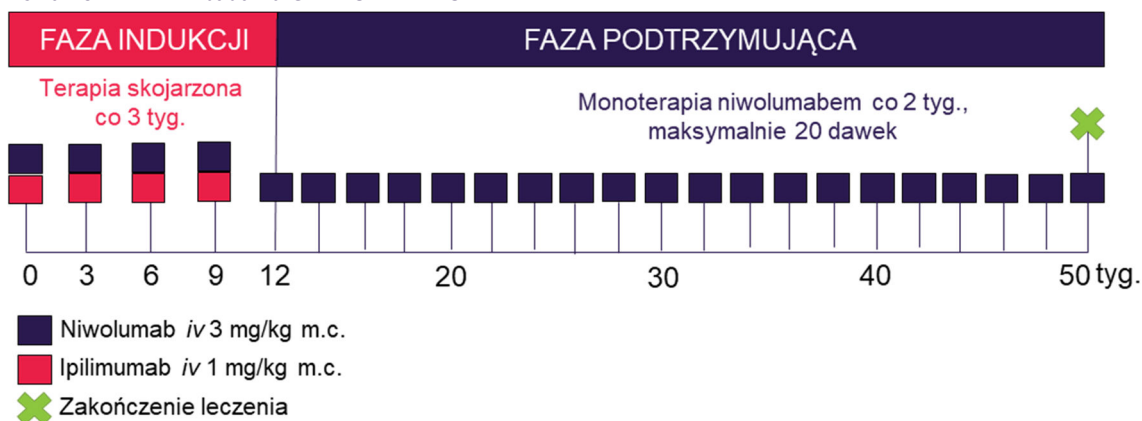
- w fazie indukującej, podano łącznie 4 dawki niwolumabu, w dawce 3 mg/kg, w skojarzeniu z ipilimumabem, w dawce 1 mg/kg, w 3-tygodniowych odstępach.
- w fazie podtrzymującej pacjenci otrzymywali monoterapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tyg. aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia udziału w badaniu, maksymalnie jednak podawano 20 dawek.

Okres leczenia w badaniu wynosił do 12 miesięcy, natomiast mediana okresu obserwacji dla dotychczas opublikowanych analiz – 18,1 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu GERCOR NIPICOL było uzyskanie kontroli choroby wg kryteriów RECIST ver. 1.1. oraz iRECIST w 12 tyg. leczenia, natomiast drugorzędowo oceniano również przeżycie całkowite i wolne od zdarzeń oraz bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0.

Wiarygodność badania GERCOR NIPICOL oceniono na 7 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocenę obniżono z uwagi na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była inicjatywa GERCOR we współpracy z firmą Bristol-Myers-Squibb.

**Rysunek 5.**  
Dawkowanie NIV+IPI w badaniu GERCOR NIPICOL



#### 4.1.2. Badania RWD

Obydwa odnalezione badania RWD (Corti 2021, Ludford 2021) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, retrospektywne badania obserwacyjne (podtyp wg AOTMiT IVC), przeprowadzone wśród pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H poddanych immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (anty-PD-1/PD-L1 z/bez anty-CTLA-4).

Celem badania Corti 2021 było zbadanie roli nowego biomarkera odpowiedzi zapalnej (PIV, *Pan-Immune-Inflammation*) w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie, natomiast badanie Ludford 2021

przeprowadzono w celu oceny częstości patologicznych całkowitych odpowiedzi na leczenie przed chirurgiczną resekcją guza pierwotnego i/lub przerzutów.

W badaniu Corti 2021 terapię NIV+IPI otrzymało 53 pacjentów z mCRC z potwierdzoną obecnością dMMR/MSI-H, przy czym nie przedstawiono dla nich szczegółowej charakterystyki dotyczącej czynników demograficznych, stanu sprawności ogólnej, obecności innych zaburzeń molekularnych i wcześniejszego leczenia. Z kolei w badaniu Ludford 2021 leczeniu niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem poddanych zostało 6 mężczyzn z mCRC z dMMR/MSI-H o średniej wieku wynoszącej 44 lata. W badaniu nie podano szczegółów dotyczących innych aspektów związanych z charakterystyką pacjentów, w tym liczbą linii i rodzajem uprzednio stosowanego leczenia.

W żadnym z badań nie podano szczegółów nt. dawkowania niwolumabu i ipilimumabu, można jednak przypuszczać, że dawkowanie było zgodne z tym opisywanym w badaniu CheckMate 142. W badaniu Corti 2021 nie podano informacji nt. długości okresu leczenia poddanych badaniu pacjentów, natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 31 mies. Z kolei w badaniu Ludford 2021 leczenie NIV+IPI poprzedzało resekcję guza pierwotnego i/lub przerzutów, a mediana okresu leczenia przed przeprowadzeniem ww. zabiegów wynosiła 12 mies. Średnio u pacjentów zastosowano 27,5 cykli leczenia (mediana: 24 cykli, zakres: 12–57 cykli).

Dla analizowanych podgrup dostępne wyniki w badaniu Corti 2021 obejmowały przeżycie całkowite i wolne od progresji, natomiast w badaniu Ludford 2021 – odpowiedź na leczenie (przed zabiegiem operacyjnym).

Obydwa badania cechowały się umiarkowaną wiarygodnością. Badania Corti 2021 i Ludford 2021 uzyskały odpowiednio 5 punktów i 4 punkty w 8-punktowej skali NICE. Ocenę wiarygodności obniżono z powodu niejasnych kryteriów włączenia i wykluczenia, retrospektywnego charakteru, braku informacji o konsekwentnym doborze próby (Corti 2021, Ludford 2021) oraz braku analizy wyników w warstwach (Ludford 2021). Obydwa badania były niezależne od zewnętrznych sponsorów.

## 4.2. Badania dla terapii standardowej

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

**TOUGERON 2020**

Badanie Tougeron 2020 zaprojektowano jako retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne (podtyp IVC wg AOTMiT), którego celem była ocena przeżycia i wrażliwości na chemioterapię pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z histologicznie potwierdzonym

rozpoznaniem dMMR/MSI-H mCRC, zdiagnozowanych w latach 2007–2017 w 18 francuskich ośrodkach biorących udział w badaniu.

W badaniu Tougeron 2020 uczestniczyło łącznie 136 pacjentów leczonych od drugiej linii terapii, w tym 56 pacjentów leczonych w linii trzeciej. Przedstawione w badaniu dane dotyczące charakterystyki ww. grup chorych są ograniczone. Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat, a mężczyźni w stanowili około 50% chorych zakwalifikowanych do badania. Pacjenci w gorszym stanie ogólnym (WHO  $\geq 2$ ) stanowili mniejszość wśród uczestników badania (12%). Pacjenci w ramach terapii I linii mCRC przeszli leczenie obejmujące schematy oparte o oksaliplatynę (43%) lub irynotekan (30%), rzadziej natomiast stosowano 5-fluorouracyl w monoterapii (6%) lub inną chemioterapię (7%). Leczenie celowane, tj. anty-VEGF lub anty-EGFR w I linii leczenia zastosowano natomiast u 38% chorych.

W ramach II i III linii leczenia u większości chorych stosowano chemioterapię zawierającą irynotekan, rzadziej natomiast schematy z oksaliplatyną lub innymi substancjami. U większości pacjentów (73%) zastosowano również terapie celowane (Tabela 7). W badaniu nie uwzględniono pacjentów otrzymujących inhibitory punktów kontrolnych, takie jak np. pembrolizumab czy niwolumab. W badaniu nie podano informacji nt. długości okresu leczenia, natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 38 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Tougeron 2020 było przeżycie wolne od progresji dla pacjentów poddanych I linii leczenia systemowego. Dla pacjentów poddanych terapii II i III linii oceniane punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite. Badanie to cechowało się umiarkowaną wiarygodnością, uzyskało bowiem 6/8 punktów w skali NICE. Powodem obniżenia oceny badania był jego retrospektywny charakter oraz brak jasno zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia. Badanie nie było finansowane przez zewnętrznych sponsorów.



Tabela 7.  
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Tougeron 2020

Terapia	Linia leczenia	Dawkowanie	n (%) pacjentów stosujących leczenie
Irynotekan	II	bd	89 (65)
	III	bd	29 (52)
Oksaliplatyna	II	bd	33 (24)
	III	bd	15 (27)
Inne chemioterapie	II	bd	8 (6)
Anty-EGFR	II	bd	26 (19)
	III	bd	21 (38)
Anty-VEGF	II	bd	75 (55)
	III	bd	13 (23)
Regorafenib	II	bd	2 (38)

### WENSINK 2021

Badanie Wensink 2021 zaprojektowano jako retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne (podtyp IVC wg AOTMiT), którego celem była ocena przeżycia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC przed wdrożeniem immunoterapii. Do badania włączano pacjentów z potwierdzonym dMMR/MSI-H mCRC, zdiagnozowanych w latach 2015–2017 i objętych holenderskim rejestrem NCR – *National Cancer Registry (population-based patients)* lub biorących udział w badaniach klinicznych fazy III CAIRO, CAIRO II i CAIRO III (*trial-based population*).

Łącznie do badania Wensink 2021 włączono 72 pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, poddanych co najmniej II liniom leczenia systemowego. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata, a mężczyźni stanowili 57% uczestników badania. Dla większości analizowanych aspektów związanych z charakterystyką pacjentów nie podano szczegółowych informacji. Dane dotyczące stanu sprawności chorych były niedostępne dla 64% chorych, a u 36% stan sprawności wg WHO wynosił 0 lub 1.

W badaniu nie podano szczegółowych informacji nt. uprzedniego leczenia pacjentów, poddanych co najmniej II linii leczenia systemowego. Przedstawiono natomiast informacje dotyczące leczenia I linii dla całej populacji badania (n=173), co obejmuje również analizowaną podgrupę pacjentów. Zastosowane w I linii leczenia opcje terapeutyczne należy uznać za standardowe, a w ich skład wchodziły schematy FOLFOX/CAPEOX (65%), irynotekan/FOLFIRI/CAPIRI (12%), FOLFIRINOX (3%) oraz monoterapia kapecytabiną (20%). U 51% chorych zastosowano również leki z grupy anty-VEGF, natomiast anty-EGFR oraz anty-EGFR w skojarzeniu z anty-VEGF podano odpowiednio 2% i 8% pacjentów.

Pacjenci w ramach leczenia  $\geq$ II linii dMMR/MSI-H mCRC stosowali m.in. schematy zawierające irynotekan lub oksaliplatynę, a także leki celowane (Tabela 8). Do badania nie włączano pacjentów poddanych immunoterapii. Szczegóły nt. okresu leczenia nie zostały podane, natomiast okres obserwacji dla całego badania wynosił 8,3 mies. dla populacji objętej rejestrem NCR i 16,8 mies. dla pacjentów pochodzących z badań klinicznych.

W badaniu Wensink 2020 ocenie poddano przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji. Wiarygodność badania w skali NICE oceniono jaką przeciętną (5/8 punktów), a ocenę obniżono za retrospektywny charakter, brak informacji o konsekwentnym doborze próby oraz brak jasno sformułowanego celu badania. Badanie nie było finansowane przez zewnętrznych sponsorów.

**Tabela 8.**  
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Wensink 2021

Terapia	Linia leczenia	Dawkowanie	n (%) pacjentów stosujących leczenie
Kapecytabina lub tegafur/uracyl	II	bd	2 (3)
	III	bd	1 (5)
OXA/CAPOX/XELOX	II	bd	5 (7)
	III	bd	6 (29)
IRI/CAPIRI/FOLFIRI	II	bd	55 (76)
	III	bd	1 (5)
FOLFIRINOX	II	bd	1 (1)
	III	bd	0 (0)
Inna chemioterapia	II	bd	1 (1)
	III	bd	1 (5)
Anty-VEGF	II	bd	6 (8)
	III	bd	1 (5)
Anty-EGFR	II	bd	11 (15)
	III	bd	8 (38)

## ALEX 2017

Badanie Alex 2017 zaprojektowano jako retrospektywne, jednoośrodkowe, badanie kliniczno-kontrolne (podtyp IIIE wg AOTMiT), którego celem była ocena odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów z mCRC, w zależności od obecności lub braku dMMR/MSI-H. Do badania włączano pacjentów z udokumentowaną nieoperacyjną chorobą przerzutową oraz u których w I linii leczenia mCRC zastosowano oksaliplatinę. Wyniki dla II i III linii SoC dostępne były dla odpowiednio 22 i 8 pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, przy czym w badaniu nie przedstawiono charakterystyki dla ww. grup.

U 18 chorych w II linii zastosowano irynotekan w monoterapii, a u jednego pacjenta – irynotekan w skojarzeniu z anty-EGFR. W III linii u 7 pacjentów podawano irynotekan z anty-EGFR (Tabela 9). Szczegółowych informacji o leczeniu nie przedstawiono dla 3 pacjentów w II linii oraz 4 pacjentów w III linii. W badaniu nie podano informacji o okresie leczenia chorych, natomiast okres obserwacji w całym badaniu (w tym również u pacjentów poddanych wyłącznie I linii) wynosił 41,8 mies.

Dla pacjentów będących przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy klinicznej, dostępne punkty końcowe obejmowały wyłącznie odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1. Wiarygodność

badania oceniono na 6/8 punktów w skali NICE<sup>2</sup>, ze względu na retrospektywny i jednośrodkowy charakter. Badanie sfinansowane zostało przez Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

**Tabela 9.**  
Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Alex 2017

Terapia	Linia leczenia	Dawkowanie	n (%) pacjentów stosujących leczenie
Irynotekan monoterapia	II	bd	18 (86)
Irynotekan+anty-EGFR	III	bd	7 (64)

### 4.3. Ocena homogeniczności badań

W wyniku przeprowadzonego przeszukania źródeł informacji medycznej łącznie odnaleziono 8 badań nierandomizowanych dla populacji dMMR/MSI-H mCRC, w tym 4 badania dla ocenianej interwencji – 2 badania eksperymentalne (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL) oraz 2 badania obserwacyjne (Corti 2021, Ludford 2021), a także 4 badania dla komparatora (██████████, Alex 2017, Tougeron 2020, Wensink 2021).

Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego oraz pośredniego przez wspólne ramię referencyjne porównania ze standardem postępowania. Wobec powyższego jedyną możliwością porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem jest zestawienie jakościowe wyników. Szczegółową ocenę homogeniczności badań dla zestawienia jakościowego przed dostosowaniem populacji omówiono poniżej.

Spośród odnalezionych badań dla wnioskowanej interwencji, badania eksperymentalne (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL) cechowały się spójnością w zakresie kryteriów włączenia do badania, populacji, metodyki (jednoramienne, wieloośrodkowe badania kliniczne fazy II) i wiarygodności (Tabela 10, Tabela 11). Badania różniły się natomiast długością okresu leczenia (w badaniu CheckMate 142 był on dwukrotnie dłuższy) oraz dostępnymi okresami obserwacji (Tabela 10), stąd kumulację wyników w meta-analizie uznano za niezasadną i postanowiono o przedstawieniu wyników odrębnie dla każdego z badań.

Pozostałe dwa badania dla wnioskowanej interwencji (Corti 2021, Ludford 2021) miały charakter obserwacyjny, cechowały się umiarkowaną wiarygodnością (Tabela 10) i przeprowadzono je w populacji szerszej niż docelowa, w tym m.in. ze uwagi na brak informacji o uprzednich liniach leczenia. Ponadto charakterystyki wyjściowe pacjentów w ww. badaniach były niedostępne lub istotnie ograniczone

<sup>2</sup> Standardowo do oceny badań kliniczno-kontrolnych używana jest skala New Castle-Ottawa (NOS), jednak ze względu na fakt, że w niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniano porównania, będącego przedmiotem badania (pacjenci z dMMR względem bez dMMR) uznano tę skalę jako nieodpowiednią. W związku z powyższym do oceny wiarygodności użyto skali NICE, jako odpowiedniej do oceny badania jednoramiennego.

(Tabela 11), stąd zdecydowano o odstąpieniu uwzględniania powyższych badań w zestawieniu jakościowym, tym samym włączając do porównania badania CheckMate 142 oraz GERCOR NIPICOL.

W odniesieniu do odnalezionych badań dla komparatora (██████████ Alex 2017, Tougeron 2020, Wensink 2021), wszystkie miały charakter obserwacyjny, retrospektywny i w porównaniu z badaniami dla interwencji cechowały się niższą wiarygodnością (Tabela 10).

Zidentyfikowano również pewne różnice w odniesieniu do charakterystyk populacji w porównaniu z badaniami CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL, w tym między innymi wyższą medianę wieku (65 vs 56,5–58 lat) i częstsze rozpoznanie choroby w stadium IV (78% vs 45%) względem badania Wensink 2021. ██████████

██████████ Ocena homogeniczności charakterystyk pacjentów pomiędzy badaniami dla niwolumabu oraz Alex 2017 była niemożliwa, ze względu na brak wystarczających informacji w badaniu dla komparatora.

Odnotowano pewne różnice pomiędzy badaniami dla interwencji i dla komparatora w zakresie liczby stosowanych linii leczenia – w badaniach dla NIV+IPI 40–47% chorych otrzymało co najmniej III wcześniejsze linie leczenia dMMR/MSI-H mCRC, podczas gdy w badaniach dla SoC większość otrzymała tylko I lub II uprzednie linie leczenia (wyniki dostępne dla II i III linii leczenia) (Tabela 11).

Co istotne, w żadnym z badań dla komparatora do analizy wyników nie włączano pacjentów poddanych immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych. Można zatem przyjąć, że w odnalezionych badaniach dla komparatora zastosowano zindywidualizowane leczenie dostosowane do wcześniejszych linii leczenia pacjenta, stanu sprawności oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach *KRAS* i *BRAF*, co stanowi odzwierciedlenie standardu terapeutycznego mCRC przed wprowadzeniem do obrotu inhibitorów punktu kontrolnego.

W badaniach dla komparatora raportowane wyniki obejmowały przeżycie całkowite ██████████, Wensink 2021, Tougeron 2020), przeżycie wolne od progresji (Wensink 2021, Tougeron 2020) i odpowiedź na leczenie (Alex 2017), stąd przeprowadzenie zestawienia jakościowe jest możliwe wyłącznie dla ww. punktów. ██████████

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała istnienie pewnych niejednorodności pomiędzy badaniami dla wnioskowanej interwencji oraz standardu postępowania, co w szczególności wynika z ograniczonej wiarygodności badań dla komparatora, w tym retrospektywnej obserwacji i braków w raportowaniu danych dotyczących charakterystyki pacjentów. Należy jednak podkreślić, że omawiane badania dla komparatora stanowią jedyne i najlepsze dostępne dowody dotyczące skuteczności terapii stosowanych u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC. Wobec konieczności spełnienia wymagań formalnych dotyczących oceny względnych efektów terapii [1, 2] uznano dostępne dowody dla komparatora za wystarczające do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzenie zestawienia jakościowego możliwe było w odniesieniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego (mediana i odsetki przeżyć w 6., 12. i 24. mies.) oraz przeżycia wolnego od progresji / czasu do następnej linii leczenia (mediana i odsetki pacjentów wolnych od kolejnej linii leczenia w 6., 12. i 24. mies.).

O ile nie zaznaczono inaczej, w zestawieniu uwzględniono dane dla najdłuższego okresu obserwacji badania CheckMate 142 (mediana okresu obserwacji: 51,1 mies.) i publikacji głównych badań dla komparatorów.

Tabela 10.  
Ocena homogeniczności metodyki badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Terapia	Metodyka badania	Mediana okresu leczenia w mies.	Mediana okresu obserwacji w mies.	Dostępne punkty końcowe	Kryteria odpowiedzi na leczenie	Sponsor	Ocena wg NICE
CheckMate 142	NIV+IPI	nRCT, E, F2, P, W	24,9	I: 13,4; II: 25,4; III: 31,5; IV: 51,1	ORR, DOR, PFS, OS, QoL, Bp	RECIST 1.1.	BMS	7/8
GERCOR NIPICOL	NIV+IPI	nRCT, E, F2, P, W	12	18,1	ORR, PFS, OS, Bp	RECIST 1.1., iRECIST	GERCOR	7/8
Corti 2021	NIV+IPI	RWD, O, R, W	bd	31	ORR, OS, PFS	RECIST 1.1.	Brak	5/8
Ludford 2021	NIV+IPI	RWD, O, R, W	12	22	ORR	RECIST 1.1.	Brak	4/8
Alex 2017	SoC	RWD, O, R, J	bd	48,1	ORR	RECIST 1.1.	FAPESP	6/8
Tougeron 2020	SoC	RWD, O, R, W	bd	38	OS, PFS	RECIST 1.1.	Brak	6/8
Wensink 2021	SoC	RWD <sup>a</sup> , O, R, W	bd	8,3 / 16,8 <sup>a</sup>	OS, PFS	bd	Brak	5/8
██████████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████

Bp – bezpieczeństwo; E – badanie eksperymentalne; F2 – badanie fazy II; J – badanie jednoosrodkowe; nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomized controlled trial*); O – badanie obserwacyjne; ORR – odpowiedź na leczenie (*overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (*overall survival*); P – badanie prospektywne; PFS – przeżycie wolne od progresji (*progression-free survival*); QoL – jakość życia (*quality of life*); R – badanie retrospektywne; TTNT – czas do następnej linii leczenia (*time to next treatment*); W – badanie wieloosrodkowe

a) Do badania włączono pacjentów pochodzących z rejestru (*population-based patients*) oraz uczestniczących w badaniach klinicznych CAIRO (*trial-based population*). Pacjenci z rejestru / pacjenci z badań klinicznych.

Tabela 11.  
Ocena homogenności charakterystyk populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Terapia (linia*)	N	Wiek w latach		M [%]	ECOG/WHO [%]		Stadium w momencie diagnozy [%]		Lokalizacja guza pierwotnego [%]			Zaburzenia molekularne [%]			Upřednie linie leczenia [%]			Rodzaj upředniego leczenia [%]				
			Mediana	<65 lat [%]		0-1	≥2	I-III	IV	P	L	O	mBRAF	mKRAS <sup>a</sup>	Zespół Lynch <sup>a</sup>	I	II	≥III	5-FP	OXA	IRI	Anty-VEGF	Anty-EGFR
CheckMate 142	NIV+IPI	119	58	68	59	100	0	55	45	55	19	5	25	37	29	23	36	40	99	93	73	57	29
GERCOR NIPICOL	NIV+IPI	57	56,5	-	53	100	0	-	-	54	44	-	18	49	56	9	42	47	100	100	96	58	46
Corti 2021	NIV+IPI	53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ludford 2021	NIV+IPI	6	38,5	100	100	-	-	-	-	67	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alex 2017	SoC (II)	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	0	0	-	100	-	-	-
	SoC (III)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64	0	100	0	100	-	-	-	-
Tougeron 2020	SoC (II)	136	56,1	65	49	40 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	-	-	74	18	7	27	34	49	100	0	0	-	43	30	-	-
	SoC (III)	56	bd	73	54	30 <sup>b</sup>	14 <sup>b</sup>	-	-	73	16	-	32	32	46	0	100	0	-	-	-	-	-
Wensink 2021	SoC	72	65	-	57	36 <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	21	78	57	28	12	29	-	-	71	29	-	-	-	-	-	-

\*Dotyczy sytuacji, w której charakterystyki pacjentów podawano odrębnie dla różnych linii.

5-FP – fluoropirymidyna; IRI – irynotekan; L – lewa strona okrężnicy; M – mężczyźni; O – odbytnica; OXA – oksaliplatyna; P – prawa strona okrężnicy

a) Obejmuje mutacje w genie KRAS lub genach RAS (KRAS, NRAS) w zależności od sposobu raportowania w badaniu.

b) Dla większości pacjentów informacja o stanie sprawności ogólnej nie była dostępna.

## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Badania kliniczne dla NIV+IPI

#### 5.1.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 142 dla ponad 4-letniej mediany okresu obserwacji wskazują, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie NIV+IPI wynosił 61% w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz 65% w ocenie badaczy. Odpowiedź całkowitą uzyskało 20% pacjentów wg niezależnej, zaślepionej komisji oraz 13% w ocenie badaczy, a u pozostałych pacjentów odpowiedź miała charakter częściowy (Tabela 12). Kontrolę choroby, zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub stabilizacji choroby, utrzymujących się co najmniej 12 tyg. odnotowano natomiast u ponad 80% pacjentów leczonych NIV+IPI (Tabela 12).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie NIV+IPI nie została osiągnięta (Tabela 13, Wykres 2, Wykres 1). Dla mediany okresu obserwacji 51,1 mies. odpowiedź na leczenie NIV+IPI utrzymywała się u blisko połowy (48%) uczestników badania CheckMate 142 w ocenie badacza oraz u 42% w ocenie BICR (Tabela 13).

Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w najważniejszych podgrupach, wyróżnionych ze względu na obecność zaburzeń molekularnych i rodzaj przebytego wcześniej leczenia była spójna z wynikami w populacji ogólnej badania CheckMate 142 (Aneks C).

**Tabela 12.**  
Odpowiedź na leczenie w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)				
			CR	PR	SD	ORR	DCR
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>							
CheckMate 142 [17]	51,1 mies.	IA	15/119 (13)	62/119 (52)	25/119 (21)	77/119 (65)	96/119 (81)
		BICR	24/119 (20)	49/119 (41)	27/119 (23)	73/119 (61)	98/119 (82)
GERCOR NIPICOL [26]	18,1 mies.	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	17/57 (30)	34/57 (60)	51/57 (89)
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>							
GERCOR NIPICOL [26]	18,1 mies.	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	18/57 (32)	34/57 (60)	52/57 (91)

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)  
a) Odpowiedź na leczenie w 12 tyg. terapii.



Tabela 13.

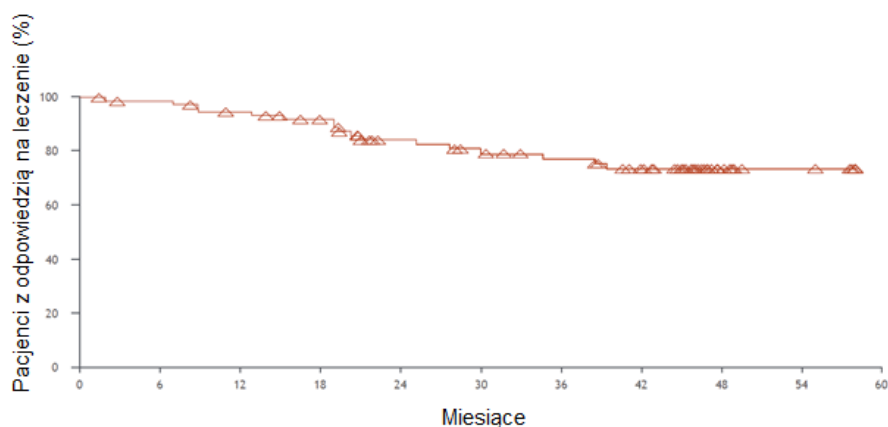
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ oceny	TTR w mies.		DOR w mies.		Odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią n/N (%)
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [95% CI]	
CheckMate 142 [17]	51,1 mies.	IA	77	2,8 (1,1–37,1)	77	NR [NE; NE]	37/77 (48)
		BICR	73	-	73	NR [NE; NE]	31/73 (42)
GERCOR NIPICOL [26]	18,1 mies.	CeR	34	5,7 [2,7; 8,2] <sup>a</sup>	34	NR [bd]	-

BICR – ocena zaslepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*); NE – nie osiągnięto  
a) Mediana [95% CI].

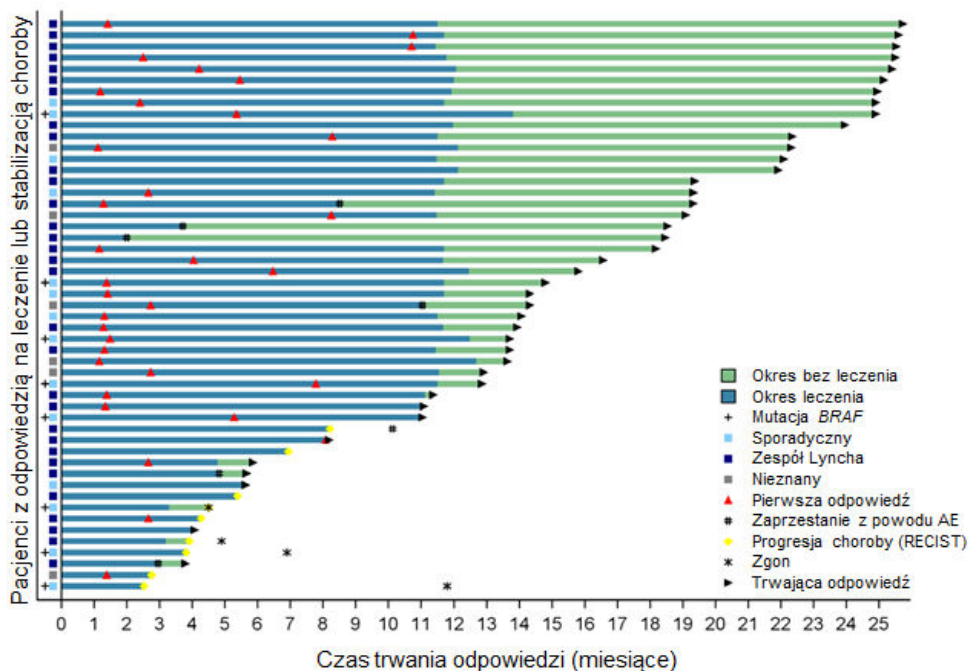
Wykres 1.

Czas trwania odpowiedzi w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / cut-off: X 2020 r.) [15]



Wykres 2.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu GERCOR NIPICOL [26]



## 5.1.2. Przeżycie wolne od progresji

Terapia NIV + IPI wiąże się z uzyskaniem bardzo długiego czasu wolnego od progresji choroby. Zgodnie z wynikami najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 142 dla ponad 4-letniej mediany okresu obserwacji mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w ocenie badacza, a w ocenie BICR wynosiła 56,3 mies. (Tabela 14, Wykres 7).

Estymowane odsetki przeżyć wolnych od progresji w poszczególnych punktach czasowych były wysokie (Tabela 15).

**Tabela 14.**  
Przeżycie wolne od progresji (mies.) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Badanie	Mediana okresu obserwacji	Typ analizy	PFS w mies.	
			N	Mediana [95% CI]
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>				
CheckMate 142 [17]	51,1 mies.	IA	119	NR [38,4; NE]
		BICR	119	56,3 [30,3; NE]
GERCOR NIPICOL [26]	18,1 mies.	CeR	57	NR [NE; NE]
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>				
GERCOR NIPICOL [26]	18,1 mies.	CeR	57	NR [NE; NE]

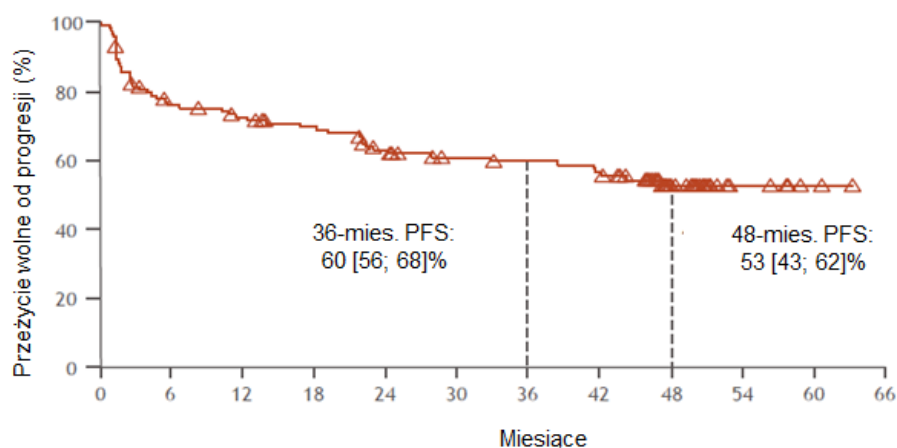
BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)

**Tabela 15.**  
Przeżycie wolne od progresji (%) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Badanie	Typ analizy	PFS, % [95% CI]				
		6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>						
CheckMate 142	IA	-	72,5 [63,4; 79,7]	63,0 [53,4; 71,2]	60,0 [50,2; 68,4]	52,8 [42,6; 62,0]
	BICR	-	70,6 [61,3; 78,0]	63,2 [53,6; 71,3]	56,9 [47,1; 65,6]	54,5 [44,6; 63,5]
GERCOR NIPICOL	CeR	76,9 [63,5; 85,9]	72,9 [59,0; 82,7]	-	-	-
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>						
GERCOR NIPICOL	CeR	78,6 [65,3; 87,2]	76,5 [63,0; 85,7]	-	-	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [17] 51,1 mies., GERCOR NIPICOL [26] 18,1 mies.

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)

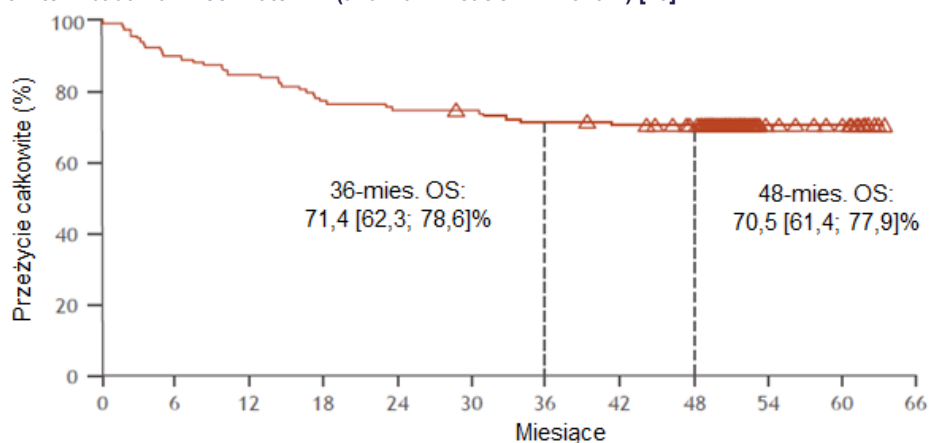
**Wykres 3.****Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / cut-off: X 2020 r.) [15]****5.1.3. Przeżycie całkowite**

W obydwu badaniach CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIC +IPI nie zostały osiągnięte, w tym również w najnowszej analizie cząstkowej dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ponad 4 lata (Tabela 16, Wykres 4, Wykres 13,). Estymowane odsetki przeżyć w obydwu badaniach były bardzo wysokie i wynosiły w 48-mies. ok. 71% (Tabela 16). Uzyskane wyniki świadczą o bardzo wysokiej skuteczności terapii – mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS.

**Tabela 16.****Przeżycie całkowite w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Badanie	OS w mies.		OS, % [95% CI]			
	N	Mediana [95% CI]	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
<b>CheckMate 142</b>	119	NR [NE; NE]	84,9 [77,1; 90,2]	74,8 [66,0; 81,6]	71,4 [62,3; 78,6]	70,5 [61,4; 77,9]
<b>GERCOR NIPICOL</b>	57	NR [NE; NE]	84,0 [71,4; 91,3]	-	-	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [17] 51,1 mies., GERCOR NIPICOL [26] 18,1 mies.

**Wykres 4.****Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / cut-off: X 2020 r.) [15]**

### 5.1.4. Zaprzeszanie terapii

Zgodnie z danymi dla najdłuższego okresu obserwacji badania CheckMate 142, leczenia zaprzestano 87% chorych, a najczęstszymi powodami zakończenia terapii była progresja choroby (32%), uzyskanie maksymalnej korzyści klinicznej (27%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (14%; Tabela 58).

**Tabela 17.**  
Zaprzeszanie leczenia w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Zaprzeszanie leczenia	Badanie	n/N (%)
<b>Ogółem</b>	CheckMate 142	104/119 (87)
	GERCOR NIPICOL	21/57 (37)
<b>Progresja choroby</b>	CheckMate 142	38/119 (32)
	GERCOR NIPICOL	8/57 (14)
<b>Maksymalna korzyść kliniczna</b>	CheckMate 142	32/119 (27)
<b>AE związane z leczeniem</b>	CheckMate 142	17/119 (14)
	GERCOR NIPICOL	7/57 (12) <sup>a</sup>
<b>AE niezwiązane z leczeniem</b>	CheckMate 142	4/119 (4)
<b>Zgon</b>	CheckMate 142	1/119 (1)
	GERCOR NIPICOL	5/57 (9)
<b>Utrata z badania</b>	CheckMate 142	1/119 (1)
<b>Decyzja pacjenta</b>	CheckMate 142	8/119 (7)
	GERCOR NIPICOL	1/57 (2)
<b>Inne</b>	CheckMate 142	3/119 (3)

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [15] 51,1 mies., GERCOR NIPICOL [26] 18,1 mies.

a) W tym u jednego pacjenta zakończone zgonem.

### 5.1.5. Bezpieczeństwo terapii

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej badania CheckMate 142 dla ponad 4-letniej mediany okresu obserwacji wskazują, że 99% pacjentów leczonych NIV+IPI doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w tym 62% stopnia 3–4. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem NIV+IPI odnotowano u 85% chorych, jednakże te stopnia 3–4 u tylko 32% uczestników badania (Tabela 18).

W odniesieniu do szczegółowego profilu bezpieczeństwa, najczęstsze zdarzenia niepożądane miały charakter niespecyficzny i obejmowały biegunkę (58%), gorączkę (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemię (34%) (Tabela 19). Wśród zdarzeń związanych z leczeniem odnotowywanych u  $\geq 20\%$  należy wymienić biegunkę (CheckMate 142: 27%, GERCOR NIPICOL: 35%), świąd (CheckMate 142: 21%) oraz zmęczenie (GERCOR NIPICOL: 46%). U większości chorych zdarzenia związane z leczeniem miały łagodny charakter, bowiem poszczególne rodzaje zdarzeń 3–4 stopnia odnotowywano u niskiego odsetka chorych, za wyjątkiem podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginowej, które zaraportowano u 8–9% pacjentów (Tabela 19).

Wśród zdarzeń immunologicznych raportowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów należy wymienić: niedoczynność/zapalenie tarczycy (19%), nadczynność tarczycy (15%), wysypkę (17%) oraz zapalenie wątroby (10%). Najczęstszym zdarzeniem immunologicznym stopnia 3–4 było zapalenie wątroby (8%), pozostałe zdarzenia stopnia 3–4 były odnotowywane u  $\leq 5$  pacjentów badania CheckMate 142 (Tabela 20).

**Tabela 18.**  
**AE ogółem w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

Punkt końcowy	Badanie	Bez względu na stopień	
		n/N (%)	Stopnia 3–4 n/N (%)
<b>AE</b>			
Ogółem	CheckMate 142	118/119 (99)	74/119 (62)
	GERCOR NIPICOL	-	32/57 (56)*
Prowadzące do zaprzestania leczenia	CheckMate 142	22/119 (18)	16/119 (13)
	Ogółem	101/119 (85)	38/119 (32)
Związane z leczeniem	CheckMate 142	49/57 (86)	17/57 (30)*
	GERCOR NIPICOL	16/119 (13)	12/119 (10)
	Prowadzące do zaprzestania leczenia	7/57 (12)	-
	Ogółem	66/119 (56)	53/119 (45)
<b>SAE</b>			
Ogółem	CheckMate 142	27/119 (23)	24/119 (20)
Związane z leczeniem	CheckMate 142	0/119 (0)	-
<b>Zgony**</b>			
Ogółem	CheckMate 142	35/119 (29)	-
	GERCOR NIPICOL	9/57 (16)	-
Z powodu AE	CheckMate 142	0/119 (0)	-
	GERCOR NIPICOL	1/57 (2)	-

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [17] 51,1 mies., GERCOR NIPICOL [26] 18,1 mies.

\*Stopnia 3–5

\*\* W badaniu CheckMate 142 żaden ze zgonów nie był spowodowany wystąpieniem zdarzenia niepożądanego i związany z leczeniem, natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL 1 pacjent zmarł wskutek wstrząsu septycznego w przebiegu zapalenia wątroby, potencjalnie pochodzenia immunologicznego.

**Tabela 19.**  
**AE szczegółowe w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H**

AE szczegółowe	Badanie	AE, n/N (%)			
		Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4
Anemia	CheckMate 142	40/119 (34)	9/119 (8)	-	-
	GERCOR NIPICOL	-	-	11/57 (19)	1/57 (2)*
Astenia	CheckMate 142	34/119 (29)	3/119 (3)	-	-
	Biegunka	CheckMate 142	69/119 (58)	8/119 (7)	32/119 (27)
Ból brzucha	GERCOR NIPICOL	-	-	20/57 (35)	2/57 (4)*
	CheckMate 142	38/119 (32)	4/119 (3)	-	-
Ból pleców	CheckMate 142	33/119 (28)	3/119 (3)	-	-
Cukrzyca	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Gorączka	CheckMate 142	53/119 (45)	0/119 (0)	19/119 (16)	0/119 (0)
	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*
Jadłowstręt	GERCOR NIPICOL	-	-	4/57 (7)	1/57 (2)*

AE szczegółowe	Badanie	AE, n/N (%)			
		Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4
Kaszel	CheckMate 142	42/119 (35)	1/119 (1)	-	-
Nadczynność tarczycy	CheckMate 142	-	-	17/119 (14)	-
	GERCOR NIPICOL	-	-	8/57 (14)	0/57 (0)*
Niedoczynność tarczycy	CheckMate 142	-	-	21/119 (18)	1/119 (1)
	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	0/57 (0)*
Niewydolność nadnerczy	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*
Nudności	CheckMate 142	36/119 (30)	1/119 (1)	17/119 (14)	-
Ostre uszkodzenie nerek	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatyniny	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Podwyższony poziom AIAT	GERCOR NIPICOL	-	-	7/57 (12)	4/57 (7)*
Podwyższony poziom AspAT	CheckMate 142	-	-	20/119 (17)	10/119 (8)
	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	5/57 (9)*
Podwyższony poziom lipazy	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	4/57 (7)*
Sarkoidoza płuca	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Świąd	CheckMate 142	42/119 (35)	2/119 (2)	25/119 (21)	2/119 (2)
Trombocytopenia	GERCOR NIPICOL	-	-	3/57 (3)	1/57 (2)*
Wysypka	CheckMate 142	-	-	19/119 (16)	3/119 (3)
Zapalenie błon śluzowych	GERCOR NIPICOL	-	-	6/57 (11)	1/57 (2)*
Zapalenie błony śluzowej oka	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*
Zapalenie żołądka	GERCOR NIPICOL	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*
Zmęczenie	CheckMate 142	41/119 (34)	4/119 (3)	22/119 (18)	2/119 (2)
	GERCOR NIPICOL	-	-	26/57 (46)	2/57 (4)*

Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [17] 51,1 mies., GERCOR NIPICOL [26] 18,1 mies.

\*Stopnia 3–5.

a) W publikacji głównej raportowano 0/57 (0), przy czym najpewniej nie uwzględniono pacjentów z AE stopnia 3–5.

Tabela 20.

AE immunologiczne dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [17]

Kategoria AE	Immunologiczne AE, n/N (%)	
	Bez względu na stopień	Stopnia 3–4
<b>Leczone lekami immunomodulującymi (mediana okresu obserwacji: 31,5 mies.)</b>		
Zapalenie płuc	3/119 (3)	0/119 (0)
Biegunka / zapalenie jelit	8/119 (7)	4/119 (3)
Zapalenie wątroby	12/119 (10)	10/119 (8)
Zapalenie nerek i zaburzenia nerek	2/119 (2)	2/119 (2)
Wysypka	20/119 (17)	5/119 (4)
Reakcje nadwrażliwości / związane z wlewem	3/119 (3)	0/119 (0)

Kategoria AE	Immunologiczne AE, n/N (%)	
	Bez względu na stopień	Stopnia 3–4
<b>Leczone lub nie lekami immunomodulującymi (endokrynne) (mediana okresu obserwacji: 31,5 mies.)</b>		
Niewydolność nadnerczy	10/119 (8)	3/119 (3)
Niedoczynność przysadki	5/119 (4)	3/119 (3)
Niedoczynność tarczycy / zapalenie tarczycy	23/119 (19)	3/119 (3)
Nadczynność tarczycy	18/119 (15)	0/119 (0)
Cukrzyca	1/119 (1)	0/119 (0)
<b>Leczone lub nie lekami immunomodulującymi (inne AE specjalnego zainteresowania) (mediana okresu obserwacji: 51,5 mies.)</b>		
Zapalenie mózgu	1/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie mięśni	2/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie trzustki	1/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie błony śluzowej oka	1/119 (1)	1/119 (1)

W ciągu do 100 dni od ostatniej dawki

### 5.1.6. Jakość życia pacjentów

Jakość życia została oceniona wyłącznie w badaniu CheckMate 142 w oparciu o kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D. Zgodnie z uzyskanymi wynikami ogólna jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 pacjentów leczonych NIV+IPI uległa istotnej statystycznie poprawie względem wartości wyjściowych w 7. tyg. terapii, a istotnej klinicznie – w 13. tyg. terapii (Wykres 5). W odniesieniu do skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D, istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów zaobserwowano w 13. tyg. terapii, natomiast istotną klinicznie – w 19 tyg. (Wykres 6). W obydwu przypadkach istotna statystycznie i klinicznie poprawa jakości życia względem wartości wyjściowych utrzymywała się przez resztę okresu leczenia (Wykres 5, Wykres 6).

W okresie obserwacji do 91. tygodnia w trakcie leczenia NIV+IPI istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano również w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, tj. w odniesieniu do zmniejszenia zmęczenia, bólu, jadłowstrętu i zapać (Wykres 7), nudności/wymiotów, duszności, biegunek i bezsenności (Wykres 8), a także poprawy pełnienia ról społecznych i funkcjonowania społecznego, fizycznego i poznawczego (Wykres 9) we wszystkich lub poszczególnych punktach czasowych.

W okresie obserwacji do 199 tyg. istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych odnotowano w niemal wszystkich domenach kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w kwestionariuszu EQ-5D-3L (Tabela 21).

Pogorszenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 raportowała mniejszość pacjentów (<40%) (Tabela 22). Odsetek pacjentów raportujących w kwestionariuszu EQ-5D problemy związane z jakością życia zmieniał się w czasie i zależał od liczby pacjentów poddanych kwestionariuszowi w danym punkcie czasowym (Tabela 23).

Tabela 21.

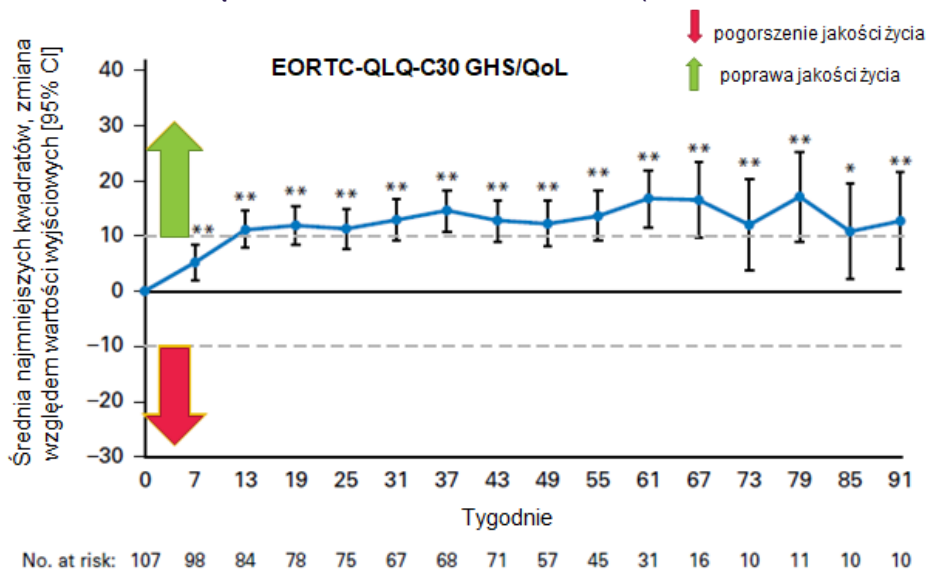
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych pacjentów leczonych NIV+IPI (n = 107) w badaniu CheckMate 142 [25]

Domena	EORTC-QLQ-C30					EQ-5D-3L		
	GHS/QoL	PF	RF	EF	CF	SF	VAS	Index (UK)
<b>LSM</b>	12,6	9,1	12,0	11,2	1,5	13,5	13,5	0,14
<b>[95% CI]</b>	[10,1; 15,2]	[7,0; 11,3]	[8,6; 15,4]	[8,9; 13,5]	[-0,6; 3,6]	[10,7; 16,3]	[10,2; 16,8]	[0,112; 0,169]

Okres obserwacji: do 199 tyg. Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych. CF – funkcjonowanie poznawcze (*cognitive functioning*); EF – funkcjonowanie emocjonalne (*emotional functioning*); GHS/QoL - ogólny stan zdrowia / jakość życia (*global health status / quality of life*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*); PF – funkcjonowanie fizyczne (*physical functioning*); RF – pełnienie ról społecznych (*role functioning*); SF – funkcjonowanie społecznie (*social functioning*)

Wykres 5.

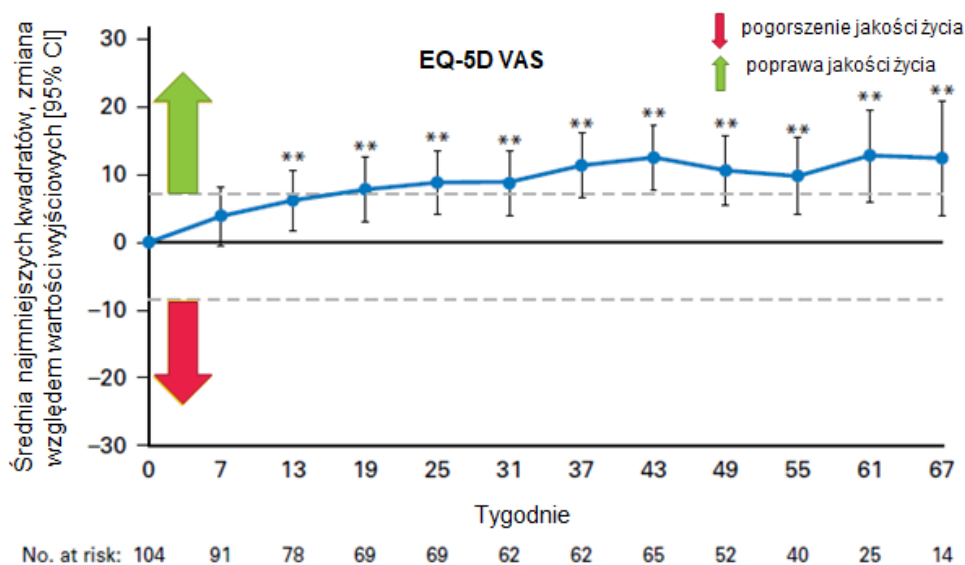
Zmiana ogólnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / cut-off: VIII 2017 r.) [22]



\*p < 0,05; \*\*p < 0,01. Istotna kliniczna zmiana jakości życia: różnica o  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych. GHS/QoL – ogólny stan zdrowia / jakość życia (*global health status / quality of life*)

Wykres 6.

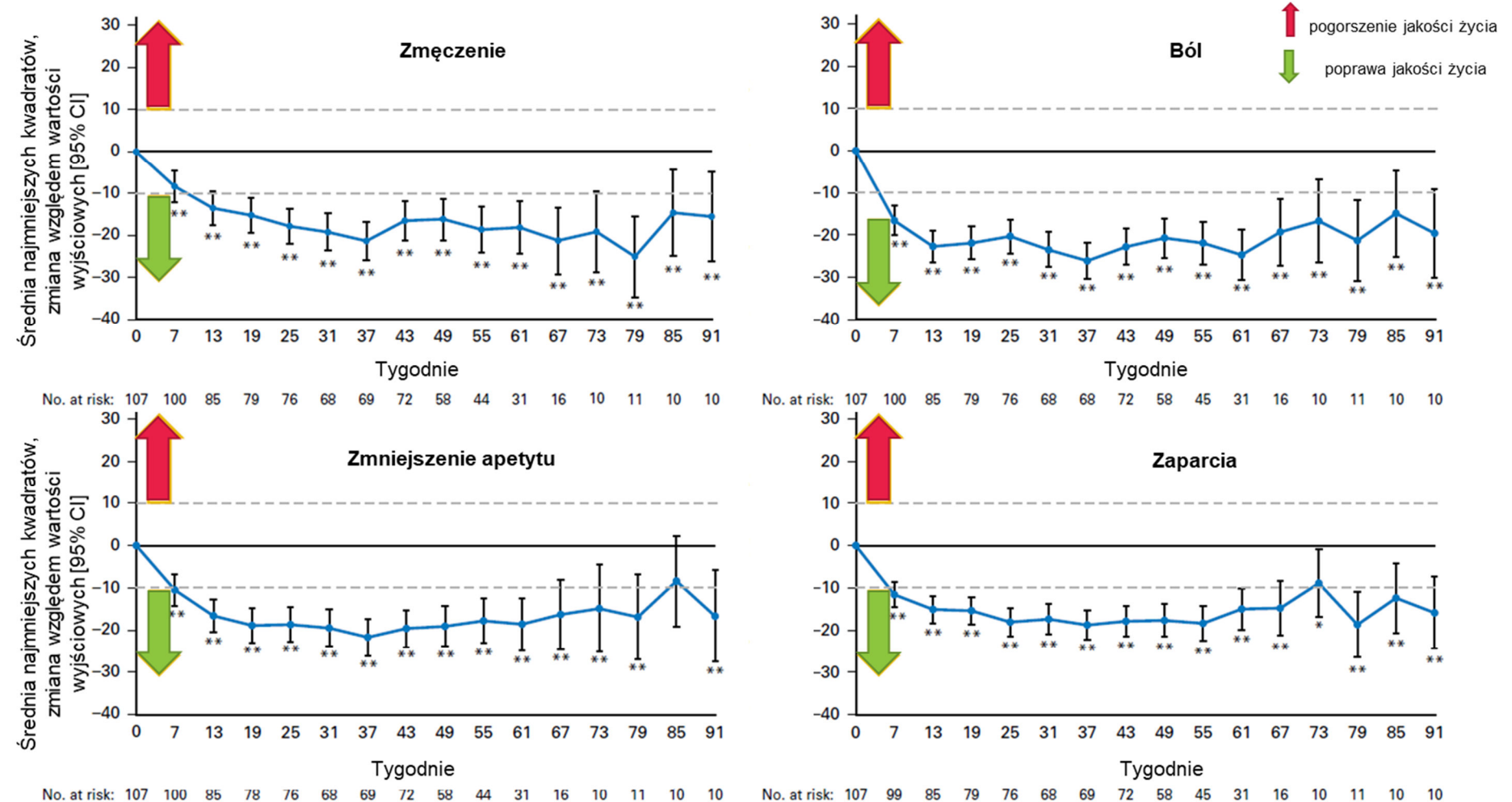
Zmiana ogólnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / cut-off: VIII 2017 r.) [22]



\*p < 0,05; \*\*p < 0,01. Istotna kliniczna zmiana jakości życia: różnica o  $\geq 7$  punktów względem wartości wyjściowych.

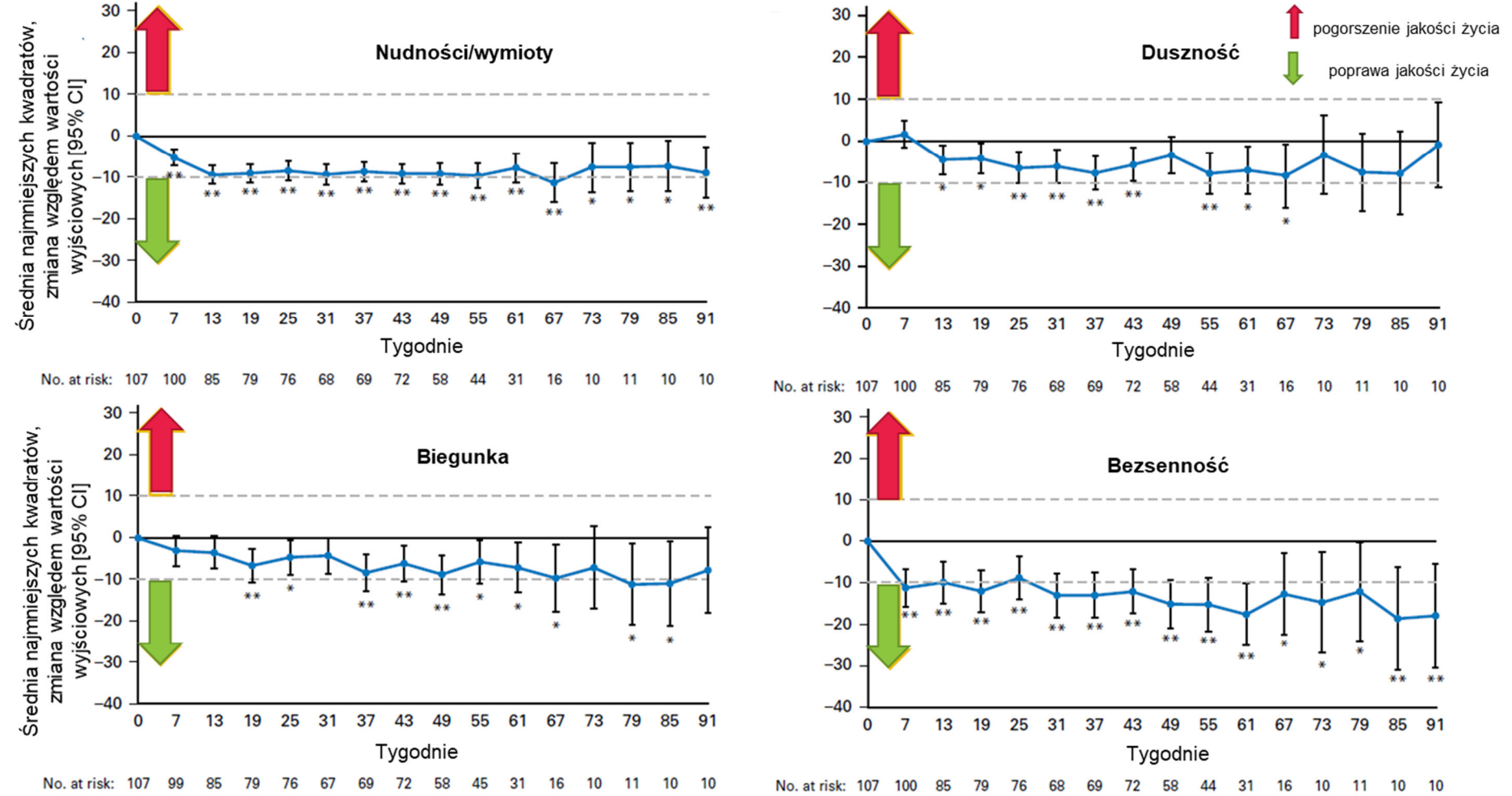


**Wykres 7.**  
Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do zmęczenia, bólu, zmniejszenia apetytu i zaparcia dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / cut-off: VIII 2017 r.) [22]



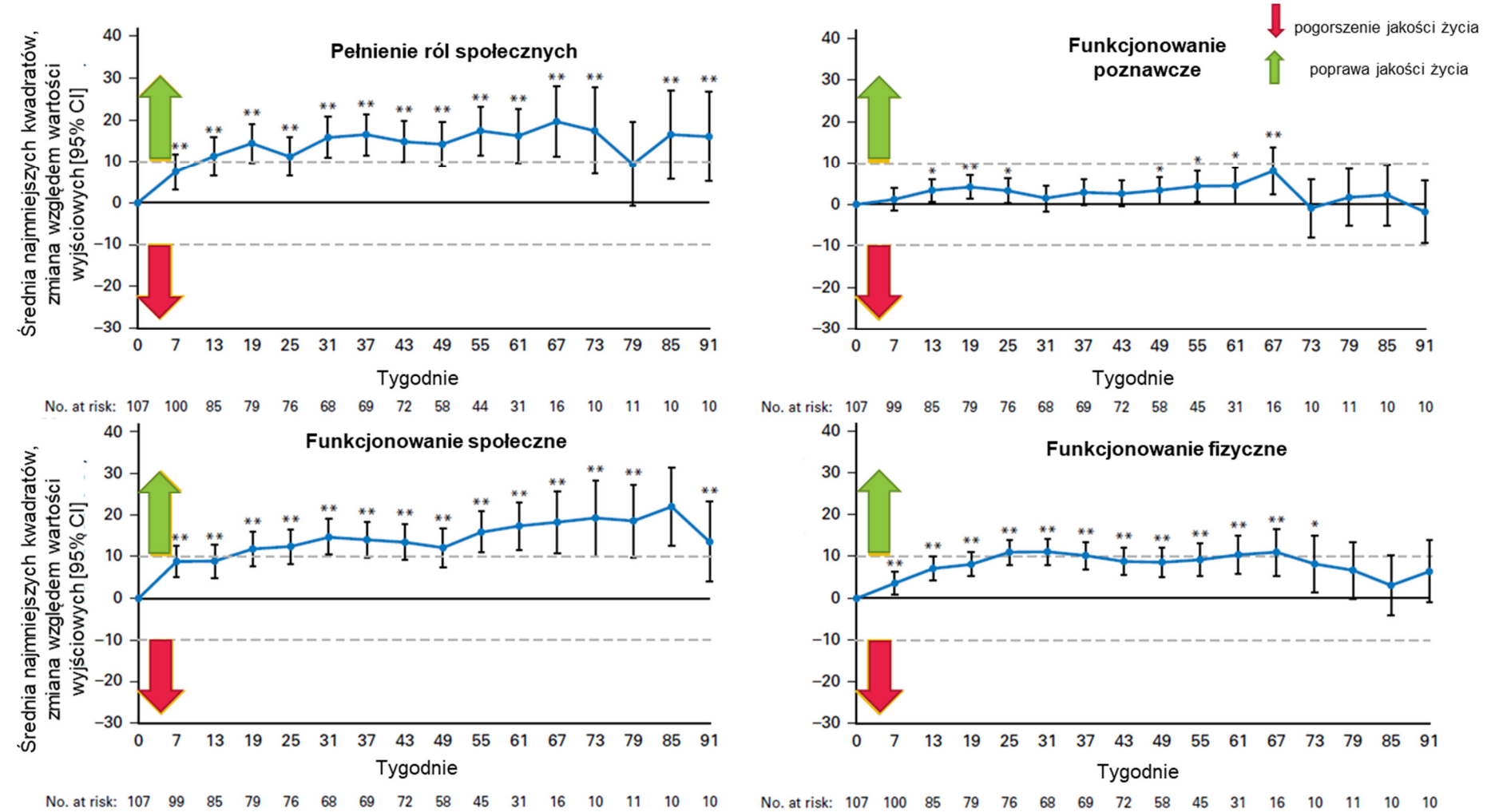
\*p < 0,05; \*\*p < 0,01. Istotna kliniczna zmiana jakości życia: różnica o ≥10 punktów względem wartości wyjściowych.

**Wykres 8.**  
Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do nudności/wymiotów, duszności, biegunki i bezsenności dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / cut-off: VIII 2017 r.) [22]



\*p < 0,05; \*\*p < 0,01. Istotna kliniczna zmiana jakości życia: różnica o ≥10 punktów względem wartości wyjściowych.

**Wykres 9.** Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania poznawczego, fizycznego i społecznego dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / cut-off: VIII 2017 r.) [22]



\*p < 0,05; \*\*p < 0,01. Istotna kliniczna zmiana jakości życia: różnica o ≥10 punktów względem wartości wyjściowych.

Tabela 22.

Pogorszenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [22]

Domena/wymiar	Liczba (%) pacjentów raportujących pogorszenie jakości życia o $\geq 10$ pkt względem wartości wyjściowych w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 w tyg.:														
	7 (n=100)	13 (n=85)	19 (n=79)	25 (n=76)	31 (n=68)	37 (n=69)	43 (n=72)	49 (n=58)	55 (n=45)	61 (n=31)	67 (n=16)	73 (n=10)	79 (n=11)	85 (n=10)	91 (n=10)
Funkcjonowanie fizyczne	14 (14)	7 (8)	9 (11)	5 (7)	3 (4)	4 (6)	5 (7)	8 (14)	3 (7)	2 (6)	1 (6)	2 (20)	1 (9)	1 (10)	0 (0)
Pełnienie ról społecznych	28 (28)	13 (15)	12 (15)	19 (25)	10 (15)	7 (10)	11 (15)	7 (12)	4 (9)	3 (10)	2 (13)	2 (20)	2 (18)	2 (20)	2 (20)
Funkcjonowanie emocjonalne	17 (17)	10 (12)	9 (11)	7 (9)	7 (10)	7 (10)	4 (6)	4 (7)	3 (7)	1 (3)	3 (19)	2 (20)	1 (9)	1 (10)	1 (10)
Funkcjonowanie poznawcze	22 (22)	10 (12)	14 (18)	13 (17)	19 (28)	12 (17)	11 (15)	10 (17)	6 (13)	6 (19)	2 (13)	4 (40)	2 (18)	2 (20)	2 (20)
Funkcjonowanie społeczne	20 (20)	15 (18)	10 (13)	6 (8)	7 (10)	8 (12)	8 (11)	5 (9)	3 (7)	1 (3)	2 (13)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Zmęczenie	22 (22)	14 (16)	14 (18)	13 (17)	10 (15)	10 (14)	12 (17)	8 (14)	2 (4)	3 (10)	2 (13)	2 (20)	1 (9)	1 (10)	1 (10)
Nudności / wymioty	12 (12)	3 (4)	4 (5)	6 (8)	4 (6)	2 (3)	3 (4)	2 (3)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Ból	13 (13)	10 (12)	10 (13)	7 (9)	3 (4)	3 (4)	5 (7)	4 (7)	4 (9)	2 (6)	1 (6)	2 (20)	1 (9)	2 (20)	1 (10)
Duszności	15 (15)	7 (8)	11 (14)	8 (11)	6 (9)	5 (7)	8 (11)	7 (12)	2 (4)	3 (10)	1 (6)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bezsenna noc	15 (15)	15 (18)	13 (16)	14 (18)	11 (16)	9 (13)	9 (13)	6 (10)	6 (13)	4 (13)	4 (25)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (10)
Zmniejszenie apetytu	15 (15)	9 (11)	6 (8)	4 (5)	3 (4)	2 (3)	3 (4)	3 (5)	4 (9)	2 (6)	2 (13)	2 (20)	0 (0)	2 (20)	0 (0)
Zaparcia	11 (11)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	2 (6)	1 (6)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	1 (10)
Biegunka	14 (14)	12 (14)	6 (8)	7 (9)	8 (12)	6 (9)	10 (14)	7 (12)	6 (13)	3 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Trudności finansowe	8/96 (8)	10/83 (12)	5/77 (6)	9/74 (12)	6/66 (9)	7/67 (10)	9/70 (13)	6/56 (11)	7/44 (16)	4/30 (13)	2 (13)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ogólny stan zdrowia	18/99 (18)	6/84 (7)	8/78 (10)	7/75 (9)	5/67 (7)	4/68 (6)	6/71 (8)	4/57 (7)	4 (9)	2 (6)	1 (6)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)

Tabela 23.

Raportowane problemy związane z jakością życia w kwestionariuszu EQ-5D dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [22]

Domena/wymiar	Liczba (%) pacjentów raportujących problemy w kwestionariuszu EQ-5D w tyg.:															
	0 (n=112)	7 (n=99)	13 (n=85)	19 (n=78)	25 (n=77)	31 (n=69)	37 (n=69)	43 (n=71)	49 (n=58)	55 (n=46)	61 (n=30)	67 (n=16)	73 (n=10)	79 (n=11)	85 (n=10)	91 (n=10)
Mobilność	31 (28)	21 (21)	15 (18)	13 (17)	7 (9)	8 (12)	7 (10)	13 (18)	8 (14)	8 (17)	5 (17)	0 (0)	3 (30)	1 (9)	1 (10)	1 (10)
Samoopieka	7 (6)	7 (7)	3 (4)	2 (3)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	3 (4)	3 (5)	1 (2)	2 (7)	2 (13)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Zwykłe aktywności	52 (46)	31 (31)	26 (31)	21 (27)	26/76 (34)	17 (25)	16 (23)	14 (20)	12 (21)	11 (24)	8 (27)	5 (31)	3 (30)	3 (27)	4 (40)	3 (30)
Ból	71 (63)	57 (58)	32 (38)	33 (42)	30 (39)	28 (41)	20 (29)	28 (39)	16 (28)	14 (30)	13 (43)	6 (38)	7 (70)	5 (45)	3 (30)	3 (30)
Niepokój	54 (48)	37 (37)	21 (25)	21 (27)	21 (27)	16 (23)	14 (20)	21 (30)	16 (28)	13 (28)	8 (27)	4 (25)	5 (50)	2 (18)	4 (40)	4 (40)

## 5.2. Badania RWD dla NIV+IPI

W badaniu Corti 2021 u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte. Estymowane odsetki 36-mies. przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wynosiły natomiast odpowiednio 73,3% oraz 67,4% (Tabela 24, Wykres 10) i były one spójne z wynikami badań eksperymentalnych.

W badaniu Ludford 2021 u wszystkich pacjentów poddanych terapii niwolumabem z ipilimumabem uzyskano kontrolę choroby. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 67%, z czego odpowiedź całkowitą u 17% (Tabela 25), a wyniki te są porównywalne do wyników badań eksperymentalnych.

**Tabela 24.**  
Przeżycie całkowite i wolne od progresji w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

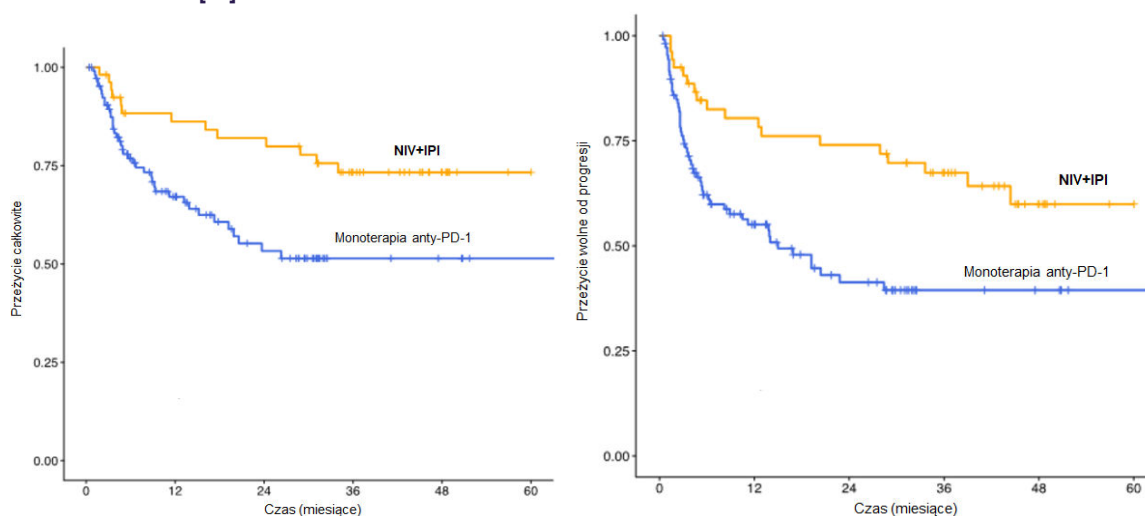
Badanie	mOB w mies.	N	OS		PFS		Ref.
			Mediana w mies. [95% CI]	36-mies. w % [95% CI]	Mediana w mies. [95% CI]	36-mies. w % [95% CI]	
Corti 2021	31	53	NR [NE; NE]	73,3 [61,8; 86,9]	NR [44,4; NE]	67,4 [55,4; 82,0]	[29]

**Tabela 25.**  
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Badanie	mOB w mies.	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)					Ref.
			CR	PR	SD	ORR	DCR	
Ludford 2021	22	IA	1/6 (17)	3/6 (50)	2/6 (33)	4/6 (67)	6/6 (100)	[30]

a) Obliczenia własne jako suma ORR i SD.

**Wykres 10.**  
Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla terapii NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu Corti 2021 [29]



## 5.3. Porównanie NIV+IPI vs SoC

### 5.3.1. Zestawienie jakościowe

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, że terapia NIV+IPI cechuje się bardzo wysoką, nieodnotowywaną dotychczas wśród stosowanych terapii standardowych mCRC skutecznością.

Estymowane odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych były o ok. 30–40% wyższe u pacjentów leczonych NIV+IPI w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC. W badaniu CheckMate 142 w ponad 4-letnim okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIV+IPI nie została osiągnięta, natomiast w badaniach dla SoC mediany przeżyć były znacząco krótsze i wynosiły od 3,6 mies. do niecałych 2 lat (21,6 mies.), w zależności od badania i linii leczenia (Tabela 26).

Dostępne dane wskazują, że również przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 142 było znacząco dłuższe niż w przypadku badań dla komparatorów. U pacjentów poddanych terapii NIV+IPI mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w ocenie badaczy, a w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies., podczas gdy w badaniach dla komparatorów była ona kilkunastokrotnie niższa i mieściła się ona w zakresie 2,2–4,4 mies. [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 26).

**Pomimo ograniczeń związanych z niepewnością związaną z metodyką porównania pośredniego oraz niższą jakością danych dla komparatora wielkość względnych różnic pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem wskazuje na istotną klinicznie przewagę niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nad standardem postępowania u pacjentów dMMR/MSI-H mCRC.**

Tabela 26.  
Zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI i SoC

Punkt końcowy	NIV+IPI			SoC		
	≥II linia			II / III linia	II / III linia	II / III linia
	CheckMate 142	GERCOR NIPICOL		Wensink 2021	Tougeron 2020	Alex 2017
	N = 119	N = 57		N = 70 / 19	N = 136 / 56	N = 22 / 8
OS	6-mies.	89,9% <sup>a</sup>	87,7%		-	-
	12-mies.	84,9%	84,0%		II: 17,4% III: bd	-
	24-mies.	74,8%	-		-	-
	Mediana [95% CI]	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]		II: 6,2 [5,4; 8,9] III: 3,6 [2,7; NR]	II: 21,6 [14,2; 25,3] III: 13,7 [8,6; 20,8]
PFS / TTNT*	6-mies.	76,8% <sup>a</sup>	76,9%		-	-
	12-mies.	72,5%	72,9%		-	-
	24-mies.	63,0%	-		-	-
	Mediana [95% CI]	NR [38,4; NE] <sup>b</sup>	NR [NE; NE]		II: 2,2 [1,9; 4,2] <sup>c</sup> III: bd	II: 4,4 [3,5; 5,4] III: 3,6 [2,3; 4,6]
ORR, n (%)	77 (65)	34 (60)	I	-	-	II: 1 (6) III: 0 (0)

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe z numeryczną przewagą NIV+IPI nad SoC. Gwiazdką oznaczono wyniki dla TTNT.

a) Analiza I / data odcięcia VIII 2017 (mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.)

b) W ocenie BICR: 56,3 [30,3; NE] mies.

c) Dane dla 48 pacjentów z wcześniejszego okresu obserwacji (abstrakt Wensink 2019 [46]).

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonego porównania

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa<sup>3</sup> stosowania NIV+IPI oraz substancji terapeutycznych wchodzących w skład standardu postępowania (5-fluorouracyl, kapecytabina, leukoworyna, oksaliplatyna, irynotekan, bewacyzumab, aflibercept, cetuksymab, panitumumab, triflurydyna/typiracyl). W ramach przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Ostatniego przeszukania w powyższych źródłach dokonano w dniu 14 października 2021 r.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano również analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych dla ww. opcji terapeutycznych oraz częstości raportowanych działań niepożądanych w bazach danych prowadzonych przez EMA i WHO.

### 6.1. Alerty bezpieczeństwa

#### NIWOLUMAB

Na stronie URPL i EMA odnaleziono łącznie 3 komunikaty o nowych zaleceniach dla podmiotu odpowiedzialnego wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem – PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) – w sprawie uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego o pojedyncze sygnały nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem niwolumabu. W lutym i marcu 2017 r. dodano informacje o potencjalnym ryzyku wystąpienia pemfigoidu i odrzucenia przeszczepionego narządu łitego u pacjentów poddanych terapii niwolumabem [49, 50]. W marcu 2020 r. charakterystykę produktu leczniczego uzupełniono natomiast o ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hem fagocytarnej w przypadku terapii skojarzonej z ipilimumabem [51]. Ponadto na stronie FDA odnaleziono informację o toczących się pracach nad oceną potencjalnego związku terapii niwolumabem z ciężkimi działaniami niepożądanymi, takimi jak: twardzina i stwardniające zapalenie dróg żółciowych [52], martwicze zapalenie powięzi [53], toksyczność oczna, w tym utrata widzenia i odwarstwienie siatkówki [54], odrzucenie przeszczepionego narządu łitego [55] i powikłania allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [56].

<sup>3</sup> W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie uwzględniano komunikatów związanych z zanieczyszczeniem określonych partii produkcyjnych i/lub ich utratą sterylności.

## IPILIMUMAB

Na stronie URPL i EMA odnaleziono 1 komunikat o nowych zaleceniach PRAC związanych z uzupełnieniem ChPL ipilimumabu o zwiększone ryzyko zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej [57]. Ponadto na stronie FDA odnaleziono informację o konieczności oceny związku pomiędzy leczeniem ipilimumabem a ryzykiem wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi [53], limfohistiocytozy hemofagocytarnej [58] oraz toksyczności ocznej, w tym utraty widzenia i odwarstwienia siatkówki [54].

## 5-FLUOROURACYL

Na stronie URPL i EMA odnaleziono łącznie 4 dokumenty z 2020 r. związane z podwyższonym ryzykiem ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami (5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur) u pacjentów częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem dehydrogenazy dihydropirymidynowej. W dokumentach zalecono, aby przed rozpoczęciem leczenia ww. substancjami przeprowadzić badania fenotypowe i/lub genotypowe, celem ustalenia aktywności enzymu. W przypadku stwierdzenia całkowitego niedoboru dehydrogenazy dihydropirymidynowej leczenie fluoropirymidynami jest przeciwwskazane, natomiast u pacjentów z częściowym jej niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej leku [59–62].

## KAPECYTABINA

Poza wspomnianym wcześniej komunikatami dotyczącym ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami u pacjentów z niedoborami dehydrogenazy dihydropirymidynowej [59–62], na stronach URPL i EMA odnaleziono 1 komunikat PRAC z listopada 2020 r. o ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w wyniku stosowania kapecytabiny [63]. Na stronie FDA odnaleziono również informację o toczącej się ocenie związku pomiędzy stosowaniem kapecytabiny a toksycznością mózdkową [64].

## LEUKOWORYNA (FOLINIAN WAPNIA, L-FOLINIAN DISODU)

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leukoworyny.

## OKSALIPLATYNA

Na stronach agencji URPL i EMA odnaleziono odnośniki do 2 zaleceń PRAC, skierowanych do podmiotów odpowiedzialnych i dotyczących konieczności zmian w ChPL oraz ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych zawierających oksaliplatinę. W komunikatach zalecono, by do ww. dokumentów dodać informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych obejmujących: zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławicę piersiową (w przypadku terapii skojarzonej

z 5-fluorouracylem lub bewacyzumabem), przewracanie się, zapalenie przełyku, alergiczne zapalenie naczyń, pancytopenię autoimmunologiczną. Ponadto uszczegółowiono, iż opóźnione reakcje alergiczne związane z podaniem oksaliplatyny mogą być obserwowane wiele godzin lub nawet dni po infuzji produktu leczniczego [65, 66].

## IRYNOTEKAN

Na stronie URPL i EMA odnaleziono odnośnik do zaleceń PRAC dotyczących konieczności aktualizacji ChPL i ulotek produktów leczniczych zawierających irynotekan o następujące potencjalne działania niepożądane: zakażenie grzybicze, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa, zakażenia wirusowe, półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu i cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego [67]. Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów związanych z bezpieczeństwem terapii irynotekaniem.

## BEWACYZUMAB

Na stronie URPL odnaleziono 2 alerty dotyczące bezpieczeństwa bewacyzumabu. W alercie z 2010 r. informowano o przypadkach martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową, stosujących produkt leczniczy Avastin®, w większości u chorych, którym równocześnie lub w przeszłości podawano bisfosfoniany w postaci infuzji dożylniej. Występowanie martwicy kości szczęki/żuchwy mogło być spowodowane stosowaniem bisfosfonianów, które mogą pozostać aktywne w tkance kostnej przez wiele miesięcy po zakończeniu ich stosowania, a bewacyzumab może być dodatkowym czynnikiem ryzyka [68]. W alercie z 2013 r. wydano ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończonego zgonem, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Avastin® w badaniach klinicznych. W przypadku wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi zaleca się przerwanie terapii bewacyzumabem i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia [69]. Z kolei na stronie FDA odnaleziono informację o badanym potencjalnym związku pomiędzy leczeniem bewacyzumabem a ryzykiem rozwoju tętniaków i rozwarstwień tętnic [58].

## AFLIBERCEPT

Na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat z 2013 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący ryzyka martwicy kości szczęki u pacjentów onkologicznych leczonych produktem leczniczym Zaltrap®. Ustalono, że terapia afliberceptem może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka martwicy kości szczęki, w szczególności u pacjentów uprzednio leczonych bisfosfonianami. W komunikacie zalecono, by przed rozpoczęciem leczenia afliberceptem wykonać badanie stomatologiczne i zabiegi profilaktyczne, celem uniknięcia inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia oraz zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego lub następującego po sobie podawania afliberceptu oraz bisfosfonianów dożylnie [70]. Podobnie jak w przypadku bewacyzumabu, związek o pomiędzy leczeniem afliberceptem a ryzykiem rozwoju tętniaków i rozwarstwień tętnic jest badany przez FDA [58].

## CETUKSYMAB

Na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat z 2013 r. skierowany do fachowego personelu medycznego, informujący o zmianie w zatwierdzonym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Erbitux® u pacjentów z mCRC. W komunikacie podkreślono, że przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem wymagane jest potwierdzenie braku mutacji genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *NRAS* i *KRAS*) za pomocą zwalidowanej metody badania, gdyż jest on warunkiem skuteczności działania leku. Stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę (np. FOLFOX4) u pacjentów z mCRC z mutacją genów *RAS* lub ich nieznanym statusem jest przeciwwskazane [71]. Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem stosowania cetuksymabu.

## PANITUMUMAB

Na stronie URPL odnaleziono 4 komunikaty skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia. W komunikacie z 2010 r. informowano o nowych zgłoszeniach, ciężkich i śmiertelnych reakcjach nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego u pacjentów otrzymujących panitumumab. W związku z powyższym w charakterystyce i ulotce dla pacjenta produktu leczniczego Vectibix® zaakcentowano informacje dotyczące przeciwwskazania do stosowania panitumumabu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości na ten lek w wywiadzie, konieczności zaprzestania stosowania produktu w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji oraz zmniejszenia prędkości wlewu w przypadku wystąpienia reakcji łagodnych i umiarkowanych. Ponadto należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia reakcji opóźnionych (po upływie 24 h od wlewu) [72].

Komunikat z 2011 r., dotyczył potencjalnego ryzyka ciężkich przypadków zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, mogących prowadzić do trwałego upośledzenia wzroku. Zgodnie z zalecaniami zawartymi w komunikacie, pacjenci z objawami sugerującymi zapalenie rogówki (zapalenie oka, wzmożone łzawienie, wrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból i zaczerwienienie oka), leczeni panitumumabem, powinni być niezwłocznie kierowani do okulisty, a w przypadku potwierdzenia rozpoznania należy czasowo odstawić lub przerwać leczenie panitumumabem [73].

W komunikacie z 2012 r. informowano o potencjalnym ryzyku wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi, zakończonego zgonem. Zalecono, by pacjenci, u których wystąpiły ciężkie reakcje skórne lub nasilające się podczas leczenia panitumumabem byli obserwowani pod kątem zapalenia i zakażenia (w tym tkanki łącznej, posocznicy i martwiczego zapalenia powięzi). W przypadku wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu powikłań, leczenie panitumumabem należy przerwać lub odstawić [74].

Podobnie jak w przypadku cetuksymabu, w kolejnym komunikacie z 2011 r. podano informację, że leczenie panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie u pacjentów z mCRC z mutacją genu *KRAS* lub jego nieznanym statusem jest przeciwwskazane, z uwagi na brak skuteczności leczenia w tej grupie pacjentów [75].

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem stosowania panitumumabu.

### TRIFLURYDYNA/TYPIRACYL

Na stronie URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem stosowania triflurydyny/typiracylu.

## 6.2. Raportowane działania niepożądane

Dane dotyczące liczby zgłoszonych dotychczas działań niepożądanych poszczególnych substancji terapeutycznych (ADR, *adverse drug reactions*) zebrane w bazach EMA (EudraVigilliance) i WHO (VigiAccess) przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 28, Tabela 29) [76, 77]. Wśród najczęstszych kategorii działań niepożądanych dla większości analizowanych substancji czynnych odnotowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wyj. aflibercept), zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania (wyj. irynotekan i I-folinian). Zaburzenia krwi i układu limfatycznego były często raportowane u pacjentów leczonych z wykorzystaniem 5-fluorouracylu, leukoworyny i irynotekanu, natomiast zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – w przypadku kapecytabiny, oksaliplatyny, cetuksymabu i irynotekanu. Jednymi z najczęstszych kategorii działań niepożądanych były również zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – dla niwolumabu, inne nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone – dla ipilimumabu, odchylenia wyników badań laboratoryjnych – dla I-folinianu, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – dla irynotekanu, zaburzenia układu nerwowego – dla bewacyzumabu oraz urazy, powikłania i zatrucia po zabiegach – dla afliberceptu (Tabela 29) [77].

Tabela 28.

Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych EMA – EudraVigilliance (stan na dzień 09.10.2021 r.) [76]

Liczba zgłoszonych działań niepożądanych dla:											
NIV	IPI	5-FU	CPE	LV <sup>a</sup>	IRI	OXA	BEV	AFL	CET	PAN	TRI/TYP
36 673	14 409	27 354	30 028	13 229	14 073	36 679	43 464	10 358	14 964	5 425	2 144

5-FU – 5-fluorouracyl; AFL – aflibercept; BEV – bewacyzumab; CET – cetuksymab; CPE – kapecytabina; IPI – ipilimumab; IRI – irynotekan; LV – leukoworyna; NIV – niwolumab; OXA – oksaliplatyna; PAN – panitumumab; TRI/TYP – triflurydyna/typiracyl

Tabela 29.  
Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 15.10.2021 r.) [77]

Kategoria	NIV (2012-)	IPI (2008-)	5-FU (1969-)	CPE (1999-)	LV <sup>a</sup>		IRI (1996-)	OXA (1997-)	BEV (2000-)	AFL (2008-)	CET (2003-)	PAN (2004-)	TRI/TYP (2013-)
					-R (1983-)	-L (1995-)							
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 533	974	21 926	8 647	4 585	642	10 906	17 920	8 483	487	2 622	792	1 497
Zaburzenia sercowe	2 534	967	3 932	2 984	1 226	140	1 034	3 273	3 550	785	1 610	216	125
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	41	14	197	156	53	6	57	118	131	20	38	32	4
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	326	136	478	302	83	16	109	361	389	199	122	28	17
Choroby endokrynologiczne	4 626	2 691	129	100	44	2	50	58	245	20	42	8	3
Choroby oczu	1 244	680	1 056	1 164	305	46	412	1 322	4 117	8 468	572	357	45
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 391	6 705	30 718	21 695	7 953	888	16 776	25 304	17 233	1 785	6 163	2 018	2 047
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	15 723	6 418	17 728	20 848	6 686	539	7 925	18 135	22 930	10 019	8 184	2 588	4 114
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	3 362	1 997	1 668	1 859	926	101	870	2 444	1 661	103	379	224	168
Zaburzenia układu immunologicznego	879	420	799	471	579	243	421	5 920	865	180	2 662	202	19
Zakażenia i zarażenia	5 209	2 182	5 524	4 676	2 743	323	2 770	3 335	8 103	2 677	3 627	1 526	481
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	7 585	2 987	3 134	3 748	1 523	84	1 480	2 384	8 258	3 511	4 041	710	776
Badania laboratoryjne	4 839	2 270	7 887	6 251	2 710	542	4 273	9 857	8 750	1 363	3 156	824	984
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	4 062	1 976	7 503	5 135	2 240	318	3 281	5 056	4 723	402	2 634	957	725
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 019	1 626	2 133	3 609	762	79	9 449	2 824	4 374	476	853	249	235
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	8 116	3 197	2 621	4 371	1 236	99	1 449	1 629	4 668	329	1 396	754	256
Zaburzenia układu nerwowego	5 045	2 396	9 435	8 212	3 207	436	4 199	16 012	10 297	2 004	2 877	785	488
Ciąża, połóg i okołoporodowe	38	20	228	39	46	2	13	35	51	12	6	1	1
Problemy z produktem	68	18	230	194	52	3	49	136	388	151	44	10	61
Zaburzenia psychiczne	1 297	571	1 492	1 602	506	34	573	1 379	2 144	436	609	221	153
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	2 480	1 077	2 253	1 753	1 087	99	1 129	1 777	4 435	516	751	236	201
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	205	81	373	402	124	7	88	174	656	48	97	49	29
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 588	2 272	5 480	4 427	2 515	511	3 390	12 192	9 305	869	4 596	951	370
Choroby skóry i tkanki podskórnej	6 175	2 878	10 292	14 460	3 083	527	5 060	19 314	5 051	485	10 425	4 735	316

Kategoria	NIV (2012-)	IPI (2008-)	5-FU (1969-)	CPE (1999-)	LV <sup>a</sup>		IRI (1996-)	OXA (1997-)	BEV (2000-)	AFL (2008-)	CET (2003-)	PAN (2004-)	TRI/TYP (2013-)
					-R (1983-)	-L (1995-)							
<b>Wpływ społeczny</b>	76	14	98	120	53	1	58	102	212	154	51	18	16
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	657	272	247	1 636	128	8	91	218	483	814	306	178	318
<b>Choroby naczyniowe</b>	1 717	777	4 093	2 852	2 108	284	2 095	8 351	9 447	988	2 617	399	182
<b>ADR ogółem</b>	<b>54 066</b>	<b>23 544</b>	<b>88 577</b>	<b>67 388</b>	<b>23 634</b>	<b>3 801</b>	<b>41 844</b>	<b>98 180</b>	<b>72 571</b>	<b>24 980</b>	<b>33 351</b>	<b>10 458</b>	<b>7 581</b>

5-FU – 5-fluorouracyl; ADR – działania niepożądane leku (ADR, *adverse drug reactions*); AFL – aflibercept; BEV – bewacyzumab; CET – cetuksymab; CPE – kapecytabina; IPI – ipilimumab; IRI – irynotekan; LV – leukoworyna; NIV – niwolumab; OXA – oksaliplatyna; PAN – panitumumab; TRI/TYP – triflurydyna/typiracyl

Kolorem szarym oznaczono łączną liczbę zgłoszonych działań niepożądanych leków oraz 3 najczęstsze kategorie działań niepożądanych dla danego leku.

a) W bazie WHO przedstawiono odrębne wyniki dla izomerów prawo- (R-) i lewoskrętnych folinianu (L-).



### 6.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Zestawienie najważniejszych ostrzeżeń i środków ostrożności w charakterystykach produktów leczniczych dla analizowanych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Niwolumab (Opdivo®) [78]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc.</li> <li>Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem pod kątem występowania działań niepożądanych.</li> <li>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku ich wystąpienia należy wstrzymać podawanie niwolumabu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy; po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.</li> <li>Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu): należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>Ryzyko ciężkiego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>Ryzyko endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzyce i cukrzycową kwasicę ketonową): należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.</li> <li>Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami.</li> <li>Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki: w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia.</li> <li>Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastenii rzekomoporaźnej, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rąbdomiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Ipilimumab (Yervoy®)</b> <b>[79]</b>	<p>pęcherza moczowego: należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu łitego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej: w przypadku jej wystąpienia przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem i wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu.</li> <li>• U pacjentów ze stanem sprawności <math>\geq 2</math>, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynnymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>• Pacjenci stosujący leczenie niwolumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku.</li> <li>• W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej ipilimumabu z niwolumabem: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc.</li> <li>• Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii skojarzonej ipilimumabu z niwolumabem pod kątem występowania działań niepożądanych.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku ich wystąpienia należy dokonać oceny związku z układem immunologicznym oraz rozważyć podanie wysokich dawek kortykosteroidów z/bez innymi lekami immunosupresyjnymi, a także wstrzymać podawanie ipilimumabu z niwolumabem, a po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem.</li> <li>• Ryzyko ciężkiego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia biegunki, bólu brzucha, obecności śluzu i krwi w stolcu, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko ciężkiego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc pochodzenia immunologicznego (w tym prowadzących do zgonu): należy monitorować pacjentów celem wykrycia zapalenia płuc, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminotransferaz i wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej, pochodzenia innego niż zakaźne oraz nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko zaburzeń skóry i tkanki: w tym ciężkich i prowadzących do zgonu przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka: w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń skórnych należy przerwać leczenie i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka celem oceny i leczenia.</li> <li>• Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wynikające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• Ryzyko endokrynopatii pochodzenia immunologicznego (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, zapalenie przysadki, cukrzycę i cukrzycową kwasotę ketonową): należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów endokrynopatii, hiperglikemii, zmian czynności tarczycy; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami oraz odpowiednią terapię hormonalną.</li> <li>• Ryzyko ciężkiej reakcji na wlew (w tym ciężkiej lub zagrażającej życiu): w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew, należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie; w przypadku łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej: w przypadku jej wystąpienia przerwać podawanie ipilimumabu z anti-PD1/PD-L1 i wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>5-fluorouracyl (5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord) [80–82]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: tj. zapalenia trzustki, zapalenia błony naczyniowej oka, demielinizacji, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, miastonii rzekomoporaźnej, zespołu miastenicznego, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zapalenia mózgu, zapalenia żołądka, sarkoidozy, zapalenia dwunastnicy, zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rabdmiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, surowiczego odwarstwienia siatkówki i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego: należy ocenić czy działanie jest związane z układem immunologicznym, w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie oraz wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami.</li> <li>• U pacjentów ze stanem sprawności <math>\geq 2</math>, przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynnymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>• Należy unikać stosowania ipilimumabu u pacjentów z ciężkimi chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie; decyzja o podjęciu leczenia powinna zostać poprzedzona oceną ryzyka do korzyści.</li> <li>• W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekarze i pielęgniarki powinni zachować szczególną ostrożność na etapie przygotowywania i podawania <b>5-fluorouracylu</b>: preparat należy przygotowywać w warunkach jałowych, stosując odzież ochronną i unikając kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi oraz wyłączając z przygotowania i podawania kobiety w ciąży.</li> <li>• Ryzyko działania kardiotoksycznego (zawału mięśnia sercowego, dławicy piersiowej, arytmii, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząsu kardiogennego, nagłej śmierci i zmiany w elektrokardiogramie): zaleca się ostrożność u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub bólem w klatce piersiowej w trakcie leczenia. Należy regularnie kontrolować czynność serca, a leczenie przerwać w przypadku objawów ciężkiej kardiotoksyczności.</li> <li>• Ryzyko encefalopatii (w tym hiperamonemicznej i leukoencefalopatii): w przypadku wystąpienia objawów, takich jak: zaburzenia psychiczne, splątanie, dezorientacja, śpiączka lub ataksja należy przerwać leczenie i oznaczyć stężenie amoniaku w surowicy oraz zachować ostrożność w stosowaniu u pacjentów z zaburzeniami wątroby i/lub nerek.</li> <li>• Ryzyko zwiększonej toksyczności u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD), w tym zagrażającej: przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta, w celu identyfikacji ewentualnego niedoboru DPD, u pacjentów z częściowym niedoborem DPD należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej, natomiast u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD nie należy stosować 5-fluorouracylu.</li> <li>• Ryzyko zgonu w przypadku jednoczesnego stosowania z brywudyną: zaleca się co najmniej 4 tyg. przerwy pomiędzy podawaniem preparatów. W przypadku podania brywudyny pacjentom leczonym 5-fluorouracylem zalecana jest natychmiastowa hospitalizacja z zastosowaniem wszelkich metod zapobiegających zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.</li> <li>• Należy regularnie kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z 5-fluorouracylem.</li> <li>• Ryzyko uszkodzenia ściany jelita: w przypadku jego wystąpienia zaleca się leczenie objawowe.</li> <li>• Przed i w trakcie leczenia 5-fluorouracylem zaleca się wykonywanie: codziennej kontroli występowania zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, morfologii z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi przed każdym kolejnym podaniem, oceny wskaźników retencji oraz wskaźników czynności wątroby.</li> <li>• Należy kontrolować wartości wskaźnika Quicka w trakcie jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i 5-fluorouracylu.</li> <li>• Ryzyko zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/przewodu pokarmowego, biegunki i krwawienia: należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia ww. objawów.</li> <li>• 5-fluorouracyl należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym, a leczenie początkowe przeprowadzać w szpitalu.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia leukopenii: zaleca się codzienną kontrolę poziomu białych krwinek i płytek krwi. W przypadku wystąpienia: spadku liczby płytek krwi <math>&lt;100\ 000/\text{mm}^3</math> lub leukocytów <math>&lt;3000\text{--}3500/\text{mm}^3</math>, objawów zapalenia lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub przewodu pokarmowego, ciężkiej biegunki, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoku należy przerwać leczenie. W przypadku spadku poziomu leukocytów <math>&lt;2000/\text{mm}^3</math>, szczególnie przy granulocytopenii, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie wszelkich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu.</li> <li>• Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania, z uwagi na wąski margines bezpieczeństwa dawkowania 5-fluorouracylu.</li> <li>• Należy zachować ostrożność podczas stosowania 5-fluorouracylu u pacjentów z: zaburzeniami czynności nerek, wątroby, żółtaczką, bólami w klatce piersiowej w czasie leczenia lub przed nim, chorobą serca w wywiadzie, a szczególnie po napromieniowaniu dużymi dawkami okolic miednicy, leczonych środkami alkilującymi oraz po usunięciu nadnerczy lub przysadki. Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku.</li> <li>• Ryzyko ciężkich zakażeń, w tym prowadzących do zgonu: należy unikać szczepień żywymi szczepionkami oraz kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionkę przeciw wirusowi polio.</li> <li>• Należy unikać długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło.</li> <li>• Zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu.</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem folinowym konieczność większej redukcji dawki w wypadku wystąpienia objawów toksyczności.</li> <li>• Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</li> </ul>
<b>Leukoworyna</b> <b>(Calciumfolina</b> <b>t-Ebewe,</b> <b>Calcium</b> <b>folinate</b> <b>Sandoz,</b> <b>Levofolic)</b> <b>[83–85]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukoworynę (folinian wapnia / I-folinian disodu) w zależności od produktu należy podawać tylko doustnie, dożylnie lub domięśniowo, nie należy natomiast podawać go dooponowo/dokanałowo.</li> <li>• Preparaty należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem pod ścisłym nadzorem lekarza z doświadczeniem stosowaniu chemioterapeutyków.</li> <li>• Ryzyko maskowania objawów niedokrwistości złośliwej i innych wynikających z niedoboru witaminy B12.</li> <li>• Preparatami zawierającymi leukoworynę (folinian wapnia)/ L-folinian disodu nie należy leczyć makrocytemii spowodowanej cytostatykami będącymi inhibitorami syntezy DNA (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina).</li> <li>• Ryzyko występowania częstszych napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, fenobarbitalem, prymidonem i sukcyinoimidem w wyniku zmniejszenia stężenia leków w osoczu: zalecana kontrola kliniczna, kontrola stężenia leków przeciwpadaczkowych i dostosowanie ich dawkowania.</li> <li>• Ryzyko nasilenia toksyczności 5-fluorouracylu w terapii skojarzonej z leukoworyną, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym: w przypadku wystąpienia objawów toksycznych należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu bardziej niż podczas monoterapii.</li> <li>• Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia 5-fluorouracylem w skojarzeniu z leukoworyną u pacjentów z objawami toksycznego działania na przewód pokarmowy, aż do całkowitego ustąpienia objawów.</li> <li>• Ryzyko zgonu u pacjentów z biegunką w trakcie terapii: zaleca się ściśle monitorowanie stanu zdrowia pacjentów o zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów.</li> <li>• U pacjentów w podeszłym wieku, poddanych wstępnej radioterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.</li> <li>• Leukoworyny nie należy mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji.</li> <li>• W trakcie leczenia 5-fluorouracylem z leukoworyną należy kontrolować stężenie wapnia, a ewentualne niedobory wapnia należy uzupełnić.</li> <li>• Kobiety w trakcie leczenia leukoworyną nie powinny zachodzić w ciążę, zalecane stosowanie skutecznej antykoncepcji.</li> </ul>
<b>Oksaliplatyna</b> <b>(Oxaliplatinum</b> <b>Accord,</b> <b>Oxaliplatin</b> <b>Kabi)</b> <b>[86, 87]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksaliplatynę należy podawać wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych pod nadzorem doświadczonego onkologa.</li> <li>• Należy uważnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami nerek, a dawkę oksaliplatyny dostosować w zależności od objawów toksyczności.</li> <li>• Ryzyko reakcji krzyżowych związanych ze stosowaniem związków platyny: należy ściśle obserwować pacjentów z objawami nadwrażliwości na związki platyny; w przypadku wystąpienia objawów anafilaksji, infuzję należy przerwać i rozpocząć leczenie objawowe; ponowne podanie leku u takich pacjentów jest przeciwwskazane.</li> <li>• Ryzyko wynacznienia: w przypadku wynacznienia należy przerwać infuzję i rozpocząć miejscowe leczenie objawowe.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia objawów neurologicznych: należy obserwować pacjentów pod kątem objawów neurotoksycznych, szczególnie podczas terapii łączonej z produktami o swoistej neurotoksyczności. Należy przeprowadzić badanie neurologiczne przed i okresowo po każdym podaniu leku; w przypadku ostrej dyzestezji gardła i krtani w trakcie lub po 2 h infuzji, należy wydłużyć kolejną infuzję do 6 h.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej: w przypadku objawów neurologicznych (parestezji, dyzestezji) należy dostosować dawkowanie do czasu trwania i nasilenia objawów wg zaleceń zamieszczonych w ChPL; pacjentów należy poinformować o ryzyku nieprzemijających objawów neuropatii czuciowej nawet po zakończeniu leczenia.</li> <li>• Ryzyko zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: zaleca się potwierdzenie rozpoznania w badaniach obrazowych mózgu, najlepiej MRI.</li> <li>• Ryzyko toksycznego działania leku na układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie): należy stosować leki przeciwwymiotne zapobiegawczo i/lub terapeutycznie; w przypadku ciężkiej biegunki i/lub wymiotów istnieje ryzyko odwodnienia, porażennej niedrożności jelit, niedrożności jelit, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej i niewydolności nerek, szczególnie w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem.</li> <li>• Ryzyko niedokrwienia jelita, w tym również zakońzonego zgonem: w przypadku wystąpienia należy przerwać leczenie i wdrożyć postępowanie zawarte w ChPL.</li> <li>• Ryzyko toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy: w przypadku objawów toksyczności (neutrofile: <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> lub płytki krwi <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>) należy zawiesić następny cykl leczenia do czasu normalizacji parametrów; należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem przed rozpoczęciem leczenia i każdym kolejnym cyklem.</li> <li>• Ryzyko posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego, również zakończone: w razie wystąpienia leczenie oksaliplatyną należy przerwać.</li> <li>• Pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem należy poinformować o ryzyku wystąpienie biegunki, wymiotów, zapalenia błon śluzowych i jamy ustnej oraz neutropenii, celem świadomości pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku obecności ww. objawów.</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku zapalenia błony śluzowej jamy ustnej z neutropenią lub bez należy odłożyć kolejny cykl leczenia do momentu wyleczenia i osiągnięcia wartości neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>.</li> <li>• W przypadku terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem należy dostosowywać dawki leku do objawów toksyczności związanych z 5-fluorouracylem.</li> <li>• W przypadku biegunki 4. stopnia, neutropenii 3.-4. stopnia, gorączki neutropenicznej, epizodu temperatury <math>&gt;38,3^\circ\text{C}</math> lub utrzymującej się ponad 1 h temperatury <math>&gt;38^\circ\text{C}</math>, małopłytkowości stopnia 3.-4. należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu i oksaliplatyny wg zaleceń zawartych w ChPL.</li> <li>• Należy przerwać leczenie w przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc lub zwłóknienia płuc.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego: należy przerwać leczenie w przypadku gwałtownego zmniejszenia stężenia hemoglobiny z jednoczesną małopłytkowością, zwiększenia stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, również zakończonego zgonem: w razie wystąpienia terapię należy przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko wydłużenia odstępu QT i w konsekwencji zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym prowadzących do zgonu: zaleca się kontrolę odstępu QT przed i po podaniu leku. Należy zachować ostrożność u osób z historią i predyspozycjami do wydłużenia odstępu QT, stosujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub z zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemia, hipokalcemia, hipomagnezemia). W razie wystąpienia wydłużenia odstępu QT leczenie należy przerwać.</li> <li>• Ryzyko rhabdmiolizy, również zakończonej zgonem: w przypadku wystąpienia bólu mięśni, obrzęku wraz z osłabieniem, gorączką lub ciemnym zabarwieniem moczy, leczenie należy przerwać. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych związanych z wystąpieniem rhabdmiolizy.</li> <li>• Ryzyko owrzodzenia błony śluzowej żołądka i jelit oraz powikłań, takich jak krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji (z możliwym skutkiem śmiertelnym): w przypadku wystąpienia wrzodu żołądka należy przerwać podawanie oksaliplatyny i wdrożyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Ryzyko bardzo rzadkich przypadków rozwoju zaburzeń czynności naczyń wątrobowych.</li> <li>• Zaleca się skuteczne metody zapobiegania ciąży zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety w trakcie leczenia i do 6 mies. po jego zakończeniu.</li> <li>• Ryzyko nieodwracalnej niepłodności u mężczyzn.</li> <li>• Ryzyko krwawienia dootrzewnowego w przypadku podania dootrzewnowego leku.</li> </ul>
<b>Irynotekan (Campto®), Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi) [88–90]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irynotekan należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza, mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków i na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu cytostatyków.</li> <li>• Irynotekan powinien być stosowany wyłącznie, gdy przewidywane korzyści przewyższają ryzyko u pacjentów, u których występuje ryzyko powikłań (stan sprawności wg WHO = 2) i w rzadkich przypadkach, gdy można podejrzewać, że pacjenci nie będą przestrzegać zaleceń postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego).</li> <li>• Ryzyko wystąpienia późnej biegunki, również zagrażającej życiu: należy poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia biegunki po ponad 24 h od przyjęcia leku; w przypadku jej wystąpienia należy niezwłocznie poinformować lekarza i wdrożyć odpowiednie leczenie, szczegółowo opisane w ChPL, a także kontrolować pacjentów z grup podwyższonego ryzyka.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia neutropenii, małopłytkowości, leukopenii i niedokrwistości: irynotekanu nie należy podawać pacjentom z ciężką niewydolnością szpiku oraz zaleca się wykonywanie kontrolnej morfologii krwi z rozmazem co 7 dni; w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego zaleca się zmniejszenie dawki leku w kolejnym kursie terapii.</li> <li>• Ryzyko zaburzeń czynności wątroby: przed rozpoczęciem leczenia i każdym kolejnym cyklem irynotekaniem należy wykonywać badania czynnościowe wątroby.</li> <li>• Ryzyko nudności i wymiotów po podaniu leku: zalecane jest profilaktyczne podawanie środków przeciwwymiotnych co najmniej 30 minut przed każdym podaniem irynotekanu; u pacjentów z wymiotami i późną biegunką konieczna jest jak najszybsza hospitalizacja.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia hematologicznych działań toksycznych po podaniu irynotekanu w wysokich dawkach u pacjentów z zespołem Criglera-Najjara i zespołem Gillberta: pacjenci z ww. zaburzeniami powinni przyjmować standardową dawkę początkową irynotekanu, a także monitorować ich pod kątem toksyczności hematologicznej.</li> <li>• Ryzyko ostrego zespołu cholinergicznego: w przypadku wystąpienia objawów zespołu cholinergicznego należy podać podskórnie siarczan atropiny w dawce 0,25 mg oraz zachować ostrożność w stosowaniu irynotekanu u pacjentów chorych na astmę – w przypadku wystąpienia ostrego i ciężkiego zespołu cholinergicznego, przy kolejnych podaniach zalecane jest profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny w tej grupie pacjentów.</li> <li>• Ryzyko śródmiąższowego zapalenia płuc: pacjentów z obecnością czynników ryzyka śródmiąższowego zapalenia płuc należy uważnie obserwować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy dopuszczać do wynacznienia leku, a w przypadku jego wystąpienia zalecane jest przepłukanie miejsca wynacznienia i przyłożenie lodu.</li> <li>• Ryzyko reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji anafilaktycznych i/lub rzekomoanafilaktycznych.</li> <li>• Ryzyko występowania zawrotów głowy, będących objawem hipotonii ortostatycznej u odwodnionych pacjentów.</li> <li>• Należy zachować ostrożność w stosowaniu irynotekanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</li> <li>• W przypadku chorób zapalnych i/lub niedrożności jelit nie należy podawać irynotekanu aż do czasu ustąpienia niedrożności.</li> <li>• Ryzyko zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek.</li> <li>• Ryzyko mielosupresji u pacjentów uprzednio otrzymujących radioterapię miednicy i/lub jamy brzusznej: należy zachować ostrożność w leczeniu irynotekaniem u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii dużymi dawkami lub dużych powierzchni ciała; w ww. grupie konieczne może być zmniejszenie dawki leku.</li> <li>• Ryzyko zaburzeń serca, w szczególności u chorych ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca, czynnikami ryzyka chorób serca lub u których wcześniej stosowano chemioterapię cytotoksyczną.</li> <li>• Ryzyko rzadkich incydentów zakrzepowo-zatorowych (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył i tętnic) u pacjentów z grupy ryzyka ww. zdarzeń.</li> <li>• Ryzyko niewydolności nerek, niedociśnienia i niewydolności krążeniowej u pacjentów z epizodami odwodnienia związanymi z biegunką i/lub wymiotami albo posocznicą.</li> <li>• Ryzyko immunosupresji i/lub zwiększonej podatności na zakażenia: należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących irynotekany; odpowiedź na szczepionki martwe i atenuowane może być osłabiona.</li> <li>• W trakcie leczenia irynotekaniem oraz 3 mies. po jego zakończeniu należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.</li> <li>• Należy unikać podawania irynotekanu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) oraz silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec), gdyż leki te mogą zmieniać metabolizm irynotekanu.</li> </ul>
<b>Bewacyzumab</b> <b>(Avastin®,</b> <b>Allymsys®,</b> <b>Mvasi®,</b> <b>Zirabev®)</b> <b>[91–94]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego: należy zachować ostrożność podczas podawania bewacyzumabu i chorych z rozsiałym rakiem okrężnicy lub odbytnicy oraz zakończyć terapię w przypadku perforacji żołądkowo-jelitowej.</li> <li>• Ryzyko rozwoju innych przetok niż żołądkowo-jelitowe: należy całkowicie zaprzestać leczenia bewacyzumabem w przypadku rozwinięcia przetoki tchawiczoprzełykowej lub jakiegokolwiek przetoki 4. stopnia.</li> <li>• Ryzyko kompl. kacji w gojeniu ran, w tym zakończonych zgonem: terapii bewacyzumabem nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia ran po zabiegu; podawanie leku powinno być wstrzymane do całkowitego wygojenia ran i przed operacjami planowanymi.</li> <li>• Ryzyko martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończonych zgonem: w przypadku wystąpienia należy przerwać leczenie bewacyzumabem i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ryzyko nadciśnienia: przed rozpoczęciem leczenia należy odpowiednio kontrolować istniejące nadciśnienie tętnicze; w przypadku braku kontroli nadciśnienia standardowymi metodami jego leczenia, wystąpienia przelomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej, należy zaprzestać dalszego leczenia bewacyzumabem.</li> <li>• Ryzyko zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii: w przypadku wystąpienia objawów sugerujących ww. powikłanie, należy potwierdzić rozpoznanie obrazowaniem mózgu, wdrożyć leczenie objawowe i odstawić bewacyzumab.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia białkomoczu: zalecana jest kontrola białkomoczu z użyciem testów paskowych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia; lek należy odstawić u pacjentów z białkomoczem stopnia 4. (zespołem nerczycowym).</li> <li>• Ryzyko zakrzepicy zatorowej tętnic, w tym incydentów mózgowo-naczyniowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i zawału mięśnia sercowego: należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat, a w przypadku stwierdzenia zakrzepicy zatorowej tętnic zaprzestać leczenia bewacyzumabem.</li> <li>• Ryzyko zakrzepicy zatorowej żył, w tym zatorowości płucnej: w przypadku wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych przerwać leczenie bewacyzumabem.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia krwotoków, w szczególności krwotoków zależnych od guza: należy zaprzestać leczenia bewacyzumabem u pacjentów z krwawieniem stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii. Pacjenci powinni być kontrolowani pod kątem krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną i nabytą koagulopatią.</li> <li>• Ryzyko krwotoków płucnych i krwiopłucia, w tym również ciężkich i zakończonych zgonem: pacjenci z ww. objawami nie powinni przyjmować bewacyzumabu.</li> <li>• Ryzyko rozwoju tętniaków i rozwarstwienia tętnicy: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka.</li> <li>• Ryzyko zastoinowej niewydolności serca: należy zachować ostrożność podczas leczenia bewacyzumabem u pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, jak np. chorobowa wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.</li> <li>• Ryzyko ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej i infekcji.</li> </ul>



Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Aflibercept (Zaltrap®) [95]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko reakcji nadwrażliwości i reakcji podczas wlewu: zaleca się uważną obserwację chorych podczas wlewu, a w przypadku wystąpienia ww. reakcji przerwać podanie i wdrożyć odpowiednie leczenie; systematyczna premedykacja nie jest zalecana.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, zwłaszcza w przypadku pacjentów w przeszłości lub równocześnie leczonych bisfosfonianami: należy zachować ostrożność w przypadku sekwencyjnego lub równoczesnego podawania bewacyzumabu i bisfosfonianów oraz rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w jego trakcie.</li> <li>• Produkty lecznicze Avastin®, Alymsys®, Mvasi®, Zirabev® nie należy podawać do ciała szklistego gałki ocznej: w przypadku podania do ciała szklistego istnieje ryzyko zakaźnego zapalenia struktur wewnętrznych oka, zapalenia wewnątrzgałkowego, takiego jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia ciała szklistego, odwarstwienia siatkówki, przedarcia warstwy barwnikowej siatkówki, wzrostu ciśnienia śródgałkowego, krwawienia wewnątrzgałkowego, takiego jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienia spojówkowego, w tym prowadzących do utraty wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą oraz ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczącego gałki ocznej i epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej.</li> <li>• Ryzyko niewydolności jajników i utraty płodności u kobiet: przed rozpoczęciem leczenia należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.</li> <li>• W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny być wyraźnie odnotowane.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko krwotoków, w tym ciężkich i prowadzących do zgonu oraz małopłytkowości: należy monitorować pacjentów celem wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia oraz nie stosować afliberceptu u pacjentów z ciężkimi krwawieniami; zalecane jest monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek przed rozpoczęciem leczenia i każdego z cykli w miarę potrzeby klinicznej; podawanie produktu należy opóźnić do momentu, gdy liczba płytek będzie <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>• Ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, w tym prowadzących do zgonu: należy monitorować pacjentów pod kątem perforacji przewodu pokarmowego oraz zaprzestać leczenia afliberceptem u pacjentów z wykrytą perforacją.</li> <li>• Ryzyko rozwoju przetoki: należy zaprzestać podawania afliberceptu w przypadku rozwoju przetoki.</li> <li>• Ryzyko nadciśnienia tętniczego stopnia 3.–4.: leczenie afliberceptem należy rozpoczynać jedynie, gdy w sytuacji zapewnienia dobrej kontroli nadciśnienia tętniczego; zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi u pacjentów leczonych afliberceptem; w przypadku braku kontroli nadciśnienia standardowymi metodami jego leczenia, wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej, należy zaprzestać dalszego leczenia afliberceptem.</li> <li>• Należy zachować ostrożność podczas leczenia afliberceptem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia w wywiadzie; u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia NYHA III lub IV nie należy stosować afliberceptu.</li> <li>• Ryzyko rozwoju tętniaków i rozwarstwienia tętnicy: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ww. powikłań, zwłaszcza z czynnikami ryzyka jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.</li> <li>• Ryzyko niewydolności serca i zmniejszenia frakcji wyrzutowej: podczas leczenia afliberceptem należy rozważyć przeprowadzenie wyjściowej i okresowej oceny czynności lewej komory serca; leczenie afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym przemijających napadów niedokrwienych, udaru mózgu, duszniczy bolesnej, zakrzepów wewnątrzsercowych, zawału mięśnia sercowego, zatorów tętnicznych oraz niedokrwienego zapalenia jelita grubego: leczenie należy zaprzestać u pacjentów, u których doszło do tętnicznego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: leczenie afliberceptem należy przerwać u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowymi stopnia 4., u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich stopnia 3. należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe, a w przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia – leczenie przerwać.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia białkomoczu, zespołu nerczycowego oraz m kroangiopatii zakrzepowej: należy monitorować obecność i nasilenie białkomoczu; w przypadku wystąpienia białkomoczu <math>\geq 2</math> g/24 h leczenie afliberceptem należy przerwać i wznowić je dopiero po zmniejszeniu poniżej ww. progu; w przypadku nawrotu białkomoczu dodatkowo należy zmniejszyć dawkę afliberceptu do 2 mg/kg m.c.; leczenie należy przerwać u pacjentów z zespołem nerczycowym lub mikroangiopatią zakrzepową.</li> <li>• Ryzyko neutropenii i powikłań neutropenicznych (gorączka neutropeniczna, zakażenia neutropeniczne): zalecane jest monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem różnicowania krwinek przed rozpoczęciem leczenia i każdym z cykli; leczenie należy opóźnić do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>; u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań, po pierwszym wystąpieniu neutropenii stopnia 3. lub wyższego, należy rozważyć podanie G-CSF i profilaktyki wtórnej.</li> <li>• Ryzyko biegunki i odwodnienia: w przypadku wystąpienia należy zmodyfikować dawkę leków, wdrożyć leczenie przeciwbiegunkowe i nawadnianie.</li> <li>• Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości: w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy przerwać podawanie afliberceptu i wdrożyć odpowiednie leczenie, w przypadku reakcji łagodnych i umiarkowanych należy rozważyć leczenie kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi.</li> </ul>

Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko zaburzeń w gojeniu ran: leczenie afliberceptem należy wstrzymać na co najmniej 4 tyg. przed zabiegami chirurgicznymi do całkowitego wygojenia oraz u pacjentów z zaburzeniami gojenia ran, wymagającymi interwencji lekarskiej.</li> <li>Ryzyko martwicy kości szczęki: należy zachować ostrożność w przypadku sekwencyjnego lub równoczesnego podawania afliberceptu i bisfosfonianów oraz rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz unkać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w jego trakcie.</li> <li>Ryzyko zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii: w przypadku wystąpienia objawów sugerujących ww. powikłanie, należy potwierdzić rozpoznanie obrazowaniem mózgu, wdrożyć leczenie objawowe i odstawić aflibercept.</li> <li>Ryzyko biegunek, zawrotów głowy, osłabienia, utraty masy ciała i odwodnienia u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat: zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem ww. objawów.</li> <li>Ryzyko pogorszenia srani klinicznego u pacjentów ze stanem sprawności ogólnej ECOG <math>\geq 2</math> lub obciążonych chorobami współistniejącymi: należy monitorować pacjentów celem wykrycia pogorszenia stanu klinicznego.</li> <li>Afliberceptu (Zaltrap®) nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego.</li> <li>W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny być wyraźnie odnotowane.</li> </ul>
<b>Cetuksymab (Erbix®)</b> [96]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko reakcji związanych z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcji anafilaktycznych zakończonych zgonem: w przypadku ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest stałe zaprzestanie leczenia; należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia późnych reakcji i konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.</li> <li>Ryzyko śródmiąższowej choroby płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem: w przypadku jej rozpoznania należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie.</li> <li>Ryzyko ciężkich reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku terapii skojarzonej z chemioterapią, w tym wtórnych infekcji, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry, martwiczego zapalenia powięzi i posocznicy również zakończonych zgonem: w przypadku wystąpienia reakcji skórnych może być konieczne czasowe przerwanie lub zakończenie leczenia cetuksymabem; należy rozważyć profilaktykę z wykorzystaniem doustnych tetracyklin (6–8 tyg.) oraz miejscowy krem z 1% hydrokortyzonem ze środkiem nawilżającym.</li> <li>Ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych: przed i w trakcie leczenia cetuksymabem zaleca się oznaczyć stężenie elektrolitów w surowicy, a w razie konieczności zalecane jest uzupełnianie elektrolitów.</li> <li>Ryzyko neutropenii i powiązanych powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc lub posocznica: zaleca się dokładną obserwację pacjentów, w szczególności tych, u których występują zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej lub biegunka.</li> <li>Ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, w tym ciężkich i śmiertelnych: podczas przepisywania cetuksymabu należy uwzględnić choroby sercowo-naczyniowe, stan sprawności pacjentów oraz podawanie związków kardiotoksycznych, jak fluoropirymidyny.</li> <li>Ryzyko zapalenia rogówki: w przypadku wystąpienia objawów sugerujących zapalenie rogówki należy niezwłocznie udać się do okulisty, a w przypadku potwierdzenia diagnozy przerwać lub zaprzestać stosowanie cetuksymabu.</li> <li>Nie należy stosować cetuksymabu u pacjentów z rakiem jelita grubego, u których stwierdzono mutację genów <i>RAS</i> lub status tych genów jest nieznanym.</li> </ul>
<b>Panitumumab (Vectibix®)</b> [97]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko reakcji skórnych i toksyczności tkanek miękkich: w przypadku wystąpienia reakcji skórnej <math>\geq 3</math>. stopnia lub niemożliwych do tolerowania zalecana jest modyfikacja dawkowania oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia, zgodnie z ChPL.</li> <li>Ryzyko wystąpienia powikłań płucnych: w przypadku wystąpienia objawów płucnych leczenie należy przerwać, a objawy zdiagnozować; w przypadku rozpoznania choroby śródmiąższowej płuc, panitumumab należy odstawić, a pacjenta poddać odpowiedniemu leczeniu; u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc w wywiadzie, należy ocenić korzyści z leczenia i ryzyko związane z wystąpieniem powikłań płucnych.</li> <li>Ryzyko zaburzeń gospodarki elektrolitowej zaleca się monitorowanie i uzupełnianie niedoborów elektrolitów.</li> <li>Ryzyko reakcji związanych z infuzją, w tym zakończonych zgonem: w przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją (skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, konieczność leczenia pozajelitowego lub anafilaksja) należy zaprzestać leczenia panitumumabem; w przypadku łagodnych i umiarkowanych reakcji należy zmniejszyć szybkość infuzji; należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia opóźnionych reakcji i konieczności kontaktu z lekarzem.</li> <li>Ryzyko ostrej niewydolności nerek: w razie wystąpienia ciężkiej biegunki i odwodnienia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</li> <li>Należy unikać podawania panitumumabu z 5-fluorouracylem w bolusie i leukoworyną, ze względu na ryzyko występowania ciężkich biegunek.</li> <li>Nie należy podawać panitumumabu w skojarzeniu ze schematami terapeutycznymi zawierającymi bewacyzumab, ze względu na zwiększone ryzyko progresji i zgonu.</li> <li>Leczenie pacjentów z mCRC z mutacją genów <i>RAS</i> lub ich nieznanym statusem jest przeciwwskazane.</li> </ul>



Lek	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Triflurydyna/ typiracyl (Lonsur®) [98]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko wystąpienia ciężkich przypadków zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki: w przypadku wystąpienia ww. pow. kłań leczenie panitumumabem powinno zostać przerwane lub zaprzestane.</li> <li>• U pacjentów ze stanem sprawności ECOG <math>\geq 2</math> zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka z leczenia panitumumabem.</li> <li>• W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny być wyraźnie odnotowane.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko mielosupresja, w tym niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości: przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wykonywać pełną morfologię krwi; nie wolno rozpoczynać terapii, jeżeli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> oraz jeżeli liczba płytek krwi wynosi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> lub jeżeli u pacjenta występują niewyleczone, niehematologiczne, istotne klinicznie objawy toksyczności stopnia 3. lub 4. powstałe podczas wcześniejszych terapii.</li> <li>• Ryzyko ciężkich zakażeń: należy dokładnie monitorować pacjenta, a w razie konieczności zastosować leki przeciwdrobnoustrojowe oraz G-CSF.</li> <li>• Ryzyko toksycznego działania na układ pokarmowy, w tym nudności, wymiotów i biegunek: należy monitorować pacjentów pod kątem ww. objawów oraz jeżeli to konieczne zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie jak uzupełnienie płynów i elektrolitów czy modyfikacja dawki triflurydyny/typiracylu.</li> <li>• Nie zaleca się podawania triflurydyny/typiracylu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek; podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, również pod kątem toksyczności hematologicznej.</li> <li>• Nie zaleca się podawania triflurydyny/typiracylu u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, z uwagi na większe ryzyko hiperbilirubinemii stopnia 3. lub 4.</li> <li>• Ryzyko białkomoczu: zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia triflurydyną/typiracylem.</li> </ul>

G-CSF – czynnik stymulujący rozrost kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*)

## 7. Ocena korzyści klinicznej

**Narzędzie:** Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 [99]

**Metoda oceny:** Formularz nr 3a – dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (*orphan disease*) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza 3a to 4/4 punkty.

**Wyniki:** W badaniu CheckMate 142 uzyskano **wynik 4/4 punkty w skali ESMO-MCBS, co świadczy o wysokiej korzyści klinicznej niwolumabu z ipilimumabem** i stanowi argument wspierający szybkość refundację wnioskowanej terapii w populacji docelowej.

Tabela 31.  
Ocena korzyści klinicznej dla terapii NIV+IPI na podstawie badania CheckMate 142

Kryterium	Spełnienie kryterium	
	TAK/NIE	Uzasadnienie
<b>GRADE 3</b>		
PFS ≥6 mies.	-	Nie dotyczy
ORR (PR+CR) ≥60%	<b>TAK</b>	Dla najnowszej daty odcięcia (analiza IV / cut-off X 2020, mOB = 51,1 mies.) ORR w ocenie badacza: <b>65%</b> ORR w ocenie niezależnej komisji: <b>61%</b>
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.	-	Nie dotyczy
<b>GRADE 2</b>		
PFS ≥3 i <6 mies.	-	
ORR (PR+CR) ≥40% i <60%	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.	-	
<b>GRADE 1</b>		
PFS 2 – <3 mies.	-	
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) >10% i <20% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies.	-	
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>3</b>

Kryterium	Spełnienie kryterium	
	TAK/NIE	Uzasadnienie
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4</b>		
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	<b>TAK</b>	Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D VAS
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	<b>TAK</b>	Odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia mierzonej ww. kwestionariuszami (Rozdz. 5.1.6)
Czy występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie <sup>a</sup> ?	<b>NIE</b>	AE stopnia 3–4 wpływające na samopoczucie występowały u $< 10\%$ pacjentów (Rozdz. 5.1.4).
<b>Dodatkowe punkty<sup>b</sup></b>		<b>+1</b>
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>4</b>

a) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

b) Dodatkowe punkty: należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało  $\geq 30\%$  toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie; należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia oraz należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności.

## 8. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 9 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej [REDACTED]

Charakterystykę odnalezionych opracowań wraz najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.5). [REDACTED]

Tabela 32.  
Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Akronim [ref.]	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Toh 2016 [31]	Przeegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny dostępności dowodów naukowych i skuteczności terapii anty-PD-1/PD-L1 w leczeniu CRC.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z CRC leczeni anty-PD-1/PD-L1</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):</b> MEDLINE, EMBASE, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (IX 2015 r.)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>anty-PD-1/PD-L1, w tym uwzględniono terapię skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 8 (bd)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> W ramach przeglądu przedstawiono wyniki badania CheckMate 142 dla wczesnych dat odcięcia, zgodnie z którymi w populacji mCRC z dMMR/MSI-H częścią odpowiedzi na leczenie uzyskało 9/27 (33%) pacjentów. W momencie publikacji przeglądu dostępność danych na skuteczność terapii anty-PD-1/PD-L1 była ograniczona, aczkolwiek autorzy przeglądu zauważyli potencjalne korzyści z zastosowania ww. terapii u pacjentów z mCRC z MSI-H.</p>	Krytycznie niska
Gu 2019 [32]	Przeegląd systematyczny z meta-analizą przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego w guzach litych.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z guzami litymi leczeni inhibitorami punktu kontrolnego w skojarzeniu.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania opublikowane w jęz. angielskim i postaci pełnotekstowej</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):</b> PubMed, EBSCO, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (IX 2018 r.)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niwolumab+ipilimumab</li> <li>pembrolizumab+ipilimumab</li> <li>durwalumab+tremelimumab</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 17 (2 626)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> W ramach przeglądu nie sformułowano wniosków odnoszących się do populacji pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem z ipilimumabem. Autorzy przeglądu wnioskowali natomiast, że terapia skojarzona anty-PD-1/PD-L1 z anty-CTLA-4 cechuje się stosunkowo wysoką częstością występowania AE związanych z leczeniem, w tym stopnia co najmniej 3., jednak zgony związane z leczeniem odnotowywane są rzadko. Dodatkowo autorzy przeglądu stwierdzili, iż schemat NIV 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg jest preferowany, ze względu na lepszą tolerancję schematu i rzadsze występowanie AE.</p>	Krytycznie niska

Akronim [ref.]	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Wrobel 2019 [33]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny obecnego statusu immunoterapii w leczeniu mCRC.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC poddani immunoterapii</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania opublikowane w jęz. angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, ASCO, ESMO, SITC, ClinicalTrials.gov (VIII 2018 r.)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory punktów kontrolnych (ipilimumab, tremelimumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, awelumab, durwalumab)</li> <li>• inne: szczepionki przeciwnowotworowe, CAR-T, wirusy onkolityczne, inhibitory IDO1, agoniści anty-OX40, przeciwciała dwufazowe anty-CEA</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> bd (bd)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Immunoterapia potencjalnie może stać się nowym standardem opieki nad pacjentami z mCRC. Obecnie terapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych oferuje możliwość selektywnego podejścia do wzmacniania odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko komórkom nowotworowym. Terapia ta stanowi dobrą alternatywę dla pacjentów z mCRC z dMMR opornych na chemioterapię, pozwalając uzyskać wysokie i długotrwałe odsetki odpowiedzi na leczenie, przy rzadkich AE.</p>	Krytycznie niska
Petrelli 2020 [34]	Przegląd systematyczny z meta-analizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności różnych schematów terapeutycznych w późnych liniach nawrotowego mCRC.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC poddani leczeniu co najmniej III linii</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Prospektywne badania kliniczne fazy II i III opublikowane w jęz. angielskim i w postaci pełnotekstowej z lat 2008–2019</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (V 2019)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia i/lub leki biologiczne, w tym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 67 (7 556)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że u pacjentów z mCRC poddanych leczeniu co najmniej III linii, ORR wynosi 15,4% [95% CI: 13, 18], a mediany PFS i OS odpowiednio 3,2 mies. [95% CI: 2,9; 3,3] i 8,8 mies. [95% CI: 8,3; 9,2]. Należy jednak zauważyć, iż autorzy przeglądu kumulowali wyniki niezależnie od rodzaju stosowanej terapii. Analiza pojedynczych badań wskazuje, że odnotowywane mediany PFS mieściły się w zakresie 1,2–5,8 mies., za wyjątkiem niwolumabu i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w badaniu CheckMate 142, gdzie mediany te nie zostały osiągnięte. Analogicznie mediany OS w poszczególnych badaniach wynosiły 5,6–13,8 mies., podczas gdy w badaniu CheckMate 142 mediana ta nie została osiągnięta. Autorzy przeglądu wnioskowali o przewadze terapii skojarzonej nad monoterapią i wskazywali, że o ile to możliwe, rodzaj terapii powinien być spersonalizowany z uwzględnieniem czynników takich jak stan pacjenta, preferencje lekarza oraz profil molekularny nowotworu.</p>	Krytycznie niska

Akronim [ref.]	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Tang 2021 [35]	Przegląd systematyczny z kumulacją ilościową (analiza zbiorcza), mający na celu zbadanie czasu do wystąpienia i ustąpienia immunologicznych AE podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z różnymi rodzajami nowotworów, otrzymujący leczenie z wykorzystaniem inh bitorów punktów kontrolnych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania fazy II i III raportujące mediany czasu do wystąpienia i ustąpienia immunologicznych AE, zakończone i opublikowane w postaci pełnotekstowej w języku angielskim w latach 2007–2019</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (bd)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<p>• inhibitory punktów kontrolnych (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, awelumab) ± inne leczenie</p>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 23 (8 436)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> W ramach przeglądu nie sformułowano wniosków odnoszących się do populacji pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem z ipilimumabem. Autorzy przeglądu wskazywali natomiast, że AE immunologiczne stanowią nowe wyzwanie w praktyce klinicznej, a identyfikacja wzorców występowania i ustępowania niniejszych zdarzeń, w oparciu o przeprowadzony przegląd, może być przydatnym narzędziem w szybkim wykrywaniu immunologicznych AE u podejmowaniu właściwych decyzji terapeutycznych.</p>	Krytycznie niska
Therkildsen 2021 [36]	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu oceny odpowiedzi na leczenie na inhibitory punktów kontrolnych w nowotworach związanych z zespołem Lyncha.	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z nowotworami związanymi z zespołem Lyncha leczeni inhibitorami punktów kontrolnych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Bez ograniczeń (bez abstraktów konferencyjnych z bazy EMBASE)</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (XI 2020)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<p>• inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab, ipilimumab, niwolumab)</p>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 31<sup>a</sup> (bd)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Odsetek odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych u pacjentów z CRC związanym z zespołem Lyncha wynosił w badaniach 46–71% oraz 14–100% w przypadku innych nowotworów niż CRC. Autorzy wnioskowali, że pacjenci z zespołem Lyncha mogą odnieść korzyści z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych oraz, że do tej pory nie zidentyfikowano różnic w częstości odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami z zespołem Lyncha a pacjentami ze sporadycznymi nowotworami z niestabilnością chromosomalną.</p>	Krytycznie niska

Akronim [ref.]	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Wilson 2021 [37]	Przeгляд systematyczny przeprowadzony w celu oceny odpowiedzi na leczenie na inhibitory punktów kontrolnych u pacjentów z nowotworami dolnego odcinka układu pokarmowego.	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z nowotworami dolnego odcinka układu pokarmowego (okrężnicy, odbytnicy lub odbytu) leczeni inwazyjnie bitorami punktów kontrolnych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania kliniczne fazy I, II i III, uwzględniające co najmniej 10 pacjentów, opublikowane w postaci pełnotekstowej w języku angielskim w latach 2009–2021</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (III 2021)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, tremelimumab)</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 10 (833)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych doprowadziły do zatwierdzenia stosowania immunoterapii w wybranych podgrupach pacjentów. Publikacja dalszych wyników badań jest niezbędna w celu potwierdzenia korzyści przez pacjentów w immunoterapii pierwszego rzutu lub w leczeniu skojarzonym i indywidualizowanego leczenia.</p>	Krytycznie niska
Pyo 2021 [38]	Przeгляд systematyczny z meta-analizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego CRC	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z CRC leczeni inhibitorami punktów kontrolnych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania randomizowane i nierandomizowane, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> Ovid-MEDLINE, EMBASE, referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych (XI 2020)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, AMP-224) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 30 (1 870)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Przeprowadzone badanie sugeruje, że obecność niestabilności mikrosatelitarnej oraz schemat leczenia, a nie linia leczenia, są głównymi czynnikami wpływającymi na odpowiedź na leczenie u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym CRC leczonym schematem opartym o inhibitory punktu kontrolnego.</p>	Krytycznie niska



Akronim [ref.]	Cel	Metodyka przeglądu	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Shek 2021 [39]	Przeгляд systematyczny z meta-analizą przeprowadzony w celu podsumowania wiedzy nt. skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu mCRC w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i wydłużania przeżycia	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z mCRC leczeni inhibitorami punktów kontrolnych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania randomizowane i nierandomizowane, opublikowane w języku angielskim</p> <p><b>Przeszukiwane źródła danych:</b> MEDLINE, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (IX 2004 – IV 2021), ClinicalTrials.gov (V 2021)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, tremelimumab) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami</li> </ul>	<p><b>Liczba uwzględnionych badań (liczba pacjentów):</b> 13 (1 209)</p> <p><b>Wyniki przeglądu:</b> Wyniki przeglądu wskazują na istotny potencjał inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H. W przypadku pacjentów MSS leczenie to wydaje się być nieskuteczne, za wyjątkiem niwolumabu w skojarzeniu z regorafenibem, przy czym wyniki te pochodzą z małej, nierandomizowanej próby klinicznej.</p>	Krytycznie niska
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) Liczba artykułów włączonych do przeglądu.

## 9. Wnioski

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo®, Yervoy®) stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym rakiem jelita grubego z obecnością zaburzeń mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*).

W głównym badaniu II fazy CheckMate 142 wykazano, że w wyniku zastosowania terapii niwolumabem z ipilimumabem ponad 80% chorych uzyskuje kontrolę choroby, a ponad 60% odpowiada na leczenie. Uzyskane odpowiedzi na leczenie mają charakter szybki i długotrwały, co świadczy o wysokim potencjale przeciwnowotworowym terapii – mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta nawet w najdłuższym, ponad 4-letnim okresie obserwacji (Tabela 33).

Wysoki potencjał przeciwnowotworowy terapii przekłada się na znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 nie została osiągnięta w ocenie badaczy, natomiast w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies. Mediany przeżycia całkowitego nie osiągnięto, a estymowane odsetki 4-letniego przeżycia były bardzo wysokie i wynosiły 71%. Powyższe wyniki wskazują, że u pewnego odsetka pacjentów, wnioskowana terapia może mieć charakter terapii prowadzącej do wyleczenia, pomimo zaawansowanego stadium nowotworu (Tabela 33).

Schemat obejmujący niwolumab i ipilimumab jest terapią immunologiczną cechującą się typowym dla tego rodzaju leczenia profilem bezpieczeństwa. U prawie wszystkich pacjentów obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, przy czym najczęściej występujące zdarzenia miały niespecyficzny charakter (np. gorączka, kaszel, biegunka i zmęczenie). U większości chorych zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały ponadto łagodny charakter, bowiem poszczególne rodzaje zdarzeń 3–4. stopnia odnotowywano u pojedynczych pacjentów.

Bardzo wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa niwolumabu i ipilimumabu znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wiązało się z poprawą jakości życia chorych względem wartości wyjściowych mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D VAS. W obydwu przypadkach poprawa utrzymywała się w czasie, będąc istotną statystycznie jak też i klinicznie.

W przeprowadzonej ocenie z użyciem algorytmu do określenia korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* [99] badanie CheckMate 142 uzyskało maksymalną liczbę 4 punktów, co świadczy o bardzo wysokiej korzyści klinicznej niwolumabu z ipilimumabem.

Wysoką skuteczność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem potwierdzają także wyniki drugiego badania eksperymentalnego (GERCOR NIPICOL) oraz doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki zestawienia jakościowego wskazują, że terapia NIV+IPI cechuje się bardzo wysoką, nieodnotowywaną dotychczas wśród stosowanych terapii standardowych mCRC skutecznością. W przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie zostały osiągnięte, podczas gdy w przypadku SoC nie przekraczały odpowiednio 22 mies. i 7 mies. (Tabela 34).

**Niwolumab z ipilimumabem jest zatem terapią o bardzo wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa dla pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, która poprawia jakość życia chorych i znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowane leczenie tej populacji w praktyce klinicznej.**

Tabela 33.  
Podsumowanie wyników badania CheckMate 142 dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H

Skuteczność terapii	Wyniki CheckMate 142 dla mediany okresu obserwacji 51,1 mies.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	IA (badacz) 77/119 (65%)
	BICR (zaślepiena komisja) 73/119 (61%)
Kontrola choroby (DCR)	IA (badacz) 96/119 (81%)
	BICR (zaślepiena komisja) 98/119 (82%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [95%CI]	Nie osiągnięta [NE; NE]
Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) [95%CI]	IA (badacz) Nie osiągnięta [38,4; NE]
	BICR (zaślepiena komisja) 56,3 mies. [30,3; NE]
Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w ocenie BICR (zaślepiena komisja)	W 12 miesiącu 71%
	W 24 miesiącu 63%
	W 36 miesiącu 57%
	W 48 miesiącu 55%
Mediana przeżycia całkowitego pacjentów	Nie osiągnięta [NE; NE]
Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym	W 12 miesiącu 85%
	W 24 miesiącu 75%
	W 36 miesiącu 71%
	W 48 miesiącu 70,5%

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*); NE – nie osiągnięto

**Tabela 34.**  
**Podsumowanie wyników porównania jakościowego NIV+IPI vs SoC stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H na podstawie badań CheckMate 142**

Punkt końcowy	NIV+IPI		SoC
	CheckMate 142		
	N = 119		
OS	6-mies.	90% <sup>a</sup>	
	12-mies.	85%	
	24-mies.	75%	
	Mediana [95% CI] [mies.]	NR [NE; NE]	
PFS / TTNT*	6-mies.	77% <sup>a</sup>	
	12-mies.	73%	
	24-mies.	63%	
	Mediana [95% CI] [mies.]	NR [38,4; NE] <sup>b</sup>	

Gwiazdką oznaczono wyniki dla TTNT (czas do kolejnej terapii). Mediana okresu obserwacji: CheckMate 142 [17] 51,1 mies., chyba, że zaznaczono inaczej.

a) Analiza I / data odcięcia VIII 2017 (mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.)

b) W ocenie BICR: 56,3 [30,3; NE] mies.

c) . Najdłuższe raportowane mediany PFS dla SoC wyniosły w 2. linii 21,6 mies. [14,2; 25,3], w 3. linii 13,7 mies. [8,6; 20,8] w badaniu Tougeron 2020.

d) Wynik dla SoC stosowanego w II i w III linii leczenia.

[REDACTED]			

## 10. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Główne badania dla niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL) to jednoramienne próby kliniczne fazy II, co związane jest z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniej oraz pośredniej przez wspólne ramię referencyjne oceny efektów względnych terapii. W tej sytuacji, jedyną możliwością porównania było zestawienie jakościowe dla wybranych punktów końcowych dla wnioskowanej interwencji i standardu postępowania, cechujące się istnieniem niepewności związanych z odmienną charakterystyką populacji we włączonych badaniach.  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Mając na uwadze bardzo wysoką korzyść terapeutyczną niwolumabu z ipilimumabem obserwowaną w badaniach klinicznych, wielokrotnie przewyższającą wyniki dla standardowego postępowania, wyniki ww. porównań należy uznać za wystarczające dla stwierdzenia o przewadze wnioskowanej interwencji nad komparatorem, pomimo ograniczeń związanych z metodyką porównania.
2. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 142 była odpowiedź na leczenie, natomiast większość ocenianych punktów końcowych (OS, PFS, jakość życia) miała charakter eksploracyjny. Niemniej jednak zastosowanie ORR jako I-rzędowego jest dopuszczalne przez EMA i uzasadnione w wybranych sytuacjach klinicznych. Dodać trzeba, że w badaniu CheckMate 142 ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona zarówno przez badaczy jak i zaślepioną, niezależną komisję, a uzyskane wyniki przez obydwie organy były zasadniczo spójne.
3. Jedyne zakwalifikowane do analizy klinicznej dowody naukowe dla komparatora obejmują badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak do tej pory nie opublikowano żadnych badań randomizowanych oraz eksperymentalnych dla standardu postępowania w populacji z mCRC z dMMR/MSI-H, a odnalezione badania RWD stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe dla komparatora.
4. Populacja w badaniach dla niwolumabu i ipilimumabu oraz dla standardu postępowania różniła się pod względem liczby uprzednich linii leczenia, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki – populacja chorych leczonych NIV+IPI przeszła więcej linii leczenia. W badaniach CheckMate 142 i GERCOR NIPICOL  $\geq 40\%$  pacjentów otrzymało uprzednio co najmniej III linii leczenia, podczas gdy w badaniach dla komparatora pacjenci otrzymali uprzednio wyłącznie I lub II linie terapeutyczne. Dodać trzeba, że w przypadku [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE].
5. Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach dla komparatora, przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa terapii nie było możliwe. Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała jednak, że zarówno wnioskowana interwencja, jak i substancje

terapeutyczne wchodzące w skład standardu postępowania, obarczone są ryzykiem wystąpienia, charakterystycznych dla danej terapii, działań niepożądanych. Trzeba jednak wskazać, że profil bezpieczeństwa zarówno niwolumabu i ipilimumabu, jak i leczenia standardowego w mCRC jest dobrze poznany.

# 11. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, po wcześniejszej chemioterapii opartej o fluoropirymidynę, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wykazała, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standard postępowania (SoC), tj. najlepsze postępowanie terapeutyczne uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach *RAS* i *BRAF* (chemioterapia oparta o fluoropirymidynę w monoterapii lub w skojarzeniu z irynotekanem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR lub anty-VEGF, lub triflurydyna/typiracyl, lub anty-EGFR w monoterapii). Analizę kliniczną przygotowano w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach którego zidentyfikowano łącznie 8 badań pierwotnych, w tym 2 jednoramienne badania eksperymentalne dla niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL) oraz 2 badania obserwacyjne (Corti 2021, Ludford 2021), a także 4 badania typu RWD dla komparatora (Alex 2017, Tougeron 2020, Wensink 2021, ██████████).

Głównym ograniczeniem związanym z przeprowadzoną analizą kliniczną jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, jak również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Wszystkie zakwalifikowane do analizy prace były jednoramienne, stąd możliwe było przeprowadzenie wyłącznie porównania pośredniego. Niemniej jednak dotychczas opublikowane dla wnioskowanej interwencji dowody naukowe zostały uznane za wystarczające dla rejestracji terapii przez agencje regulatorowe (EMA, FDA), pomimo braku wyników pochodzących z badań randomizowanych lub porównawczych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków już w 2018 r. dokonała przyspieszonej rejestracji terapii (*accelerated approval*) i przyznała jej status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) w oparciu o pierwsze analizy cząstkowe badania CheckMate 142 [100]. Tym samym agencja ta uznała wnioskowaną terapię za cechującą się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych, pomimo dostępności wstępnych danych klinicznych.

Dane pochodzące z najnowszego, ponad 4-letniego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 51,1 mies.) z rejestracyjnego badania CheckMate 142 wskazują na dotychczas nieobserwowaną wśród leczonych standardowymi terapiami mCRC, bardzo wysoką aktywność przeciwnowotworową wnioskowanej terapii w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC. Kontrolę choroby definiowaną jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, utrzymujących się co najmniej 12 tyg. odnotowano u ponad 80%. Odpowiedź na leczenie uzyskało 65% chorych w ocenie badaczy, natomiast w opinii niezależnej komisji – 61%. Mimo że większość zaobserwowanych odpowiedzi na leczenie sklasyfikowano jako częściowe, ich charakter był szybki i długotrwały, co świadczy o wysokim potencjale terapeutycznym wnioskowanej interwencji. Podkreślenia wymaga fakt, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w analizowanym okresie obserwacji.

Wysoka częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby w badaniu CheckMate 142 wskutek terapii niwolumabem z ipilimumabem przełożyła się na znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 nie została osiągnięta w ocenie badaczy, natomiast w ocenie niezależnej komisji wyniosła 56,3 mies. Mediany przeżycia całkowitego nie osiągnięto, a estymowane odsetki 4-letniego przeżycia wynosiły aż 71%. Powyższe wyniki wskazują na wysoką korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii, jak również sugerują, że u pewnego odsetka pacjentów, może ona mieć charakter terapii prowadzącej do wyleczenia, pomimo zaawansowanego stadium nowotworu.

Co więcej, zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem było związane z istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia pacjentów mierzoną kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D VAS w większości analizowanych domen i okresów obserwacji.

Na wysokie znaczenie terapeutyczne wnioskowanej interwencji wskazują również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem skali ESMO-MCBS. Zgodnie z przeprowadzoną oceną na podstawie badania CheckMate 142, terapia niwolumabem z ipilimumabem uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co przemawia za jej przyspieszoną refundacją.

Również wyniki pozostałych badań eksperymentalnych (GERCOR NIPICOL) oraz obserwacyjnych (Corti 2021, Ludford 2021) potwierdzają skuteczność wnioskowanej interwencji w populacji z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H. W badaniu GERCOR NIPICOL, o kryteriach włączenia zbliżonych do badania CheckMate 142, kontrolę choroby odnotowano u 89% poddanych terapii niwolumabem z ipilimumabem, a odpowiedź na leczenie – u 60%, w tym odpowiedź całkowitą – u 19%. W analizowanym, 18-mies. okresie obserwacji mediany czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte, a estymowane odsetki przeżyć były porównywalne do obserwowanych w badaniu CheckMate 142. Estymowany odsetek 12-mies. OS wynosił w badaniu GERCOR NIPICOL 84%, a w CheckMate 142 – 85%, natomiast 12-mies. PFS odsetki te oszacowano na odpowiednio 73% i 72,5%. Ograniczone dane z badań obserwacyjnych, przeprowadzonych prawdopodobnie w populacji szerszej niż docelowa, również były zbliżone do odnotowywanych w badaniu CheckMate 142. W badaniach typu RWD kontrolę choroby uzyskali wszyscy pacjenci poddani terapii, a odpowiedź na leczenie – 67%. Szacowane odsetki 3-letnich przeżyć w badaniach RWD i CheckMate 142 były podobne (67% i 71%).

Powyższe dane wskazują na wysoką skuteczność niwolumabu i ipilimumabu we wnioskowanej populacji. Dotychczasowe dane dla pacjentów z populacji dMMR/MSI-H poddanych standardowi postępowania są istotnie ograniczone. Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej przegląd systematyczny wykazał, że brak jest badań eksperymentalnych w populacji docelowej z mCRC z dMMR/MSI-H, a jedyne dostępne dane obejmują retrospektywne badania typu RWD, przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa pod względem rodzaju terapii wchodzących w skład standardu postępowania. Przeprowadzona analiza homogeniczności badań dla wnioskowanej interwencji i komparatora wykazała istnienie niepewności związanej z porównywalnością charakterystyk



wyjściowych, w szczególności w odniesieniu do aspektów takich jak: stan sprawności ogólnej, obecność innych niż dMMR/MSI-H zaburzeń molekularnych, liczba i rodzaj uprzednich linii leczenia. Niemniej jednak odnalezione badania stanowiły jedyne dostępne i najlepsze dowody naukowe, opisujące rokowanie pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC poddanych standardowi postępowania. [REDACTED]

[REDACTED] zmniejszającą ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Dostępne dowody naukowe dla standardu postępowania wskazują, że przeżycie pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC jest numerycznie znacząco krótsze niż w przypadku wnioskowanej terapii. W badaniach dla komparatora mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie 3,6–21,6 mies., podczas gdy u pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem mediana ta nie została osiągnięta w okresie obserwacji 51,1 mies. Również estymowane odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych były o ok. 30–40% wyższe u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z pacjentami poddanymi standardowi postępowania. Mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta u pacjentów leczonych niwolumabem z ipilimumabem w ocenie badaczy, a w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies., podczas gdy w badaniach dla komparatorów mieściła się ona w zakresie zaledwie 2,2–4,4 mies. [REDACTED]

Mając na uwadze powyższe różnice, przewaga w zakresie skuteczności niwolumabu z ipilimumabem nad standardem postępowania jest znacząca i istotna klinicznie, pomimo niepewności związanej z metodyką porównań.

Opublikowane dotychczas opracowania wtórne wskazują, że immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych może stać się nowym standardem dla pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, opornych na chemioterapię, pozwalając uzyskać wysokie i długotrwałe odsetki odpowiedzi na leczenie [33]. W przeglądzie Petrelli 2020 dla nawrotowego mCRC stwierdzono, że mediany przeżycia wolnego od progresji mieściły się w zakresie 1,2–5,8 mies., a mediany przeżycia całkowitego wynosiły 5,6–13,8 mies. Wyjątkiem pod tym względem była terapia niwolumabem z ipilimumabem, dla której ww. mediany nie zostały osiągnięte w populacji z dMMR/MSI-H [34]. Analogiczne wyniki uzyskano w dostarczonym przez Zamawiającego, przeglądzie systematycznym, w którym to w populacji ogólnej pacjentów z nawrotowym mCRC, niezależnie od obecności dMMR/MSI-H, mediana przeżycia wolnego od progresji nie przekraczała 6,4 mies., a mediana przeżycia całkowitego – 14,4 mies. [40]. [REDACTED]

Stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem niwolumabu z ipilimumabem należy uznać za akceptowalny, a profil bezpieczeństwa terapii jest dobrze poznany. Wśród najczęściej obserwowanych zdarzeń ogółem znajdowały się te o niespecyficznym charakterze jak biegunka (58%), gorączka (45%), świąd i kaszel (35%) oraz zmęczenie i anemia (34%). Z uwagi na brak odpowiednich danych w badaniach komparatorów, przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa nie było możliwe. Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała jednak, że zarówno wnioskowana interwencja, jak i substancje terapeutyczne wchodzące w skład standardu postępowania, obarczone są ryzykiem wystąpienia, charakterystycznych dla danej terapii, działań niepożądanych.

**Podsumowując, terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Terapia jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej w ww. populacji. Dotychczas opublikowane dowody naukowe wskazują, że niwolumab z ipilimumabem jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, znacznie przewyższającą korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC.**

# 12. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

**Tabela 36.**  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

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

APD – analiza problemu decyzyjnego [3]

## 13. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
3. Niemczyk-Szechowska P, Monica M. (2021) Analiza Problemu Decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. HTA Consulting.
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
5. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. (2010) Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials: A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept. *Pharmacoeconomics* 28(10):935–945.
6. Phillipppo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. (2018) Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making* 38(2):200–211.
7. Combesure C, Foucher Y, Jackson D. (2014) Meta-analysis of single-arm survival studies: a distribution-free approach for estimating summary survival curves with random effects. *Statist. Med.* 33(15):2521–2537.
8. Andre T, Lonardi S, Wong KYM, Morse M, McDermott RS, Hill AG, Hendlisz A, Lenz H-J, Leach JW, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J-M, Chan E, Kopetz S, Overman MJ. (2017) Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. *JCO* 35(15\_suppl):3531–3531.
9. Andre T, Lonardi S, Wong KYM, Morse M, McDermott RS, Hill AG, Hendlisz A, Lenz H-J, Leach JW, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J-M, Kopetz S, Overman MJ. Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. *2017 ASCO Annual Meeting*; poster 3531.
10. André T, Overman M, Lonardi S, Aglietta M, McDermott R, Wong KYM, Morse M, Hendlisz A, Moss RA, Ledezine J-M, Tang H, Cao ZA, Kopetz S. (2017) Analysis of tumor PD-L1 expression and biomarkers in relation to clinical activity in patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI): CheckMate 142. *Annals of Oncology* 28(Suppl 5):v163.
11. Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. (2018) Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *JCO* 36(4\_suppl):553–553.
12. Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 1 luty 2018prezentacja 553.
13. Andre T, Lonardi S, Wong M, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *2018 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 1 luty 2018poster 553.
14. André T, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer M, Hendlisz A, Neyns B, Abdullaev S, Memaj A, i in. (2021) SO-27 Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology* 32:S213–S214.
15. André T, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer M, Hendlisz A, Neyns B, Abdullaev S, Memaj A, i in. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer*; prezentacja SO-27.

16. Bruther E, Khoukaz T, Hartman L. Safety Profile of Nivolumab + Ipilimumab Combination Therapy in Patients With DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer in CheckMate-142. *Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress*; 2018; Washington, DC, USA. poster.
17. EMA. (2021) Assessment Report. Opdivo, Yervoy. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (17.8.2021).
18. Lonardi S, Andre T, Wong KYM, Morse M, McDermott R, Hill A, Hendlisz A, Lenz H, Leach J, Moss RA, Cao ZA, Ledezine J, Kopetz S, Overman M. (2017) Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 Study. *Annals of Oncology* 28(Suppl 6):vi3.
19. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, Khoukaz T, Brucher E, Lenz H, Atasoy A, Shangguan T, Zhao H, El-Rayes B. (2019) Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncol* 24(11):1453–1461.
20. Overman MJ, Kopetz S, Lonardi S, McDermott R, Leone F, Leach J, Lenz H-J, Hendlisz A, Morse M, Garcia-Alfonso P, Desai J, Hill A, Moss RA, Goldberg MV, Lin C-S, i in. (2016) Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the CheckMate-142 study. *Annals of Oncology* 27:vi158.
21. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, Leach J, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson MD, Moss RA, Lin C-S, Goldberg M, Andre T. (2016) Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *JCO* 34(15\_suppl):3501–3501.
22. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 36(8):773–779.
23. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse M, Van Cutsem E, McDermott RS, Hill AG, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Atasoy A, i in. (2019) Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up. *JCO* 37(4\_suppl):635–635.
24. Overman M, Lorandi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M. Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Patients With Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Follow-Up. *Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2019; San Francisco, CA, USA. poster 635.
25. Van Cutsem E, Dixon M, Taylor F, Sun X, Yip C, Blum SI. (2021) 437P Quality of life (QoL) in patients (pts) with microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI): CheckMate 142. *Annals of Oncology* 32(S5):S553.
26. Cohen R, Bennouna J, Meurisse A, Tournigand C, De La Fouchardière C, Tougeron D, Borg C, Mazard T, Chibaudel B, Garcia-Larnicol M-L, Svrcek M, Vernerey D, Menu Y, André T. (2020) RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Immunother Cancer* 8(2):e001499.
27. Cohen R, Bennouna J, Henriques J, Tournigand C, De La Fouchardière C, Tougeron D. (2020) RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab + ipilimumab combination in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the GERCOR NIPICOL phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 38(Suppl 4):abstr 101.
28. Pudlzar T, Montravers F, Garcia-Larnicol M-L, Kempf E, Bennouna J, Fouchardière C de la, Tougeron D, Borg C, Mazard T, Chibaudel B, Parc Y, Svrcek M, Menu YM, Cohen R, Andre T. (2020) 46P [18F]2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (18FDG-PET/CT) in patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) for microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (MSI mCRC). *Annals of Oncology* 31:S1434.
29. Corti F, Lonardi S, Intini R, Salati M, Fenocchio E, Belli C, Borelli B, Brambilla M, Prete AA, Quarà V, Antista M, Fassan M, Morano F, Spallanzani A, Ambrosini M, i in. (2021) The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 150:155–167.
30. Ludford K, Cohen R, Svrcek M, Foo WC, Colle R, Parc Y, Thomas JV, Morris VK, Kopetz S, Chang GJ, Overman M, Andre T. (2021) Pathological Tumor Response Following Immune Checkpoint Blockade for Deficient Mismatch Repair Advanced Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 113(2):208–211.
31. Toh JWT, Souza P de, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. (2016) The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. *Clinical Colorectal Cancer* 15(4):285–291.
32. Gu L, Khadaroo PA, Su H, Kong L, Chen L, Wang X, Li X, Zhu H, Zhong X, Pan J, Chen M. (2019) The safety and tolerability of combined immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4): a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19(1):559.

33. Wrobel P, Ahmed S. (2019) Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 34(1):13–25.
34. Petrelli F, Perego G, Ghidini A, Ghidini M, Borgonovo K, Scolari C, Nozza R, Rampulla V, Costanzo A, Varricchio A, Rausa E, Pietrantonio F, Zaniboni A. (2020) A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 35(5):783–794.
35. Tang S-Q, Tang L-L, Mao Y-P, Li W-F, Chen L, Zhang Y, Guo Y, Liu Q, Sun Y, Xu C, Ma J. (2021) The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat* 53(2):339–354.
36. Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. (2021) An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. *CEG Volume* 14:181–197.
37. Wilson KC, Flood MP, Oh D, Calvin N, Michael M, Ramsay RG, Heriot AG. (2021) Immune Checkpoint Blockade in Lower Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*.
38. Pyo J, Park H-J. (2021) Treatment Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM* 10(16):3599.
39. Shek D, Akhuba L, Carlino MS, Nagrial A, Moujaber T, Read SA, Gao B, Ahlenstiel G. (2021) Immune-Checkpoint Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *Cancers* 13(17):4345.

43. Tougeron D, Cohen R, Sueur B, Sefrioui D, Gentilhomme L, Lecomte T, Aparicio T, Des Guetz G, Artru P, Fouchardiere C de la, Moulin V, Hautefeuille V, Coriat R, Touchefeu Y, Lecaille C, i in. (2017) A large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Annals of Oncology* 28:v180.
44. Tougeron D, Sueur B, Zaanen A, Fouchardière C, Sefrioui D, Lecomte T, Aparicio T, Des Guetz G, Artru P, Hautefeuille V, Coriat R, Moulin V, Locher C, Touchefeu Y, Lecaille C, i in. (2020) Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int. J. Cancer* 147(1):285–296.
45. Wensink GE, Elferink MA, May AM, Mol L, Hamers PA, Punt CJ, Vink GR, Roodhart JM, Koopman M. Abstract 4467: Survival of patients with microsatellite instable (MSI) metastatic colorectal cancer (mCRC) upon systemic non-immunotherapy. *Proceedings: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA; 1 lipiec 2019; Epidemiology*,4467–4467.
46. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, Creemers G-J, Groot JWB de, Klerk GJ de, Haberkorn BCM, Haringhuizen AW, Hoekstra R, Hunting JCB, Kerver ED, Mathijssen-van Stein D, i in. (2021) Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer* 124(2):399–406.
47. Alex AK, Siqueira S, Coudry R, Santos J, Alves M, Hoff PM, Riechelmann RP. (2017) Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. *Clinical Colorectal Cancer* 16(3):228–239.
48. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread (CheckMate142). Dost p: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060188> (6.9.2021).
49. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 marca 2017 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-march-2017-prac_pl.pdf) (14.10.2021).
50. URPL/EMA. (2017) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6-9 lutego 2017 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-6-9-february-2017-prac_pl.pdf) (14.10.2021).
51. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 marca 2020 r. Dost p: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_pl.pdf) (14.10.2021).
52. FDA. (2021) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dost p: <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 (14.10.2021).
53. FDA. (2021) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (14.10.2021).
  54. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (14.10.2021).
  55. FDA. (2019) Alert FDA. January - march 2019 | Potential signals of serious risks/new safety information identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
  56. FDA. (2017) April-June 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (14.10.2021).
  57. URPL/EMA. (2018) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 września 2018 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018_pl.pdf) (14.10.2021).
  58. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (14.10.2021).
  59. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, capecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (PD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Fluorouracyl%20i%20pochodne.pdf> (14.10.2021).
  60. EMA. (2020) 5-Fluorouracil (i.v.), capecitabine and tegafur containing products: Pre-treatment testing to identify DPD-deficient patients at increased risk of severe toxicity. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing_en.pdf) (14.10.2021).
  61. EMA. (2020) EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine / EMA/229267/2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf) (14.10.2021).
  62. EMA. (2020) EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine / EEMA/367286/2020. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf) (14.10.2021).
  63. URPL/EMA. (2021) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 23-26 listopada 2020 r. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020_pl.pdf) (14.10.2021).
  64. FDA. (2019) July - September 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (14.10.2021).
  65. URPL/EMA. (2016) Oxaliplatin CMDh Scientific conclusions and grounds variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included). PSUSA/00002229/201504. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201504\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201504_en.pdf) (14.10.2021).
  66. URPL/EMA. (2019) Oxaliplatin CMDh Scientific conclusions and grounds variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation. PSUSA/00002229/201804. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201804\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002229/201804_pl.pdf) (14.10.2021).
  67. URPL/EMA. (2017) Irinotecan: CMDh Scientific conclusions and grounds variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation /PSUSA00001783/201705. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/irinotecan-except-liposomal-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00001783/201705\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/irinotecan-except-liposomal-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments/00001783/201705_pl.pdf) (14.10.2021).
  68. (2010) Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio

- bisfosfoniany. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1308/original/Komunikat\\_Avastin.dat.pdf?1291282124](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1308/original/Komunikat_Avastin.dat.pdf?1291282124) (14.10.2021).
69. URPL. (2013) Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu Avastin. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4389/original/Avastin\\_necrotising\\_fasciitis\\_DHPC\\_FINAL.pdf?1368610514](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4389/original/Avastin_necrotising_fasciitis_DHPC_FINAL.pdf?1368610514) (14.10.2021).
70. URPL. (2016) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. ZALTRAP Aflibercept. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat\\_Zaltrap.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_Zaltrap.pdf) (14.10.2021).
71. URPL. (2013) Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux (cetuksymab). Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Erbitux\\_komunikat.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Erbitux_komunikat.pdf) (14.10.2021).
72. URPL. (2010) Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący ciężkiej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Vectibix\\_komuniukat.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Vectibix_komuniukat.pdf) (14.10.2021).
73. URPL. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP\\_final\\_2011\\_05\\_11.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP_final_2011_05_11.pdf) (14.10.2021).
74. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku paniutumumabu (Vectibix) z występowaniem zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci zakażeń w tym martwiczego zapalenia powięzi. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pl\\_vectivix\\_DHCP\\_final.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pl_vectivix_DHCP_final.pdf) (14.10.2021).
75. URPL. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix. Dostęp: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/dhcp\\_letter\\_pl\\_November.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/dhcp_letter_pl_November.pdf) (14.10.2021).
76. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>.
77. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (2.12.2019).
78. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: [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) (16.7.2021).
79. ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf) (16.7.2021).
80. ChPL Fluorouracil Accord (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic> (30.9.2021).
81. ChPL Fluorouracil medac (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9321/characteristic> (30.9.2021).
82. ChPL 5-Fluorouracil Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9034/characteristic> (30.9.2021).
83. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic> (30.9.2021).
84. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1249/characteristic> (30.9.2021).
85. ChPL Levofolic (l-folinian sodu). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic> (30.9.2021).
86. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23092/characteristic> (30.9.2021).
87. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic> (30.9.2021).
88. ChPL Campto (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7928/characteristic> (30.9.2021).
89. ChPL Irinotecan Accord (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic> (30.9.2021).
90. ChPL Irinotecan Kabi (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21525/characteristic> (30.9.2021).
91. ChPL Alymsys (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
92. ChPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
93. ChPL Mvasi (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).



94. ChPL Zirabev (bewacyzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
95. ChPL Zaltrap (aflibercept). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
96. ChPL Erbitux (cetuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
97. ChPL Vectibix (panitumumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
98. ChPL Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf) (1.10.2021).
99. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, Vries EGE de. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 28(10):2340–2366.
100. FDA. (2018) FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>.
101. Amonkar M, Lorenzi M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2019) Structured literature review (SLR) and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in gastric, colorectal, and esophageal cancers. *JCO* 37(15\_suppl):e15074–e15074.
102. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:1–17.

# 14. Spis tabel, rysunków i wykresów

## 14.1. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej.....	16
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla wnioskowanej interwencji .....	21
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (SoC) .....	24
Tabela 5.	Podstawowe analizy cząstkowe w badaniu CheckMate 142.....	27
Tabela 6.	.....	
Tabela 7.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Tougeron 2020 .....	33
Tabela 8.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Wensink 2021.....	34
Tabela 9.	Terapie stosowane w ramach SoC w badaniu Alex 2017.....	35
Tabela 10.	Ocena homogeniczności metodyki badań włączonych do analizy klinicznej.....	38
Tabela 11.	Ocena homogeniczności charakterystyk populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	39
Tabela 12.	Odpowiedź na leczenie w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	40
Tabela 13.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	41
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji (mies.) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	42
Tabela 15.	Przeżycie wolne od progresji (%) w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	42
Tabela 16.	Przeżycie całkowite w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	43
Tabela 17.	Zaprzestanie leczenia w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	44
Tabela 18.	AE ogółem w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	45
Tabela 19.	AE szczegółowe w badaniach dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	45
Tabela 20.	AE immunologiczne dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [17] .....	46
Tabela 21.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych pacjentów leczonych NIV+IPI (n = 107) w badaniu CheckMate 142 [25].....	48
Tabela 22.	Pogorszenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [22] .....	52
Tabela 23.	Raportowane problemy związane z jakością życia w kwestionariuszu EQ-5D dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 [22] .....	52
Tabela 24.	Przeżycie całkowite i wolne od progresji w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H.....	53
Tabela 25.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	53
Tabela 26.	Zestawienie jakościowe wyników dla NIV+IPI i SoC .....	55
Tabela 28.	Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych EMA – EudraVigilance (stan na dzień 09.10.2021 r.) [76] .....	62
Tabela 29.	Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 15.10.2021 r.) [77] .....	63

Tabela 30.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	65
Tabela 31.	Ocena korzyści klinicznej dla terapii NIV+IPI na podstawie badania CheckMate 142.....	74
Tabela 32.	Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych .....	77
Tabela 33.	Podsumowanie wyników badania CheckMate 142 dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H .....	83
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 36.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	91
Tabela 36.	Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	102
Tabela 37.	Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w bazie EMBASE (przez Embase).....	102
Tabela 38.	Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w The Cochrane Library .....	103
Tabela 39.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej dla NIV+IPI .....	104
Tabela 40.	Przeszukanie dla SoC w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	104
Tabela 41.	Przeszukanie dla SoC w bazie EMBASE (przez Embase).....	105
Tabela 42.	Przeszukanie dla SoC w The Cochrane Library .....	106
Tabela 43.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej dla SoC.....	107
Tabela 44.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – interwencja .....	125
Tabela 45.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – komparator .....	125
Tabela 46.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II .....	127
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe).....	129
Tabela 48.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe) .....	129
Tabela 49.	Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe) .....	130
Tabela 50.	Przeżycie całkowite w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe).....	130
Tabela 51.	Odpowiedź na leczenie w zależności od liczby linii uprzedniego leczenia i wcześniejszego stosowania irynotekanu z oksaliplatyną w badaniu CheckMate 142 [17].....	131
Tabela 52.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, obecności wybranych mutacji genetycznych oraz zespołu Lyncha w badaniu CheckMate 142.....	131
Tabela 53.	Odpowiedź na leczenie w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu CheckMate 142 [17].....	131
Tabela 54.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17].....	131
Tabela 55.	Przeżycie całkowite w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17] .....	133
Tabela 56.	Przeżycie wolne od progresji w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17].....	133
Tabela 58.	Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie leczenia w badaniach dla NIV+IPI.....	134
Tabela 58.	Liczba podanych dawek w badaniach dla NIV+IPI.....	135
Tabela 59.	Intensywność dawkowania w badaniach dla NIV+IPI.....	135
Tabela 60.	AE ogółem w badaniach dla NIV+IPI – analizy cząstkowe.....	136
Tabela 61.	AE szczegółowe w badaniach dla NIV+IPI – analizy cząstkowe .....	137
Tabela 62.	AE immunologiczne dla NIV+IPI w badaniu CheckMate 142 [17] – analizy cząstkowe...	139
Tabela 64.	Odpowiedź na leczenie w badaniach dla SoC.....	141
Tabela 65.	Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla SoC .....	141
Tabela 66.	Przeżycie całkowite w badaniach dla SoC .....	144
Tabela 66.	Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa anty-PD-1/PD-L1, anty-VEGF, anty-EGFR oraz chemioterapii systemowej u pacjentów z mCRC [40].....	149
Tabela 67.	Podsumowanie skuteczności klinicznej poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z mCRC [40].....	150

Tabela 69. Definicje punktów końcowych.....	152
Tabela 70. Badania wykluczone (przeszukanie dla NIV+IPI).....	155
Tabela 71. Badania wykluczone (przeszukanie dla SoC).....	159
Tabela 72. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE.....	185
Tabela 73. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	185
Tabela 74. Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	188
Tabela 75. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	191
Tabela 76. Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem.....	191





## 14.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA dla NIV+IPI .....	23
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA dla komparatora (SoC) .....	25
Rysunek 3. Schemat badania CheckMate 142 .....	26
Rysunek 4. Dawkowanie NIV+IPI w badaniu CheckMate 142 .....	28
Rysunek 5. Dawkowanie NIV+IPI w badaniu GERCOR NIPICOL .....	29

## 14.3. Spis wykresów

Wykres 1. Czas trwania odpowiedzi w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / <i>cut-off</i> : X 2020 r.) [15] 41	41
Wykres 2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu GERCOR NIPICOL [26].....	41
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / <i>cut-off</i> : X 2020 r.) [15] .....	43
Wykres 4. Przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 142 (analiza IV / <i>cut-off</i> : X 2020 r.) [15] .....	43
Wykres 5. Zmiana ogólnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / <i>cut-off</i> : VIII 2017 r.) [22].....	48
Wykres 6. Zmiana ogólnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / <i>cut-off</i> : VIII 2017 r.) [22] .....	48
Wykres 7. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do zmęczenia, bólu, zmniejszenia apetytu i zaparc dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / <i>cut-off</i> : VIII 2017 r.) [22] .....	49
Wykres 8. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do nudności/wymiotów, duszności, biegunek i bezsenności dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / <i>cut-off</i> : VIII 2017 r.) [22] .....	50
Wykres 9. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w odniesieniu do pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania poznawczego, fizycznego i społecznego dla NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu CheckMate 142 (analiza I / <i>cut-off</i> : VIII 2017 r.) [22] .....	51
Wykres 10. Przeżycie całkowite i przeżycia wolne od progresji dla terapii NIV+IPI stosowanych w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H w badaniu Corti 2021 [29].....	53

Wykres 13. Przeżycie całkowite w badaniu GERCOR NIPICOL [26].....	140
---	-----

Wykres 14. Przeżycie wolne od progresji w badaniu GERCOR NIPICOL [26].....	140
Wykres 15. Przeżycie wolne od progresji pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44] .....	142
Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji pacjentów poddanych III linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44] .....	142
Wykres 17. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 w zależności od rodzaju chemioterapii [44] .....	143
	
	
Wykres 20. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44] ...	145
Wykres 21. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych III linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44] ..	145
Wykres 22. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 w zależności od rodzaju chemioterapii [44] .....	146
Wykres 23. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Wensink 2021 [46].....	146
	
	

## Aneks A. Strategia wyszukiwania badań

### A.1. Strategie wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji

**Tabela 37.**  
Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
15.	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	5 086 849	5 172 680
16.	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	532 196	540 858
17.	#1 AND #2	338 742	345 122
18.	"Colorectal neoplasms" [MeSH]	213 310	217 877
19.	CRC OR mCRC	50 110	51 885
20.	#3 OR #4 OR #5	357 393	364 123
21.	Nivolumab	6 908	7 372
22.	Nivolumab [MeSH]	3 430	3 742
23.	MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558	6 915	7 379
24.	Opdivo	6 914	7 378
25.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	6 921	7 385
26.	Ipilimumab	4 376	4 573
27.	Ipilimumab [MeSH]	2 246	2 345
28.	MDX-010 OR "MDX 010" OR MDX010 OR BMS-734016 OR "BMS 734016" OR BMS734016 OR MDX-CTLA-4 OR "MDX CTLA 4" OR MOAB-CTLA-4 OR "MOAB CTLA 4"	11 499	11 841
29.	Yervoy	4 378	4 575
30.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	11 501	11 843
31.	#6 AND #11 AND #16	93	103
32.	#17 AND (((("2021/08/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2021/08/16"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	11
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 6 grudnia 2021 r.</b>			

**Tabela 38.**  
Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w bazie EMBASE (przez Embase)

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
33.	(cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas) AND [embase]/lim	5 371 440	5 482 487
34.	(colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal) AND [embase]/lim	728 140	744 507
35.	#1 AND #2	480 613	492 037
36.	colorectal AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) AND [embase]/lim	256 814	263 362
37.	CRC OR mCRC AND [embase]/lim	77 959	80 287

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
38.	#3 OR #4 OR #5	501 585	513 337
39.	('nivolumab'/exp OR nivolumab) AND [embase]/lim	24 395	26 382
40.	('mdx-1106' OR 'mdx 1106' OR mdx1106 OR 'ono-4538' OR 'ono 4538' OR ono4538 OR 'bms-936558' OR 'bms 936558' OR bms936558) AND [embase]/lim	696	698
41.	opdivo AND [embase]/lim	780	817
42.	#7 OR #8 OR #9	24 425	26 415
43.	('ipilimumab'/exp OR ipilimumab) AND [embase]/lim	17 566	18 650
44.	('mdx-010' OR 'mdx 010' OR mdx010 OR 'bms-734016' OR 'bms 734016' OR bms734016 OR 'mdx-ctla-4' OR 'mdx ctla 4' OR 'moab-ctla-4' OR 'moab ctla 4') AND [embase]/lim	358	360
45.	yervoy AND [embase]/lim	837	859
46.	#11 OR #12 OR #13	17 586	18 670
47.	#6 AND #10 AND #14	1 128	1 288
48.	#15 AND [embase]/lim AND [1-1-2016]/sd	x	170
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 6 grudnia 2021 r.</b>			

**Tabela 39.**  
**Przeszukanie dla terapii NIV+IPI w The Cochrane Library**

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	241 537	248 141
2.	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	45 063	45 983
3.	#1 AND #2	26 818	27 454
4.	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8 605	8 863
5.	CRC OR mCRC	4 944	5 098
6.	#3 OR #4 OR #5	27 682	28 339
7.	Nivolumab	2 036	2 174
8.	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	501	521
9.	MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558	193	198
10.	Opdivo	123	128
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2 045	2 183
12.	Ipilimumab	1 348	1 433
13.	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	210	226
14.	MDX-010 OR "MDX 010" OR MDX010 OR BMS-734016 OR "BMS 734016" OR BMS734016 OR MDX-CTLA-4 OR "MDX CTLA 4" OR MOAB-CTLA-4 OR "MOAB CTLA 4"	110	111
15.	Yervoy	76	79
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1 357	1 442
	#6 AND #11 AND #16	32	36
17.	#17 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present	x	4
<b>Data przeszukania: 17 sierpnia 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 6 grudnia 2021 r.</b>			

Tabela 40.  
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej dla NIV+IPI

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		Przeszukanie	Aktualizacja
ASCO ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a> )	nivolumab AND ipilimumab AND colorectal	69 (1)	0 (0)
ESMO ( <i>European Society for Medical Oncology</i> ) ( <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a> )	nivolumab AND ipilimumab AND colorectal	31 (1)	2 (0)
FDA ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	przeszukanie ręczne	nd (0)	nd (0)
EMA ( <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a> )	przeszukanie ręczne	nd (1)	nd (0)
Clinical Trials ( <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> )	nivolumab AND ipilimumab AND colorectal   with results	1 (0)	2 (0)
Clinical Trials Register EU ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> )	nivolumab AND ipilimumab AND colorectal   with results	0 (0)	0 (0)
Strona firmy BMS ( <a href="https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html">https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html</a> )	przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	-		nd (2)
Data przeszukania: 17 sierpnia 2021 r.			
Data aktualizacji: 6 grudnia 2021 r.			

## A.2. Strategie wyszukiwania dla komparatorów

Tabela 41.  
Przeszukanie dla SoC w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	5 106 095	5 173 551
2.	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	534 139	540 943
3.	#1 AND #2	340 210	345 183
4.	"Colorectal neoplasms" [MeSH]	214 533	217 877
5.	CRC	47 579	48 916
6.	#3 OR #4 OR #5	358 756	363 985
7.	metastatic OR metastasis OR metastases	1 458 790	1 482 500
8.	#6 AND #7	84 142	85 472
9.	mCRC	3 579	3 680
10.	#8 OR #9	84 387	85 718
11.	deficient AND mismatch AND repair	4 084	4 204
12.	DNA mismatch repair [MeSH]	3 218	3 340
13.	microsatellite AND instability	11 325	11 614
14.	microsatellite AND instable	11 325	11 614
15.	microsatellite instability [MeSH]	3 690	3 836



L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
16.	dMMR OR MMR OR MSI OR MSI-H OR dMMR/MSI OR dMMR/MSI-H OR MMR/MSI OR MMR/MSI-H OR MSI/dMMR OR MSI-H/dMMR OR MSI/MMR OR MSI-H/MMR	18 204	18 714
17.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	26 213	26 885
18.	#17 AND #10	1 564	1 621
19.	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 773 832	1 799 863
20.	(case-control OR "case control" OR observational OR follow-up OR "follow up" OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR cross-sectional OR "cross sectional" OR "case series" OR "case report*" OR real-life OR "real life" OR RWD OR RWE OR registry OR registries OR compassionate OR "routine practice" OR "chart review" OR real-world OR "real world" OR "clinical practice" OR cohort OR "medical record" OR "general practice" OR non-random* OR pragmatic)	6 763 982	6 872 531
21.	#19 OR #20	7 905 301	8 028 685
22.	#18 AND #21	744	777
23.	#22 AND (((("2021/08/16"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2021/08/16"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	30
<b>Data przeszukania: 10 września 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 7 grudnia 2021 r.</b>			

**Tabela 42.**  
**Przeszukanie dla SoC w bazie EMBASE (przez Embase)**

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	(cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas) AND [embase]/lim	5 399 312	5 482 695
2.	(colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal) AND [embase]/lim	731 394	744 551
3.	#1 AND #2	483 029	492 073
4.	('colorectal neoplasms'/exp OR 'colorectal neoplasms') AND [embase]/lim	18 504	18 788
5.	crc AND [embase]/lim	71 187	72 890
6.	#3 OR #4 OR #5	500 906	510 142
7.	(metastatic OR metastasis OR metastases) AND [embase]/lim	846 911	862 396
8.	#6 AND #7	119 872	122 393
9.	mrcr AND [embase]/lim	9 095	9 255
10.	#8 OR #9	120 553	123 080
11.	deficient AND mismatch AND repair AND [embase]/lim	3 607	3 720
12.	('dna mismatch repair'/exp OR 'dna mismatch repair') AND [embase]/lim	18 119	18 628
13.	microsatellite AND instability AND [embase]/lim	17 680	18 183
14.	microsatellite AND instable AND [embase]/lim	547	561
15.	('microsatellite'/exp OR microsatellite) AND ('instability'/exp OR instability) AND [embase]/lim	17 680	18 183
16.	(dmmr OR mmr OR msi OR 'msi-h' OR 'dmmr/msi' OR 'dmmr/msi-h' OR 'mmr/msi' OR 'mmr/msi-h' OR 'msi/dmmr' OR 'msi-h/dmmr' OR 'msi/mmr' OR 'msi-h/mmr') AND [embase]/lim	40 710	41 501
17.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	58 937	60 270
18.	#17 AND #10	4 000	4 195

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
19.	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind'/exp OR blind)) OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 203 171	2 239 923
20.	('case control' OR observational OR 'follow up' OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR 'cross sectional' OR 'case series' OR 'case report*' OR 'real life' OR rwd OR rwe OR registry OR registries OR compassionate OR 'routine practice' OR 'chart review' OR 'real world' OR 'clinical practice' OR cohort OR 'medical record' OR 'general practice' OR 'non random*' OR pragmatic) AND [embase]/lim	7 215 014	7 362 041
21.	#19 OR #20	8 558 098	8 722 249
22.	#18 AND #21	2 169	2 300
23.	#22 AND [embase]/lim AND [9-9-2021]/sd	x	162
<b>Data przeszukania: 10 września 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 7 grudnia 2021 r.</b>			

**Tabela 43.**  
**Przeszukanie dla SoC w The Cochrane Library**

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
1.	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	242 982	248 140
2.	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	45 255	45 983
3.	#1 AND #2	26 958	27 454
4.	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	8 656	8 863
5.	CRC	4 835	4 958
6.	#3 OR #4 OR #5	27 801	28 312
7.	metastatic OR metastasis OR metastases	45 383	46 499
8.	#6 AND #7	7 699	7 826
9.	mCRC	1 849	1 895
10.	#8 OR #9	7 793	7 923
11.	deficient AND mismatch AND repair	130	141
12.	MeSH descriptor: [DNA Mismatch Repair] explode all trees	24	25
13.	microsatellite AND instability	300	321
14.	microsatellite AND instable	9	9
15.	MeSH descriptor: [Microsatellite Repeats] explode all trees	104	106
16.	dMMR OR MMR OR MSI OR MSI-H	1 431	1 485
17.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 655	1 716
18.	#17 AND #10	168	177
19.	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 463 799	1 492 501

L.p.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
20.	(case-control OR "case control" OR observational OR follow-up OR "follow up" OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR cross-sectional OR "cross sectional" OR "case series" OR "case report*" OR real-life OR "real life" OR RWD OR RWE OR registry OR registries OR compassionate OR "routine practice" OR "chart review" OR real-world OR "real world" OR "clinical practice" OR cohort OR "medical record" OR "general practice" OR non-random* OR pragmatic)	571 776	584 158
21.	#19 OR #20	1 490 238	1 519 316
22.	#18 AND #21	161	170
23.	#22 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	x	9
<b>Data przeszukania: 10 września 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 7 grudnia 2021 r.</b>			

Tabela 44.  
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej dla SoC

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		Wynik	Aktualizacja
<b>ASCO (American Society of Clinical Oncology)</b> ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a> )	dMMR/MSI-H AND colorectal	99 (0)	0 (0)
<b>ESMO (European Society for Medical Oncology)</b> ( <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a> )	dMMR/MSI-H AND colorectal AND standard	187 (0)	0 (0)
<b>Clinical Trials</b> ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )	(dMMR OR MSI-H) AND standard of care   Colorectal Cancer Metastatic	7 (0)	0 (0)
<b>Clinical Trials Register EU</b> ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a> )	(dMMR OR MSI-H) AND standard of care AND colorectal	5 (0)	0 (0)
<b>Materiały dostarczone przez Zamawiającego</b>	-	nd (2)	
<b>Data przeszukania: 10 września 2021 r.</b>			
<b>Data aktualizacji: 7 grudnia 2021 r.</b>			

# Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

## B.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji

### B.1.1. Badania eksperymentalne

#### CheckMate 142

Wieloośrodkowe, niezaślepienie, nierandomizowane badanie kliniczne fazy II. Głównym celem uwzględnionej w analizie klinicznej kohorty (kohorta 2) była ocena częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC w wyniku leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Drugorzędowymi celami była ocena odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji (BICR) oraz kontroli choroby.

#### KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek  $\geq 18$  lat; 2) nietolerancja chemioterapii opartej o fluoropirymidynę lub progresja w trakcie jej trwania lub po jej zakończeniu; 3) histologicznie potwierdzony CRC; 4) uogólniony lub nawrotowy CRC; 5) potwierdzona niestabilność mikrosatelitarna wykryta przez akredytowane laboratorium zgodnie z lokalnymi regulacjami; 6) wcześniejsze leczenie dla kohorty z nawrotowym lub przerzutowym MSI-H CRC: progresja w trakcie lub po zakończeniu lub nietolerancja chemioterapii opartej o fluoropirymidynę w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną w  $\geq 1$  linii leczenia mCRC (dopuszczano również chorych po chemioterapii adjuwantowej opartej o oksaliplatynę z progresją w trakcie jej trwania lub w ciągu 6 mies. od jej zakończenia) lub udokumentowana odmowa standardowej chemioterapii w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym (konieczność każdorazowego omówienia kwalifikacji ww. grupy pacjentów z monitorem medycznym); 7) choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; 8) zgoda na pobranie tkanki nowotworowej w celu wykonania badań oceniających ekspresję PD-L1 oraz innych biomarkerów; 9) stan sprawności ECOG: 0–1; 10) zakończenie paliatywnej radioterapii na co najmniej 2 tyg. przed pierwszym podaniem leków; 11) odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem leku (leukocyty  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , neutrofile  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , trombocyty  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl, stężenie kreatyniny w osoczu  $\leq 1,5$  GGN lub klirens kreatyniny  $\geq 40$  ml/min; AspAT/AIAT  $\leq 3$  GGN, bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  GGN – za wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, dla których dopuszczalne jest całkowita bilirubina  $\leq 3,0$  GGN); 12) negatywny test ciąży w ciągu 24 h przed podaniem pierwszej dawki leku u kobiet; 13) brak karmienia piersią u kobiet; 14) stosowanie skutecznych metod antykoncepcji u mężczyzn i kobiet

#### KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) obecność aktywnych przerzutów do mózgu lub do opon mózgowo-rdzeniowych (dopuszczalne włączenie chorych z przerzutami pod warunkiem uprzedniego leczenia przerzutów oraz potwierdzonym brakiem progresji w obrazowaniu rezonansem magnetycznym trwającym co najmniej 8 tyg. po zakończeniu leczenia i w ciągu 28 dni przed pierwszym podaniem leków i brakiem podawania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów, tj.  $>10$  mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów w ciągu co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia); 2) inne aktywne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat, za wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów; 3) aktywne choroby autoimmunologiczne; 4) jakiegokolwiek schorzenie wymagające podawania leczenia systemowego kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia; 5) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych; 6) pozytywny wynik testów HBV sAg, przeciwciał HCV lub HIV; 7) alergia na badane leki lub ciężka reakcja nadwrażliwości na jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalne w wywiadzie

POPULACJA		NIV+IPI
Liczebność		119
Wiek	Srednia (SDe) w latach	56,6 (13,8)
	Mediana (zakres) w latach	58,0 (21–88)
	<65 lat, n (%)	81 (68)
	65–74 lata, n (%)	27 (23)
	$\geq 75$ lat, n (%)	11 (9)
Mężczyźni, n (%)		70 (59)
Rasa, n (%)	Kaukaska	109 (92)
	Inne	10 (8)

CheckMate 142		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	54 (45)
	1	65 (55)
Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)	I	0 (0)
	II	14 (12)
	III	52 (44)
	IV	53 (45)
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	I	0 (0)
	II	0 (0)
	III	0 (0)
	IV	119 (100)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Odbytnica	6 (5)
	Lewa strona okrężnicy	22 (19)
	Prawa strona okrężnicy	65 (55)
	Poprzecznicza	15 (13)
	Okrężnica – nieokreślone	1 (1)
	Esica	10 (8)
Status genów <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i> , n (%)	Brak mutacji <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i>	31 (26)
	Mutacja <i>BRAF</i>	30 (25)
	Mutacja <i>KRAS</i>	44 (37)
Zespół Lyncha, n (%)	Nieznany	14 (12)
	Tak	35 (29)
	Nie	35 (29)
dMMR/MSI-H, n (%)	Nieznany	49 (41)
		119 (100) <sup>a</sup>
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	PCR	43 (36)
	IHC	53 (45)
	PCR i IHC	23 (19)
Wyjściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	26 (22)
	≥1%	65 (55)
	Nieznana	28 (24)
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	0	1 (1)
	I	27 (23)
	II	43 (36)
	III	29 (24)
	≥IV	19 (16)
Uprzednio stosowane substancje, n (%)	Oksaliplatyna	111 (93)
	Irynotekan	87 (73)
	5-fluorouracyl lub kapecytabina	118 (99)
	Anty-VEGF	68 (57)
	Anty-EGFR	35 (29)
	Regorafenib	11 (9)
	TAS-102	2 (2)
	Inne leki eksperymentalne	3 (3)
	Inna chemioterapia	8 (7)

CheckMate 142	
Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)	113 (95)
Uprzednia radioterapia, n (%)	20 (17)
SCHEMAT BADANIA	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Faza indukująca:</b> NIV iv 3 mg/kg przez 60 min + IPI iv 1 mg/kg przez 90 min co 3 tyg. (4 dawki),</li> <li>• <b>Faza podtrzymująca:</b> NIV iv 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg., podawane aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania</li> </ul> <p>Redukcje dawki w trakcie trwania badania nie były dopuszczalne. Możliwe było natomiast opóźnienie i czasowe przerwanie dawkowania w przypadku wystąpienia toksyczności. W trakcie trwania badania wprowadzono również poprawkę do protokołu (<i>Revised Protocol 07</i>, 05.02.2019 r.) dopuszczającą zaprzestanie terapii po co najmniej 24 mies. jej trwania u pacjentów uzyskujących maksymalną korzyść kliniczną. Ewentualne wznowienie leczenia u ww. pacjentów było możliwe w wypadku progresji w ciągu 1 roku (<math>\leq 52</math> tyg.) od zaprzestania leczenia<sup>b</sup>.</p>
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Nie dotyczy (badanie jednoramienne)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana okresu leczenia: 24,9 mies.</li> <li>• Mediana (zakres) liczby dawek NIV: 51 (1–122); IPI: 4 (1–4)</li> </ul>
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza I (<i>cut-off</i> VIII 2017 r.): mediana okresu obserwacji: 13,4 mies.</li> <li>• Analiza II (<i>cut-off</i> VIII 2018 r.): mediana okresu obserwacji: 25,4 mies.</li> <li>• Analiza III (<i>cut-off</i> II 2019 r.): mediana okresu obserwacji: 31,5 mies.</li> <li>• Analiza III (<i>cut-off</i> X 2020 r.): mediana okresu obserwacji: 51,1 mies.<sup>c</sup></li> </ul>
OCENA WIARYGODNOŚCI	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	II D
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny
<b>Testowana hipoteza</b>	Nie dotyczy
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Badanie niezaślepione (z wyjątkiem oceny wyników przez niezależną komisję)
<b>Analiza wyników</b>	Nie dotyczy
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	1 (1%) <sup>d</sup>
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	7/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.3)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Kanada, Francja, Irlandia, Hiszpania, USA)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU	
<b>I-rzędowy punkt końcowy:</b> ORR w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1 + DOR	
<b>II-rzędowe punkty końcowe:</b> ORR w ocenie BICR, DCR	
<b>Eksploracyjne punkty końcowe:</b> PFS, OS, ADA, jakość życia (wg kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D), niezgodność testów na obecność MSI-H, bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0	
KOMENTARZ	
Badanie CheckMate 142 składa się z 6 odrębnych kohort (+ kohorta dotycząca bezpieczeństwa). W charakterystyce uwzględniono wyłącznie dane dla kohorty 2, odpowiadającej zakresowi niniejszej analizy klinicznej.	

a) W ocenie laboratoriów lokalnych. U jednego pacjenta uzyskano sprzeczny wynik MSI-H/MSS, przy czym na potrzeby analizy wyników badania CheckMate 142 autorzy badania uznali pacjenta za MSI-H. Zaobserwowano rozbieżne wyniki pomiędzy wynikami laboratoriów lokalnych a laboratorium centralnym, tj. MSI-H: 69 (58%) pacjentów, MSI-H/MSS: 1 (1%) pacjent, MSI-L: 4 (3%) pacjentów, MSS: 23 (19%) pacjentów, MSI-L/MSS: 1 (1%) pacjentów, brak informacji: 21 (18%) pacjentów.

b) Do zaprzestania leczenia konieczne było spełnienie wszystkich następujących kryteriów: maksymalna korzyść kliniczna w ocenie badacza; minimum 12 mies. od daty uzyskania pierwszej odpowiedzi (CR lub PR), o ile uzyskano odpowiedź; minimum 24 mies. od daty rozpoczęcia leczenia do jego zaprzestania, brak progresji choroby od 12 tyg. leczenia. Kryteria ewentualnego wznowienia leczenia obejmowały: korzyść kliniczna w ocenie badacza i brak szybkiej progresji choroby, tolerancja badanego leku, stabilny stan sprawności, odpowiednie funkcjonowanie narządów (jak w kryt. włączenia), spełnienie wymagań dotyczących ponownego skriningu, brak opóźnienia wdrożenia leczenia w celu uniknięcia powikłań progresji, wyrażenie świadomej zgody na ponowne wdrożenie leczenia.

c) Ponadto dostępne były częściowe dane z wcześniejszych punktów odcięcia dla mniejszej liczby zrekrutowanych pacjentów (oznaczone jako Analiza 0)

d) Szczegóły dotyczące zaprzestania leczenia zaprezentowano w Rozdz. 5.1.4.

**GERCOR NIPICOL**

Wieloośrodkowe, niezaślepienie, jednoramienne badanie kliniczne fazy II, mające na celu ocenę kontroli choroby (DCR) w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1. i iRECIST u pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz ocenę częstości występowania zjawiska pseudoprogresji u tych pacjentów.

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1) wiek  $\geq 18$  lat; 2) histologicznie potwierdzony mCRC; 3) potwierdzona obecność dMMR/MSI-H w laboratoriach lokalnych; 4) choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1.; 5) stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu, lub nietolerancja standardowej terapii (fluoropirymidyna, oksaliplatyna, irynotekan, anty-VEGF i anty-EGFR w przypadku braku mutacji genów *RAS/RAF*; 7) odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych (bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1500/\mu\text{l}$ ; trombocyty  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl, stężenie kreatyniny w osoczu  $\leq 150 \mu\text{M}$ ; AspAT/AIAT  $\leq 3$  GGN lub  $\leq 5$  GGN w przypadku przerzutów do wątroby, fosfataza a kaliczna  $< 5$  GGN, bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  GGN)

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1) uprzednie leczenie z wykorzystaniem anty-PD-1, anty-CTLA-4 lub innych leków ukierunkowanych na ko-stymulację limfocytów T lub ścieżki immunologicznych punktów kontrolnych; 2) schorzenia wymagające podawania kortykosterydów ( $> 10$  mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) lub inne leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatnich 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) inne ciężkie lub niekontrolowane schorzenia; 4) aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych; 5) inne nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat, za wyjątkiem miejscowych i wyleczalnych nowotworów

POPULACJA		NIV+IPI
Liczebność		57
Wiek	Średnia (SDe) w latach	bd
	Mediana (Q1–Q3) w latach	56,5 (45,8–63,8)
	<65 lat, n (%)	bd
	65–74 lata, n (%)	bd
	$\geq 75$ lat, n (%)	bd
Mężczyźni, n (%)		30 (53)
Rasa, n (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	20 (35)
	1	37 (65)
Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)	I	bd
	II	bd
	III	bd
	IV	bd
	I	0 (0)
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	II	0 (0)
	III	0 (0)
	IV	57 (100)
	Lewa strona jelita grubego	25 (44)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Prawa strona jelita grubego	31 (54)
	Guz obustronny	1 (2)
Status genów <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i> , n (%)	Brak mutacji <i>RAS</i> i <i>BRAF</i>	19 (33)
	Mutacja <i>BRAF</i>	10 (18)
	Mutacja <i>RAS</i>	28 (49)
	Niezny	0 (0)
Zespół Lyncha, n (%)	Tak	32 (56)
	Nie	bd
	Niezny	bd
dMMR/MSI-H, n (%)		57 (100)
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	PCR	bd

GERCOR NIPICOL		
	IHC	bd
	PCR i IHC	bd
Wyjściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	bd
	≥1%	bd
	Nieznana	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	I	5 (9)
	II	24 (42)
	≥III	27 (47)
Uprzednio stosowane substancje, n (%)	Oksaliplatyna	57 (100)
	Irynotekan	55 (96)
	5-fluorouracyl lub kapecytabina	57 (100)
	Anty-VEGF	33 (58)
	Anty-EGFR	26 (46)
	Regorafenib	5 (9)
	Triflurydyna/typiracyl	4 (7)
Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)		bd
Uprzednia radioterapia, n (%)		bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Faza indukująca:</b> NIV <i>iv</i> 3 mg/kg przez 60 min + IPI <i>iv</i> 1 mg/kg przez 90 min co 3 tyg. (4 dawki),</li> <li>• <b>Faza podtrzymująca:</b> NIV <i>iv</i> 3 mg/kg dożylnie co 2 tyg., podawane aż do progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, jednak maksymalnie 20 dawek.</li> </ul>	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	• 4 cykle NIV+IPI co 3 tyg. + maks. 20 cykli NIV co 2 tyg. (łącznie do 12 mies.)	
Okres obserwacji	• Analiza I ( <i>cut-off</i> XII 2019 r.): mediana 18,1 mies. [95% CI: 14,1; 19,2 mies.]	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID	
Kierunek badania	Prospektywny	
Testowana hipoteza	Nie dotyczy	
Randomizacja	Nie dotyczy	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Niezaślepienie	
Analiza wyników	Nie dotyczy	
Utrata z badania, n (%)	0 (0) <sup>a</sup>	
Ocena wiarygodności wg NICE	7/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.3)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)	
Sponsor badania	GERCOR, Bristol-Myeres Squibb	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
I-rzędowy punkt końcowy: DCR w 12 tyg. (wg kryteriów RECIST 1.1. i iRECIST)		
II-rzędowe punkty końcowe: ORR, PFS, OS, bezpieczeństwo wg kryteriów NCI CTCAE ver. 4.0		
KOMENTARZ		
-		

d) Szczegóły dotyczące zaprzestania leczenia zaprezentowano w Rozdz. 5.1.4.



## B.1.2. Badania RWD

Corti 2021		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu zbadanie roli nowego biomarkera odpowiedzi zapalnej (PIV, <i>Pan-Immune-Inflammation</i> ) dla przewidywania wyników odpowiedzi na leczenie anty-PD-1 z/bez anty-CTLA-4 u pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) pacjenci z mCRC z dMMR/MSI-H leczeni anty-PD-1 z/bez anty-CTLA-4 w sześciu szpitalnych ośrodkach akademickich we Włoszech w okresie V 2014 – VI 2020		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	NIV+IPI <sup>a</sup>	
Liczebność	53	
Wiek	Średnia (SDe) w latach	bd
	Mediana (Q1–Q3) w latach	bd
	<65 lat, n (%)	bd
	65–74 lata, n (%)	bd
	≥75 lat, n (%)	bd
Mężczyźni, n (%)	bd	
Rasa, n (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
	I	bd
Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)	II	bd
	III	bd
	IV	bd
	I	0 (0)
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	II	0 (0)
	III	0 (0)
	IV	53 (100)
	Lewa strona jelita grubego	bd
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Prawa strona jelita grubego	bd
	Guz obustronny	bd
Status genów <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i> , n (%)	Brak mutacji <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i>	bd
	Mutacja <i>BRAF</i>	bd
	Mutacja <i>KRAS</i>	bd
	Nieznany	bd
Zespół Lyncha, n (%)	Tak	bd
	Nie	bd
	Nieznany	bd
dMMR/MSI-H, n (%)	53 (100)	
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	PCR	bd
	IHC	bd
	PCR i IHC	bd
Wyściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	

<b>Corti 2021</b>	
	≥1% bd
	<b>Nieznana</b> bd
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)</b>	<b>I</b> bd
	<b>II</b> bd
	<b>≥III</b> bd
	<b>Oksaliplatyna</b> bd
<b>Uprzednio stosowane substancje, n (%)</b>	<b>Irynotekan</b> bd
	<b>5-fluorouracyl lub kapecytabina</b> bd
	<b>Anty-VEGF</b> bd
	<b>Anty-EGFR</b> bd
	<b>Regorafenib</b> bd
	<b>Triflurydyna/typiracyl</b> bd
<b>Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)</b>	bd
<b>Uprzednia radioterapia, n (%)</b>	bd
<b>SCHEMAT BADANIA</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	NIV+IPI (brak szczegółów dotyczących dawkowania)
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Nie dotyczy
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	bd
<b>Okres obserwacji</b>	• Mediana [95% CI]: 31 mies. [28,7; 34,3 mies.] <sup>b</sup>
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IVC
<b>Kierunek badania</b>	Retrospektywny
<b>Testowana hipoteza</b>	Nie dotyczy
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Niezaślepienie
<b>Analiza wyników</b>	Nie dotyczy
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	5/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.3)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	Badanie niezależne
<b>PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU</b>	
<b>Oceniane punkty końcowe: ORR, OS, PFS</b>	
<b>KOMENTARZ</b>	
-	

a) Charakterystykę populacji przedstawiono w odniesieniu do podgrupy pacjentów leczonych NIV+IPI.  
b) Dotyczy całego badania, w tym również leczonych anty-PD-1 w monoterapii.

<b>Ludford 2021</b>
Dwuośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę patologicznych odpowiedzi i wyników klinicznych pacjentów z mCRC z dMMR leczonych inhibitorami punktów kontrolnych przed resekcją chirurgiczną guza pierwotnego i/lub przerzutów.

Ludford 2021		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) pacjenci z nieresekcyjnym CRC w stadium III–IV z dMMR potwierdzonym metodami immunohistochemicznymi lub MSI-H potwierdzoną badaniem PCR leczeni anty-PD-1 z/bez anty-CTLA-4 w <i>University of Texas MD Anderson Cancer Center</i> (Houston, TX, USA) lub <i>Saint-Antoine Hospital</i> (Paryż, Francja) w okresie pomiędzy XI 2016 – XII 2018		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
bd		
POPULACJA	NIV+IPI <sup>a</sup>	
Liczebność	6	
Wiek	Średnia (SDe) w latach	44,2 (9,2) <sup>b</sup>
	Mediana (zakres) w latach	38,5 (37–59) <sup>b</sup>
	<65 lat, n (%)	6 (100)
	65–74 lata, n (%)	0 (0)
	≥75 lat, n (%)	0 (0)
Mężczyźni, n (%)	6 (100)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	bd
	Inne	bd
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)	I	bd
	II	bd
	III	bd
	IV	bd
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	I	0 (0)
	II	0 (0)
	III	0 (0)
	IV	6 (100)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Lewa strona jelita grubego	4 (67)
	Prawa strona jelita grubego	2 (33)
	Guz obustronny	bd
Status genów <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i> , n (%)	Brak mutacji <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i>	bd
	Mutacja <i>BRAF</i>	bd
	Mutacja <i>KRAS</i>	bd
	Nieznany	bd
Zespół Lyncha, n (%)	Tak	5 (83) <sup>c</sup>
	Nie	1 (17)
	Nieznany	bd
dMMR/MSI-H, n (%)	53 (100)	
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	PCR	bd
	IHC	bd
	PCR i IHC	bd
Wyjściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	bd
	≥1%	bd
	Nieznana	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	I	bd
	II	bd

<b>Ludford 2021</b>		
	≥III	bd
	<b>Oksaliplatyna</b>	bd
	<b>Irynotekan</b>	bd
	<b>5-fluorouracyl lub kapecytabina</b>	bd
<b>Uprzednio stosowane substancje, n (%)</b>	<b>Anty-VEGF</b>	bd
	<b>Anty-EGFR</b>	bd
	<b>Regorafenib</b>	bd
	<b>Triflurydyna/typiracyl</b>	bd
	<b>Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)</b>	bd
	<b>Uprzednia radioterapia, n (%)</b>	bd
<b>SCHEMAT BADANIA</b>		
<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	NIV+IPI (brak szczegółów dotyczących dawkowania)	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Nie dotyczy	
<b>Kointerwencje</b>	Leczenie operacyjne u 6 (100%)	
<b>Okres leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana czasu leczenia NIV+IPI przed leczeniem operacyjnym: 12 mies.</li> <li>• Średnia (SDe) liczba cykli: 27,5 (11,8); mediana (zakres) liczby cykli: 24 (12–57)<sup>b</sup></li> </ul>	
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana (zakres): 22 (14,5–40) mies.<sup>c</sup></li> </ul>	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IVC	
<b>Kierunek badania</b>	Retrospektywny	
<b>Testowana hipoteza</b>	Nie dotyczy	
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy	
<b>Zaślepienie</b>	Niezaslepienie	
<b>Analiza wyników</b>	Nie dotyczy	
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd	
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	4/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.3)	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA, Francja)	
<b>Sponsor badania</b>	Badanie niezależne	
<b>PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU</b>		
<b>Oceniane punkty końcowe: ORR</b>		
<b>KOMENTARZ</b>		
W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki ORR przed przeprowadzeniem leczenia operacyjnego.		

a) Charakterystykę populacji przedstawiono w odniesieniu do podgrupy pacjentów leczonych NIV+IPI.

b) Obliczenia własne na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów.

c) W tym jeden pacjent z zespołem podobnym do zespołu Lyncha (*Lynch-like*).

b) Dotyczy całego badania, w tym również leczonych anty-PD-1 w monoterapii. Mediana liczona od rozpoczęcia leczenia inhibitorami punktów kontrolnych.

## B.2. Charakterystyka badań dla komparatorów

<b>Tougeron 2020</b>
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu ocenę rokowania i wrażliwości na chemioterapię pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC.

<b>Tougeron 2020</b>			
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>			
1) pacjenci z histologicznie potwierdzonym dMMR/MSI-H mCRC zdiagnozowani w okresie I 2007 – XII 2017 w 18 francuskich ośrodkach			
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>			
bd			
<b>POPULACJA</b>		<b>SoC (II linia)</b>	<b>SoC (III linia)</b>
<b>Liczebność</b>		136	56
<b>Wiek</b>	<b>Średnia (SDe) w latach</b>	bd	bd
	<b>Mediana (zakres) w latach</b>	56,1 (17,6–91,1)	bd
	<b>&lt;65 lat, n (%)</b>	88 (65)	41 (73)
	<b>65–74 lata, n (%)</b>	48 (35)	14 (25)
	<b>≥75 lat, n (%)</b>		
<b>Mężczyźni, n (%)</b>		67 (49)	30 (54)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd
<b>Stan sprawności wg WHO, n (%)</b>	<b>0</b>		
	<b>1</b>	54 (40)	17 (30)
	<b>2</b>	13 (10)	8 (14)
	<b>3</b>	bd	
	<b>Brak danych</b>	69 (51)	31 (55)
<b>Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	bd	bd
	<b>II</b>	bd	bd
	<b>III</b>	bd	bd
	<b>IV</b>	bd	bd
<b>Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)</b>	<b>I</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>II</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>III</b>	0 (0)	0 (0)
	<b>IV</b>	136 (100)	56 (100)
<b>Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)</b>	<b>Prawa strona okrężnicy</b>	101 (74)	41 (73)
	<b>Lewa strona okrężnicy</b>	25 (18)	9 (16)
	<b>Odbytnica</b>	10 (7)	bd
<b>Status genów KRAS i BRAF, n (%)</b>	<b>Brak mutacji RAS i BRAF</b>	bd	bd
	<b>Mutacja BRAF</b>	37 (27)	18 (32)
	<b>Mutacja RAS</b>	46 (34)	18 (32)
	<b>Nieznany</b>	bd	bd
<b>Zespół Lyncha, n (%)</b>	<b>Tak</b>	68 (49)	26 (46)
	<b>Nie</b>	46 (34)	19 (34)
	<b>Nieznany</b>	22 (16)	11 (20)
<b>dMMR/MSI-H, n (%)</b>		136 (100)	56 (100)
<b>Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)</b>	<b>PCR</b>	bd	bd
	<b>IHC</b>	bd	bd
	<b>PCR i IHC</b>	bd	bd
<b>Wyściowa ekspresja PD-L1, n (%)</b>	<b>&lt;1%</b>	bd	bd
	<b>≥1%</b>	bd	bd

<b>Tougeron 2020</b>			
	<b>Nieznana</b>	bd	bd
<b>Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)</b>	<b>I</b>	136 (100)	0 (0)
	<b>II</b>	0 (0)	56 (100)
	<b>≥III</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Uprzednio stosowane substancje, n (%)</b>	<b>Oksaliplatyna</b>	59 (43)	29 (52) / 15 (27) <sup>a</sup>
	<b>Irynotekan</b>	41 (30)	19 (34) / 36 (64) <sup>a</sup>
	<b>5-fluorouracyl w monoterapii</b>	8 (6)	bd
	<b>Inne</b>	10 (7)	bd
	<b>Brak danych</b>	18 (13)	bd
	<b>Terapie celowane</b>	52 (38)	26 (46) / 44 (79) <sup>a</sup>
<b>Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)</b>		124 (91) <sup>b</sup>	bd <sup>c</sup>
<b>Uprzednia radioterapia, n (%)</b>		bd	bd

**SCHEMAT BADANIA**

<b>Schemat leczenia w grupie badanej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>II linia SoC:</b> chemioterapia oparta o irynotekan: 89 pacjentów (65%), oksaliplatynę: 33 pacjentów (24%), inną substancję: 8 pacjentów (6%), terapia celowana: 103 pacjentów (76%), w tym anti-EGFR: 26 pacjentów (19%), anti-VEGF: 75 pacjentów (55%), regorafenib: 2 pacjentów (1%)</li> <li>• <b>III linia SoC:</b> chemioterapia oparta o irynotekan: 29 pacjentów (52%), oksaliplatynę: 15 pacjentów (27%), terapia celowana: 40 pacjentów (71%), w tym anti-VEGF: 13 pacjentów (23%), anti-EGFR: 21 pacjentów (38%)</li> </ul>
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	Nie dotyczy
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres leczenia</b>	bd
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana [95% CI] okresu obserwacji dla całego badania: 38,05 [32,69; 47,05] mies. <sup>e</sup>

**OCENA WIARYGODNOŚCI**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IVC
<b>Kierunek badania</b>	Retrospektywny
<b>Testowana hipoteza</b>	Nie dotyczy
<b>Randomizacja</b>	Nie dotyczy
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Zaślepienie</b>	Niezaślepienie
<b>Analiza wyników</b>	Nie dotyczy
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	0 (0)
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	6/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.4)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Francja)
<b>Sponsor badania</b>	Badanie niezależne

**PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU**

**I-rzędowy punkt końcowy:** PFS u pacjentów poddanych I linii leczenia systemowego  
**Pozostałe punkty końcowe:** OS, PFS

**KOMENTARZ**

Do badania włączono łącznie 264 pacjentów poddanych co najmniej I linii leczenia systemowego, przy czym ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie charakterystyki wyników uwzględniono wyłącznie pacjentów poddanych II i III linii leczenia systemowego. Autorzy badania w ramach analizy wyników nie uwzględniali danych dla pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych.

a) Dane dla I linii / II linii leczenia systemowego.

b) Dane dla leczenia chirurgicznego guza pierwotnego. W badaniu podano również informację, że przed rozpoczęciem II linii leczenia systemowego, metastazektomię przeprowadzono u 40 pacjentów (29%).

c) Metastazektomię przed III linią leczenia systemowego przeprowadzono u 22 pacjentów (39%).

e) W abstrakcie Tougeron 2017 dostępne były również dane z wcześniejszej daty odcięcia, przy czym nie podano szczegółowych informacji nt. długości okresu obserwacji.

<b>Wensink 2021</b>		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, mające na celu ocenę przeżycia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC przed wdrożeniem immunoterapii		
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>		
1) pacjenci z histologicznie potwierdzonym dMMR mCRC zdiagnozowani w okresie I 2015 – XII 2017 w holenderskich ośrodkach i zarejestrowani w rejestrze NCR – <i>Netherlands Cancer Registry (population-based patients)</i> lub uczestniczący w badaniach klinicznych fazy III CAIRO, CAIRO2, CAIRO 3 ( <i>trials-based patients</i> )		
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>		
1) pacjenci poddani immunoterapii mCRC		
<b>POPULACJA</b>		<b>SoC (≥II linia)</b>
<b>Liczebność</b>		72 <sup>a</sup>
<b>Wiek</b>	<b>Średnia (SDe) w latach</b>	bd
	<b>Mediana (zakres) w latach</b>	63 (54–71)
	<b>&lt;65 lat, n (%)</b>	bd
	<b>65–74 lata, n (%)</b>	bd
	<b>≥75 lat, n (%)</b>	bd
<b>Mężczyźni, n (%)</b>		41 (57)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	bd
	<b>Inne</b>	bd
<b>Stan sprawności wg WHO, n (%)</b>	<b>0</b>	11 (15)
	<b>1</b>	15 (21)
	<b>Brak danych</b>	46 (64)
<b>Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	0 (0)
	<b>II</b>	5 (7)
	<b>III</b>	10 (14)
	<b>IV</b>	56 (78)
<b>Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)</b>	<b>I</b>	0 (0)
	<b>II</b>	0 (0)
	<b>III</b>	0 (0)
	<b>IV</b>	72 (100)
<b>Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)</b>	<b>Prawa strona okrężnicy</b>	41 (57)
	<b>Lewa strona okrężnicy</b>	20 (28)
	<b>Odbytnica, zgięcie esiczo-odbytnicze</b>	9 (12)
	<b>Okrężnica – NOS</b>	2 (3)
<b>Status genów KRAS i BRAF, n (%)</b>	<b>Brak mutacji RAS i BRAF</b>	bd
	<b>Mutacja BRAF</b>	21 (29)
	<b>Mutacja RAS</b>	bd
	<b>Nieznany</b>	bd
<b>Zespół Lyncha, n (%)</b>	<b>Tak</b>	bd
	<b>Nie</b>	bd
	<b>Nieznany</b>	bd
<b>dMMR/MSI-H, n (%)</b>		72 (100)
<b>Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)</b>	<b>PCR</b>	bd
	<b>IHC</b>	bd

Wensink 2021		
	PCR i IHC	bd
Wyjściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	bd
	≥1%	bd
	Nieznana	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	I	51 (71)
	≥II	21 (29)
Uprzednio stosowane substancje, n (%)	Oksaliplatyna	bd <sup>b</sup>
	Irynotekan	bd <sup>b</sup>
	5-fluorouracyl lub kapecytabina	bd <sup>b</sup>
	Anty-VEGF	bd <sup>b</sup>
	Anty-EGFR	bd <sup>b</sup>
Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)		bd
Uprzednia radioterapia, n (%)		bd
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II linia SoC: monoterapia: 50 pacjentów (69%), skojarzenie dwóch leków: 21 pacjentów (29%), kapecytabina w monoterapii lub tegafur/uracyl: 2 pacjentów (3%), CAPOX/FOLFOX: 5 pacjentów (7%), irynotekan / CAPIRI/ FOLFIRI: 55 pacjentów (76%), FOLFIRINOX: 1 pacjent (1%), inna chemioterapia: 1 pacjent (1%), anty-VEGF: 6 pacjentów (8%), anty-EGFR: 11 pacjentów (15%)</li> <li>• III linia SoC: monoterapia: 14 pacjentów (67%), skojarzenie dwóch leków: 5 pacjentów (24%), kapecytabina w monoterapii lub tegafur/uracyl: 1 pacjent (5%), oksaliplatyna / CAPOX/FOLFOX: 6 pacjentów (29%), irynotekan / CAPIRI/ FOLFIRI: 1 pacjent (5%), inna chemioterapia: 1 pacjent (5%), anty-VEGF: 1 pacjent (5%), anty-EGFR: 8 pacjentów (38%)</li> </ul>	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	Mediana [IQR] okresu obserwacji dla całego badania <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,3 [3,1–17,6] mies. dla <i>population-based</i></li> <li>• 16,8 [9,5–22,8] mies. dla <i>trial-based</i></li> </ul>	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVC	
Kierunek badania	Retrospektywny	
Testowana hipoteza	Nie dotyczy	
Randomizacja	Nie dotyczy	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Niezaślepienie	
Analiza wyników	Nie dotyczy	
Utrata z badania, n (%)	0 (0)	
Ocena wiarygodności wg NICE	5/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.4)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia)	
Sponsor badania	Badanie niezależne	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU		
Oceniane punkty końcowe: OS, PFS		
KOMENTARZ		
-		

a) W tym 29 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych CAIRO, CAIRO2, CAIRO3.



b) W badaniu nie podano szczegółowych informacji nt. poprzedniego leczenia pacjentów poddanych co najmniej II linii leczenia systemowego. Przedstawiono natomiast dane dotyczące leczenia systemowego dla wszystkich pacjentów poddanych I linii leczenia systemowego (n = 173), co obejmuje również analizowaną podgrupę pacjentów. W ramach I linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC zastosowano: monoterapię u 35 pacjentów (20%), skojarzenie dwóch leków u 132 pacjentów (76%) lub trzech leków u 5 pacjentów (3%). U większości chorych w I linii zastosowano schematy FOLFOX/CAPEOX: 113 pacjentów (65%), rzadziej natomiast wybierano monoterapię kapecytabiną: 34 pacjentów (20%), schematy z irynotekaniem, tj. irynotekan w monoterapii / CAPIRI/ FOLFIRI: 20 pacjentów (12%), FOLFIRINOX: 5 pacjentów (3%) lub inne: 1 pacjent (1%). Terapię celowaną z wykorzystaniem anti-VEGF podano u 89 pacjentów (51%), anti-EGFR u 3 pacjentów (2%), natomiast anti-VEGF z anti-EGFR u 13 pacjentów (8%).

c) W abstrakcie Wensink 2019 dostępne były również dane z wcześniejszej daty odcięcia, przy czym nie podano szczegółowych informacji nt. długości okresu obserwacji.

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]




## Alex 2017

Retrospektywne, jednośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne, mające na celu ocenę odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów z mCRC, w zależności od obecności lub braku dMMR

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1) pacjenci leczeni w Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Brazylia), w okresie I 2009 do VI 2013<sup>a</sup>; 2) potwierdzone rozpoznanie CRC; 3) dostępność materiału do badań laboratoryjnych; 4) udokumentowana nieoperacyjna choroba przerzutowa 5) zastosowanie oksaliplatyny w I linii leczenia mCRC; 6) dostępność co najmniej 2 różnych ocen radiologicznych (przed leczeniem, po zastosowaniu leczenia)

**KRYTERIA WYKLUCZENIA**

1) pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych; 2) pacjenci otrzymujący schemat leczenia z oksaliplatyną po metastazektomii bez ewidentnej choroby makroskopowej

POPULACJA		SoC (II linia)	SoC (III linia)
Liczebność		22	8
Wiek	Średnia (SDe) w latach	bd	bd
	Mediana (zakres) w latach	bd	bd
	<65 lat, n (%)	bd	bd
	65–74 lata, n (%)	bd	bd
	≥75 lat, n (%)	bd	bd
Mężczyźni, n (%)		bd	bd
Rasa, n (%)	Kaukaska	bd	bd
	Inne	bd	bd
Stan sprawności wg WHO/ECOG, n (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)	I	bd	bd
	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	I	bd	bd
	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Prawa strona okrężnicy	bd	bd

Alex 2017			
	Lewa strona okrężnicy	bd	bd
	Odbytnica	bd	bd
Status genów <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i> , n (%)	Brak mutacji <i>KRAS</i> i <i>BRAF</i>	bd	bd
	Mutacja <i>BRAF</i>	bd	bd
	Mutacja <i>KRAS</i>	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Zespół Lyncha, n (%)	Tak	bd	bd
	Nie	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
dMMR/MSI-H, n (%)		22 (100)	8 (100)
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	PCR	bd	bd
	IHC	bd	bd
	PCR i IHC	bd	bd
Wyściowa ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	bd	bd
	≥1%	bd	bd
	Nieznana	bd	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	I	bd	bd
	II	bd	bd
	≥III	bd	bd
Uprzednio stosowane substancje, n (%)	Oksaliplatyna	22 (100)	8 (100)
	Irynotekan	bd	bd
	5-fluorouracyl	bd	bd
	Anty-VEGF	bd	bd
	Anty-EGFR	bd	bd
	Regorafenib	bd	bd
	Triflurydyna/typiracyl	bd	bd
	Inne	bd	bd
Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)		bd	bd
Uprzednia radioterapia, n (%)		bd	bd
SCHEMAT BADANIA			
Schemat leczenia w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II linia SoC: irynotekan w monoterapii 350 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie, co 3 tyg. (18 pacjentów), irynotekan + anty-EGFR (1 pacjent), bd (3 pacjentów)</li> <li>• III linia SoC: irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z cetuksymabem 500 mg/m<sup>2</sup> lub panitumumabem 6 mg/kg, dożylnie, w dniu 1. i 15. każdego cyklu (7 pacjentów), bd (4 pacjentów)</li> </ul>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	bd		
Okres obserwacji	• Mediana okresu obserwacji (zakres): 41,8 mies. (bd) <sup>b</sup>		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIIE		
Kierunek badania	Retrospektywny		
Testowana hipoteza	Nie dotyczy		
Randomizacja	Nie dotyczy		
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy		

Alex 2017	
Zaślepienie	Niezaślepienie
Analiza wyników	ITT ( <i>intention-to-treat</i> ), PP ( <i>per protocol</i> )
Utrata z badania, n (%)	0 (0)
Ocena wiarygodności wg NICE	6/8 punktów (szczegóły w Rozdz. B.4) <sup>d</sup>
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Brazylia)
Sponsor badania	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU	
Oceniane punkty końcowe: ORR wg kryteriów RECIST 1.1., OS <sup>e</sup>	
KOMENTARZ	
W badaniu nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk poddanych II i III linii SoC.	

- a) Ostatecznie do analizy wyników włączano również pacjentów spoza analizowanego okresu, ze zidentyfikowanym mCRC z dMMR.  
b) Dotyczy całego badania, w tym pacjentów poddanych wyłącznie I linii leczenia.  
c) Brak wyników dla tego punktu końcowego dla II i III linii leczenia.  
d) Standardowo do oceny badań kliniczno-kontrolnych używana jest skala New Castle-Ottawa (NOS), jednak ze względu na fakt, że w niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniano porównania, będącego przedmiotem badania (pacjenci z dMMR względem bez dMMR) uznano tę skalę jako nieodpowiednią. W związku z powyższym do oceny wiarygodności użyto skali NICE, jako odpowiedniej do oceny badania jednoramiennego.

### B.3. Ocena wiarygodności badań dla interwencji

Tabela 45.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – interwencja

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badania eksperymentalne		Badania RWD	
		CheckMate 142	GERCOR NIPICOL	Corti 2021	Ludford 2021
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	0	0
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	0	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	0
SUMA		7	7	5	4

### B.4. Ocena wiarygodności badań dla komparatorów

Tabela 46.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE – komparator

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badania RWD			
		Tougeron 2020	Wensink 2021	██████████	Alex 2017
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	█	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	0	█	1

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badania RWD			
		Tougeron 2020	Wensink 2021	██████████	Alex 2017
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	█	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	█	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0	0	█	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	█	1
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	█	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	█	1
<b>SUMA</b>		<b>6/8</b>	<b>5/8</b>	█	<b>6/8</b>

## B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 47.  
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Toh 2016	Gu 2019	Wrobel 2019	Petrelli 2020	Tang 2021	Therkildsen 2021	Wilson 2021	Pyo 2021	Shek 2021	
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	

Domena	Toh 2016	Gu 2019	Wrobel 2019	Petrelli 2020	Tang 2021	Therkildsen 2021	Wilson 2021	Pyo 2021	Shek 2021	
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NPM	TAK	NPM	NIE	NIE	NPM	NPM	TAK	TAK	
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NPM	NIE	NPM	NIE	NIE	NPM	NPM	TAK	NIE	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NPM	TAK	NPM	NIE	NIE	NPM	NPM	TAK	NIE	
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	<b>&gt;1xNIE</b>	
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	<b>Kryt. niska</b>	

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. NPM – nie przeprowadzono meta-analizy.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.



## Aneks C. Wyniki analizy klinicznej

### C.1. Pozostałe wyniki badania CheckMate 142

#### C.1.1. Skuteczność terapii – analizy cząstkowe

Tabela 48.  
Odpowiedź na leczenie w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe)

Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)					Ref.	
			CR	PR	SD	ORR	DCR		
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>									
CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	IA	4/119 (3)	61/119 (53)	37/119 (31)	65/119 (55)	95/119 (80)	[15, 17]	
		BICR	5/119 (4)	53/119 (45)	39/119 (33)	58/119 (49)	94/119 (79)	[17]	
	II / VII 2018 (25,4)	IA	7/119 (6)	62/119 (52)	33/119 (28)	69/119 (58)	96/119 (81)	[15]	
	III / II 2019 (31,5)	IA	9/119 (8)	63/119 (53)	30/119 (25)	72/119 (61)	96/119 (81)	[17]	
		BICR	17/119 (14)	54/119 (45)	29/119 (24)	71/119 (60)	98/119 (82)	[17]	
	IV / X 2020 (51,1)	IA	15/119 (13)	62/119 (52)	25/119 (21)	77/119 (65)	96/119 (81)	[17]	
		BICR	24/119 (20)	49/119 (41)	27/119 (23)	73/119 (61)	98/119 (82)	[17]	
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (nd <sup>a</sup> )	CeR	2/57 (4)	18/57 (32)	29/57 (51)	20/57 (35)	49/57 (86)	[26]
		I / XII 2019 (18,1)	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	17/57 (30)	34/57 (60)	51/57 (89)	[26]
	<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>								
GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (nd <sup>a</sup> )	CeR	2/57 (4)	18/57 (32)	30/57 (53)	20/57 (35)	50/57 (88)	[26]	
	I / XII 2019 (18,1)	CeR	11/57 (19)	23/57 (40)	18/57 (32)	34/57 (60)	52/57 (91)	[26]	

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)  
a) Odpowiedź na leczenie w 12 tyg. terapii.

Tabela 49.  
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe)

Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Typ oceny	TTR w mies.		DOR w mies.		oDOR n/N (%)	Ref.	
			N	Mediana (zakres)	N	Mediana [95% CI]			
CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	IA	65	2,76 (1,1–14,0)	65	NR [NE; NE]	61/65 (94)	[17]	
		BICR	58	2,76 (1,1–11,1)	58	NR [NE; NE]	51/58 (88)	[17]	
	II / VII 2018 (25,4)	IA	69	2,8 (1,1–24,4)	69	NR [NE; NE]	47/69 (68)	[15, 23]	
	III / II 2019 (31,5)	IA	72	2,76 (1,1–26,0)	72	NR [34,6; NE]	45/72 (63)	[17]	
		BICR	71	3,22 (1,1–34,3)	71	NR [30,0; NE]	49/71 (69)	[17]	
	IV / X 2020 (51,1)	IA	77	2,8 (1,1–37,1)	77	NR [NE; NE]	37/77 (48)	[17]	
		BICR	73	-	73	NR [NE; NE]	31/73 (42)	[17]	
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	CeR	34	5,7 [2,7; 8,2] <sup>a</sup>	34	NR [bd]	-	[26]

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)  
a) Mediana [95% CI].

Tabela 50.  
Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe)

Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Typ analizy	PFS w mies.		PFS, % [95% CI]					Ref.
			N	Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.	
<b>Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1</b>										
CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	IA	119	NR [NE; NE]	76,8 [bd]	71,1 [61,4; 78,7]	-	-	-	[17, 22]
		BICR	119	NR [NE; NE]	74,1 [bd]	68,0 [bd]	-	-	-	[17]
	II / VII 2018 (25,4)	IA	119	NR [23; NE]	-	71 [62; 78]	60 [50; 69]	-	-	[23]
	III / II 2019 (31,5)	IA	119	41,5 [32,8; 41,6]	-	71,6 [62,5; 78,9]	61,3 [51,7; 69,6]	-	-	[17]
		BICR	119	36,0 [27,9; NE]	-	69,8 [60,5; 77,3]	63,5 [53,9; 71,5]	-	-	[17]
	IV / X 2020 (51,1)	IA	119	NR [38,4; NE]	-	72,5 [63,4; 79,7]	63,0 [53,4; 71,2]	60,0 [50,2; 68,4]	52,8 [42,6; 62,0]	[17]
		BICR	119	56,3 [30,3; NE]	-	70,6 [61,3; 78,0]	63,2 [53,6; 71,3]	56,9 [47,1; 65,6]	54,5 [44,6; 63,5]	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	CeR	57	NR [NE; NE]	76,9 [63,5; 85,9]	72,9 [59,0; 82,7]	-	-	-
<b>Ocena wg kryteriów iRECIST</b>										
GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	CeR	57	NR [NE; NE]	78,6 [65,3; 87,2]	76,5 [63,0; 85,7]	-	-	-	[26]

BICR – ocena zaslepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)

Tabela 51.  
Przeżycie całkowite w badaniach dla NIV+IPI (analizy cząstkowe)

Analiza / cut-off (mOB w mies.)	N	OS w mies.		OS, % [95% CI]					Ref.	
		Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.			
<b>CheckMate 142</b>										
I / VIII 2017 (13,4)	119	NR [NE; NE]	89,9 [82,9; 94,1]	84,8 [77,0; 90,2]	-	-	-	-	[17]	
II / VII 2018 (25,4)	119	NE [NE; NE]	-	85 [77; 90]	74 [65; 81]	-	-	-	[23]	
III / II 2019 (31,5)	119	NR [NE; NE]	89,9 [82,9; 94,1]	84,9 [77,1; 90,2]	74,8 [66,0; 81,6]	-	-	-	[17]	
IV / X 2020 (51,1)	119	NR [NE; NE]	-	84,9 [77,1; 90,2]	74,8 [66,0; 81,6]	71,4 [62,3; 78,6]	70,5 [61,4; 77,9]	-	[17]	
<b>GERCOR NIPICOL</b>										
I / XII 2019 (18,1)	57	NR [NE; NE]	87,7 [76,0; 93,9]	84,0 [71,4; 91,3]	-	-	-	-	[26]	

## C.1.2. Wyniki w podgrupach

Tabela 52.

Odpowiedź na leczenie w zależności od liczby linii uprzedniego leczenia i wcześniejszego stosowania irynotekanu z oksaliplatyną w badaniu CheckMate 142 [17]

Punkt końcowy	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Typ oceny	Podgrupa	Uprzednie linie leczenia, n/N (%)			
				I	II	III	≥IV
ORR	I / VIII 2017 (13,4)	BICR	Populacja ogólna	17/27 (63)	25/43 (58)	15/29 (52)	7/19 (37)
			Pacjenci po 5FP, OXA i IRI	0/1 (0)	21/35 (60)	15/27 (56)	7/19 (37)

BICR – ocena zaslepionej, niezależnej komisji (blinded independent central review)

Tabela 53.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, obecności wybranych mutacji genetycznych oraz zespołu Lyncha w badaniu CheckMate 142

Punkt końcowy	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Podgrupa, n/N (%)							Ref.
		Ekspresja PD-L1		Obecność mutacji			Zespół Lyncha		
		≥1%	<1%	mBRAF	mKRAS	BRAF/KRAS wt	TAK	NIE	
ORR	I / VIII 2017 (13,4)	14/26 (54)	34/65 (52)	16/29 (55)	25/44 (57)	17/31 (55)	25/35 (71)	15/31 (48)	[12, 22]
	III / II 2019 (31,5)	16/27 (59)	45/70 (60)	20/30 (67)	25/44 (57)	18/31 (58)	27/35 (77)	20/35 (57)	[17]
	IV / X 2020 (50,9)	19/27 (70)	46/75 (61)	21/30 (70)	30/44 (68)	19/31 (61)	-	-	[15]
DCR	I / VIII 2017 (13,4)	20/26 (77)	51/65 (78)	23/29 (79)	37/44 (84)	24/31 (77)	30/35 (86)	25/31 (81)	[12]

BRAF/KRAS wt – brak mutacji genów BRAF i KRAS (wild type); mBRAF – mutacja genu BRAF; mKRAS – mutacja genu KRAS

Tabela 54.

Odpowiedź na leczenie w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu CheckMate 142 [17]

Podgrupa	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Typ oceny	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)				
			CR	PR	SD	ORR	DCR
Pacjenci po 5FP, OXA i IRI	I / VIII 2017 (13,4)	IA	2/82 (2)	41/82 (50)	28/82 (34)	43/82 (52)	67/82 (82)
		BICR	3/82 (4)	35/82 (43)	31/82 (37)	38/82 (46)	66/82 (81)
	III / II 2019 (31,5)	IA	5/82 (6)	44/82 (54)	22/82 (27)	49/82 (60)	68/82 (83)
		BICR	11/82 (13)	35/82 (43)	24/82 (29)	46/82 (56)	68/82 (83)
	IV / X 2020 (51,1)	IA	10/82 (12)	42/82 (51)	19/82 (23)	52/82 (63)	68/82 (83)
		BICR	16/82 (20)	32/82 (39)	22/82 (27)	48/82 (59)	68/82 (83)
Pacjenci po 5FP, OXA / IRI	III / II 2019 (31,5)	IA	4/37 (11)	19/37 (51)	8/37 (22)	23/37 (62)	28/37 (76)
		BICR	6/37 (16)	19/37 (51)	5/37 (14)	25/37 (68)	30/37 (81)
	IV / X 2020 (51,1)	IA	5/37 (14)	20/37 (54)	6/37 (16)	25/37 (68)	28/37 (76)
		BICR	8/37 (22)	17/37 (46)	5/37 (14)	25/37 (68)	30/37 (81)

BICR – ocena zaslepionej, niezależnej komisji (blinded independent central review); IA – ocena badacza (investigator assessment)

Tabela 55.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17]

Badanie	Analiza / cutoff (mOB w mies.)	Typ oceny	TTR w mies.		DOR w mies.		oDOR n/N (%)
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
Pacjenci po 5FP, OXA i IRI	I / VIII 2017 (13,4)	IA	43	2,76 (1,3–14,0)*	43	NR [NE; NE]	40/43 (90)
		BICR	38	3,33 (1,3–11,1)*	38	NR [1,9; NE]	34/38 (89)
	III / II 2019 (31,5)	IA	49	2,83 (1,3–26,0)	49	NR [NE; NE]	30/49 (61)

Badanie	Analiza / cutoff (mOB w mies.)	Typ oceny	TTR w mies.		DOR w mies.		oDOR	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	n/N (%)	
Pacjenci po 5FP, OXA / IRI	IV / X 2020 (51,1)	BICR	46	3,86 (1,3–34,3)	46	33,38 [30,03; NE]	30/46 (65)	
		IA	52	-	52	NR [NE; NE]	24/52 (46)	
	III / II 2019 (31,5)	BICR	48	-	48	NR [NE; NE]	19/48 (40)	
		IA	23	2,69 (1,1–24,4)*	23	NR [NE; NE]	15/23 (65)	
	IV / X 2020 (51,1)	BICR	25	2,73 (1,1–24,4)	25	NR [NE; NE]	19/25 (76)	
		IA	25	-	25	NR [39,36; NE]	13/25 (52)	
			BICR	25	-	25	NR [NE; NE]	12/25 (48)

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)

Tabela 56.  
Przeżycie całkowite w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17]

Podgrupa	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	OS w mies.			OS, % [95% CI]			
		N	Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
Pacjenci po 5FP, OXA i IRI	I / VIII 2017 (13,4)	82	NR [NE; NE]	90,2 [81,4; 95,0]	87,8 [78,4; 93,2]	-	-	-
	II / II 2019 (31,5)	82	NR [NE; NE]	90,2 [81,4; 95,0]	87,8 [78,5; 93,2]	75,8 [64,8; 83,5]	-	-
	III / X 2020 (51,1)	82	NR [NE; NE]	-	87,8 [78,5; 93,2]	75,6 [64,8; 83,5]	71,9 [60,8; 80,3]	71,9 [60,8; 80,3]
Pacjenci po 5FP, OXA / IRI	II / II 2019 (31,5)	37	NR [NE; NE]	89,2 [73,7; 95,8]	78,4 [61,4; 88,5]	73,0 [55,6; 84,4]	-	-
	III / X 2020(51,1)	37	NR [41,2; NE]	-	78,4 [61,4; 88,5]	73,0 [55,6; 84,4]	70,3 [52,8; 82,3]	67,5 [49,9; 80,0]

Tabela 57.  
Przeżycie wolne od progresji w zależności od uprzedniego leczenia w badaniu Checkmate 142 [17]

Podgrupa	Analiza / cutoff (mOB w mies.)	Typ analizy	PFS w mies.			PFS, % [95% CI]			
			N	Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
Pacjenci po 5FP, OXA i IRI	I / VIII 2017 (13,4)	IA	82	NR [NE; NE]	76,8 [bd]	71,1 [bd]	-	-	-
		BICR	82	NR [NE; NE]	75,9 [bd]	68,8 [bd]	-	-	-
	III / II 2019 (31,5)	IA	82	41,5 [27,8; 41,6]	-	72,7 [61,5; 81,1]	69,2 [51,3; 81,7]	-	-
		BICR	82	36,0 [27,4; NE]	-	69,7 [58,3; 78,6]	63,0 [51,3; 72,7]	-	-
	IV / X 2020 (51,1)	IA	82	NR [32,8; NE]	-	73,9 [62,9; 82,2]	65,5 [53,7; 74,9]	60,8 [48,8; 70,9]	51,9 [39,3; 63,0]
		BICR	82	56,3 [27,8; NE]	-	70,8 [59,4; 79,6]	63,9 [52,1; 73,5]	54,5 [42,3; 65,1]	50,8 [38,5; 61,9]
Pacjenci po 5FP, OXA / IRI	III / II 2019 (31,5)	IA	37	NR [16,9; NE]	-	63,0 [51,2; 72,7]	57,7 [39,9; 72,0]	-	-
		BICR	37	NR [16,5; NE]	-	70,1 [52,5; 82,2]	64,5 [46,8; 77,6]	-	-
	IV / X 2020 (51,1)	IA	37	NR [16,9; NE]	-	69,3 [51,4; 81,7]	57,8 [39,9; 72,0]	57,8 [39,9; 72,0]	54,4 [36,5; 69,2]
		BICR	37	NR [16,5; NE]	-	70,1 [52,5; 82,2]	61,7 [44,0; 75,2]	61,7 [44,0; 75,2]	61,7 [44,0; 75,2]

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (*blinded independent central review*); CeR – ocena organizowana w ośrodku centralnym, tj. *Saint-Antoine Hospital* w Paryżu (*central review*); IA – ocena badacza (*investigator assessment*)

## C.1.3. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii

Tabela 58.  
Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie leczenia w badaniach dla NIV+IPI

Punkt końcowy	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	n/N (%)	Ref.	
Kontynuowanie leczenia	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	75/119 (63)	[22]	
		II / VII 2018 (25,4)	58/119 (49)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	51/119 (43)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	15/119 (13)	[15]	
Ukończenie 12-mies. leczenia	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	36/57 (63)	[26]	
Ogółem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	44/119 (37)	[22]	
		II / VII 2018 (25,4)	61/119 (51)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	68/119 (57)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	104/119 (87)	[15]	
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	21/57 (37)	[26]	
	Progresja choroby	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	23/119 (19)	[22]
			II / VII 2018 (25,4)	32/119 (27)	[24]
			III / II 2019 (31,5)	33/119 (28)	[17]
IV / X 2020 (51,1)			38/119 (32)	[15]	
GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	8/57 (14)	[26]		
Maksymalna korzyść kliniczna	CheckMate 142	II / VII 2018 (25,4)	5/119 (4)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	7/119 (6)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	32/119 (27)	[15]	
Zaprzestanie leczenia	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	16/119 (13)	[22]	
		II / VII 2018 (25,4)	17/119 (14)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	17/119 (14)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	17/119 (14)	[15]	
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	7/57 (12) <sup>a</sup>	[26]	
	AE związane z leczeniem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	2/119 (2)	[22]
			II / VII 2018 (25,4)	2/119 (2)	[24]
III / II 2019 (31,5)			2/119 (2)	[17]	
IV / X 2020 (51,1)			4/119 (4)	[15]	
AE niezwiązane z leczeniem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	[22]	
		III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	1/119 (1)	[15]	
	Zgon	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	[22]
			III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	[17]
			IV / X 2020 (51,1)	1/119 (1)	[15]
GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	5/57 (9)	[26]		
Utrata z badania	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	[22]	
		II / VII 2018 (25,4)	1/119 (1)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	1/119 (1)	[15]	
Decyzja pacjenta	CheckMate 142	II / VII 2018 (25,4)	3/119 (3)	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	5/119 (4)	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	8/119 (7)	[15]	

Punkt końcowy	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	n/N (%)	Ref.
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	1/57 (2)	[26]
Inne	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	[22]
		II / VII 2018 (25,4)	1/119 (1)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	2/119 (2)	[17]
		IV / X 2020 (51,1)	3/119 (3)	[15]
Kontynuacja uczestnictwa w badaniu	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	114/119 (96)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	112/119 (94)	[17]
Zaprzestanie uczestnictwa w badaniu	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	5/119 (4)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	7/119 (6)	[17]

a) W tym u jednego pacjenta zakończone zgonem.

**Tabela 59.**  
Liczba podanych dawek w badaniach dla NIV+IPI

Punkt końcowy	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Średnia (SDe)	Mediana (zakres)	Ref.	
Czas trwania terapii	CheckMate 142	II / VII 2018 (25,4)	-	24,9 [15,8; NE]*	[24]	
		III / II 2019 (31,5)	-	24,9 [bd]*	[17]	
		IV / X 2020 (51,1)	-	24,9 [15,8; 33,2]*	[15]	
Liczba podanych dawek	NIV	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	-	24 (1–55)	[22]
			II / VII 2018 (25,4)	-	45 (1–80)	[24]
			III / II 2019 (31,5)	40,3 (28,6)	51 (1–93)	[17]
	IPI	CheckMate 142	IV / X 2020 (51,1)	-	51 (1–122)	[17]
			I / VIII 2017 (13,4)	-	4 (1–4)	[22]
			II / VII 2018 (25,4)	-	4 (1–4)	[24]
			III / II 2019 (31,5)	3,7 (0,8)	4 (1–4)	[17]
			IV / X 2020 (51,1)	-	4 (1–4)	[17]
			Skumulowana dawka w mg/kg	NIV	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)
	IPI	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)	3,70 (0,82)	4,00 (1,0–4,2)	[17]

\*95% CI

**Tabela 60.**  
Intensywność dawkowania w badaniach dla NIV+IPI

Punkt końcowy	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	NIV	IPI	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	
≥90%	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	90/119 (76)	101/119 (85)	[22]
≥110%		III / II 2019 (31,5)	0/119 (0)	0/119 (0)	[17]
90–109%		III / II 2019 (31,5)	91/119 (76)	101/119 (85)	[17]
70–89%		III / II 2019 (31,5)	26/119 (22)	15/119 (13)	[17]
50–69%		III / II 2019 (31,5)	2/119 (2)	3/119 (3)	[17]
<50%		III / II 2019 (31,5)	0/119 (0)	0/119 (0)	[17]

## C.1.4. Bezpieczeństwo terapii – analizy cząstkowe

Tabela 61.  
AE ogółem w badaniach dla NIV+IPI – analizy cząstkowe

Punkt końcowy	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	
<b>AE</b>					
Ogółem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	118/119 (99)	65/119 (55)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	118/119 (99)	71/119 (60)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	118/119 (99)	74/119 (62)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	32/57 (56)*	[17]
Prowadzące do zaprzestania leczenia	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	17/119 (14)	12/119 (10)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	19/119 (14)	13/119 (11)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	22/119 (18)	16/119 (13)	[17]
Ogółem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	87/119 (73)	38/119 (32)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	93/119 (78)	37/119 (31)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	95/119 (80)	38/119 (32)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	101/119 (85)	38/119 (32)	[17]
		GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	49/57 (86)	17/57 (30)*
Związane z leczeniem	Prowadzące do zaprzestania leczenia	I / VIII 2017 (13,4)	15/119 (13)	12/119 (10)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	16/119 (13)	12/119 (10)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	16/119 (13)	12/119 (10)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	16/119 (13)	12/119 (10)	[17]
		GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	7/57 (12)	-
<b>SAE</b>					
Ogółem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	57/119 (48)	45/119 (38)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	63/119 (53)	49/119 (41)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	66/119 (56)	53/119 (45)	[17]
Związane z leczeniem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	27/119 (23)	24/119 (20)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	27/119 (23)	24/119 (20)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	27/119 (23)	24/119 (20)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	27/119 (23)	24/119 (20)	[17]
<b>Zgony**</b>					
Ogółem	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	23/119 (19)	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	33/119 (28)	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	35/119 (29)	-	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	9/57 (16)	-	[26]
Z powodu AE	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	0/119 (0)	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	0/119 (0)	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	0/119 (0)	-	[17]
		GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	1/57 (2)	-

\*Stopnia 3–5

\*\* W badaniu CheckMate 142 żaden ze zgonów nie był spowodowany wystąpieniem zdarzenia niepożądanego i związany z leczeniem, natomiast w badaniu GERCOR NIPICOL 1 pacjent zmarł wskutek wstrząsu septycznego w przebiegu zapalenia wątroby, potencjalnie pochodzenia immunologicznego.



Tabela 62.  
AE szczegółowe w badaniach dla NIV+IPI – analizy cząstkowe

AE szczegółowe	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	AE, n/N (%)				Ref.
			Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4	
Anemia	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	28/119 (24)	9/119 (8)	-	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	39/119 (33)	9/119 (8)	11/119 (9)	3/119 (3)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	40/119 (34)	9/119 (8)	-	-	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	11/57 (19)	1/57 (2)*	[26]
Astenia	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	22/119 (18)	3/119 (3)	-	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	33/119 (28)	3/119 (3)	13/119 (11)	1/119 (1)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	34/119 (29)	3/119 (3)	-	-	[17]
Biegunka	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	53/119 (45)	4/119 (3)	26/119 (22)	2/119 (2)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	29/119 (24)	3/119 (3)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	64/119 (54)	7/119 (6)	30/119 (25)	3/119 (3)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	69/119 (58)	8/119 (7)	32/119 (27)	3/119 (3)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	20/57 (35)	2/57 (4)*	[26]
Ból brzucha	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	26/119 (22)	4/119 (3)	-	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	34/119 (29)	4/119 (3)	8/119 (7)	2/119 (2)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	38/119 (32)	4/119 (3)	-	-	[17]
Ból pleców	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	24/119 (20)	3/119 (3)	-	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	32/119 (27)	3/119 (3)	-	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	33/119 (28)	3/119 (3)	-	-	[17]
Cukrzyca	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*	[26]
Gorączka	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	42/119 (35)	0/119 (0)	18/119 (15)	0/119 (0)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	18/119 (15)	0/119 (0)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	50/119 (42)	0/119 (0)	18/119 (15)	0/119 (0)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	53/119 (45)	0/119 (0)	19/119 (16)	0/119 (0)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*	[26]
Jadłowstręt	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	4/57 (7)	1/57 (2)*	[26]
Kaszel	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	22/119 (18)	1/119 (1)	-	-	[17]
		III / II 2019 (31,5)	40/119 (34)	1/119 (1)	-	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	42/119 (35)	1/119 (1)	-	-	[17]
Nadczynność tarczycy	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)	18/119 (15)	0/119 (0)	-	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	-	-	17/119 (14)	-	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	8/57 (14)	0/57 (0)*	[26]
Niedoczynność tarczycy	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	-	-	16/119 (13)	1/19 (1)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	19/119 (16)	1/119 (1)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	22/119 (18)	1/119 (1)	21/119 (18)	1/119 (1)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	-	-	21/119 (18)	1/119 (1)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	6/57 (11)	0/57 (0)*	[26]
Niewydolność nadnerczy	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	3/57 (5)	1/57 (2)*	[26]
Nudności	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	31/119 (26)	1/119 (1)	16/119 (13)	1/119 (1)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	35/119 (29)	1/119 (1)	-	-	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	36/119 (30)	1/119 (1)	17/119 (14)	-	[17]

AE szczegółowe	Badanie	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	AE, n/N (%)				Ref.
			Bez względu na stopień	Stopnia 3–4	Związane z leczeniem	Związane z leczeniem stopnia 3–4	
Ostre uszkodzenie nerek	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*	[26]
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatyniny	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*	[26]
Podwyższony poziom AlAT	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)	22/119 (18)	9/18 (8)	-	-	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	7/57 (12)	4/57 (7)*	[26]
Podwyższony poziom AspAT	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	-	-	17/119 (14)	9/119 (8)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	19/119 (16)	9/119 (8)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	-	-	19/119 (16)	9/119 (8)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	-	-	20/119 (17)	10/119 (8)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	6/57 (11)	5/57 (9)*	[26]
Podwyższony poziom lipazy	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)	22/119 (18)	15/119 (13)	-	-	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	6/57 (11)	4/57 (7)*	[26]
Sarkoidoza płuca	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*	[26]
Świąd	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	33/119 (28)	2/119 (2)	20/119 (17)	2/119 (2)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	24/119 (20)	2/119 (2)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	40/119 (34)	2/119 (2)	24/119 (20)	2/119 (2)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	42/119 (35)	2/119 (2)	25/119 (21)	2/119 (2)	[17]
Trombocytopenia	CheckMate 142	III / II 2019 (31,5)	14/119 (12)	1/119 (1)	7/119 (6)	1/119 (1)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	3/57 (3)	1/57 (2)*	[26]
Wysypka	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	-	-	13/119 (11)	2/119 (2)	[17]
		III / II 2019 (31,5)	25/119 (21)	3/119 (3)	18/119 (15)	2/119 (2)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	-	-	19/119 (16)	3/119 (3)	[17]
Zapalenie błon śluzowych	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	6/57 (11)	1/57 (2)*	[26]
Zapalenie błony śluzowej oka	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2)	1/57 (2)*	[26]
Zapalenie żołądka	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	1/57 (2) <sup>a</sup>	1/57 (2)*	[26]
Zmęczenie	CheckMate 142	I / VIII 2017 (13,4)	39/119 (33)	4/119 (3)	21/119 (18)	2/119 (2)	[17]
		II / VII 2018 (25,4)	-	-	22/119 (18)	2/119 (2)	[24]
		III / II 2019 (31,5)	40/119 (34)	4/119 (3)	22/119 (18)	2/119 (2)	[17]
		IV / X 2020 (51,5)	41/119 (34)	4/119 (3)	22/119 (18)	2/119 (2)	[17]
	GERCOR NIPICOL	I / XII 2019 (18,1)	-	-	26/57 (46)	2/57 (4)*	[26]

\*Stopnia 3–5.

a) W publikacji głównej raportowano 0/57 (0), przy czym najpewniej nie uwzględniono pacjentów z AE stopnia 3–5.

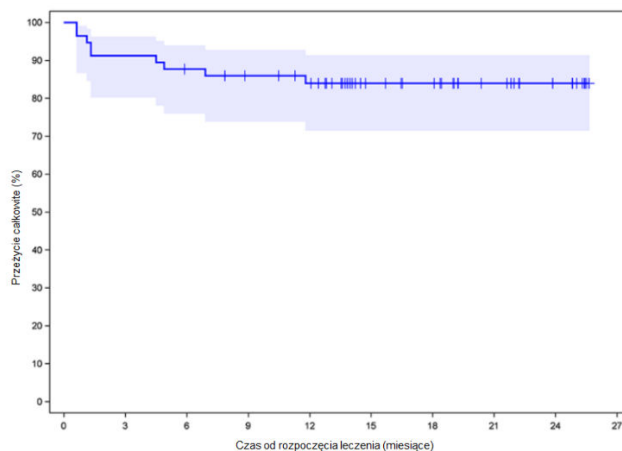
Tabela 63.  
AE immunologiczne dla NIV+IPI w badaniu CheckMate 142 [17] – analizy cząstkowe

Kategoria AE	Analiza / cut-off (mOB w mies.)	Immunologiczne AE, n/N (%)	
		Bez względu na stopień	Stopnia 3–4
<b>Leczone lekami immunomodulującymi</b>			
Zapalenie płuc	I / VIII 2017 (13,4)	2/119 (2)	0/119 (0)
	III / II 2019 (31,5)	3/119 (3)	0/119 (0)
Biegunka / zapalenie jelit	I / VIII 2017 (13,4)	8/119 (7)	4/119 (3)
	III / II 2019 (31,5)	8/119 (7)	4/119 (3)
Zapalenie wątroby	I / VIII 2017 (13,4)	10/119 (8)	9/119 (8)
	III / II 2019 (31,5)	12/119 (10)	10/119 (8)
Zapalenie nerek i zaburzenia nerek	I / VIII 2017 (13,4)	2/119 (2)	2/119 (2)
	III / II 2019 (31,5)	2/119 (2)	2/119 (2)
Wysypka	I / VIII 2017 (13,4)	17/119 (14)	5/119 (4)
	III / II 2019 (31,5)	20/119 (17)	5/119 (4)
Reakcje nadwrażliwości / związane z wlewem	I / VIII 2017 (13,4)	3/119 (3)	0/119 (0)
	III / II 2019 (31,5)	3/119 (3)	0/119 (0)
<b>Leczone lub nie lekami immunomodulującymi (endokrynne)</b>			
Niewydolność nadnerczy	I / VIII 2017 (13,4)	7/119 (6)	2/119 (2)
	III / II 2019 (31,5)	10/119 (8)	3/119 (3)
Niedoczynność przysadki	I / VIII 2017 (13,4)	4/119 (3)	3/119 (3)
	III / II 2019 (31,5)	5/119 (4)	3/119 (3)
Niedoczynność tarczycy / zapalenie tarczycy	I / VIII 2017 (13,4)	18/119 (15)	3/119 (3)
	III / II 2019 (31,5)	23/119 (19)	3/119 (3)
Nadczynność tarczycy	I / VIII 2017 (13,4)	14/119 (12)	0/119 (0)
	III / II 2019 (31,5)	18/119 (15)	0/119 (0)
Cukrzyca	I / VIII 2017 (13,4)	0/119 (0)	0/119 (0)
	III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	0/119 (0)
<b>Leczone lub nie lekami immunomodulującymi (inne AE specjalnego zainteresowania)</b>			
Zapalenie mózgu	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	1/119 (1)
	III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	1/119 (1)
	IV / X 2020 (51,5)	1/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie mięśni	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	1/119 (1)
	III / II 2019 (31,5)	2/119 (1)	1/119 (1)
	IV / X 2020 (51,5)	2/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie trzustki	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	1/119 (1)
	III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	1/119 (1)
	IV / X 2020 (51,5)	1/119 (1)	1/119 (1)
Zapalenie błony śluzowej oka	I / VIII 2017 (13,4)	1/119 (1)	1/119 (1)
	III / II 2019 (31,5)	1/119 (1)	1/119 (1)
	IV / X 2020 (51,5)	1/119 (1)	1/119 (1)

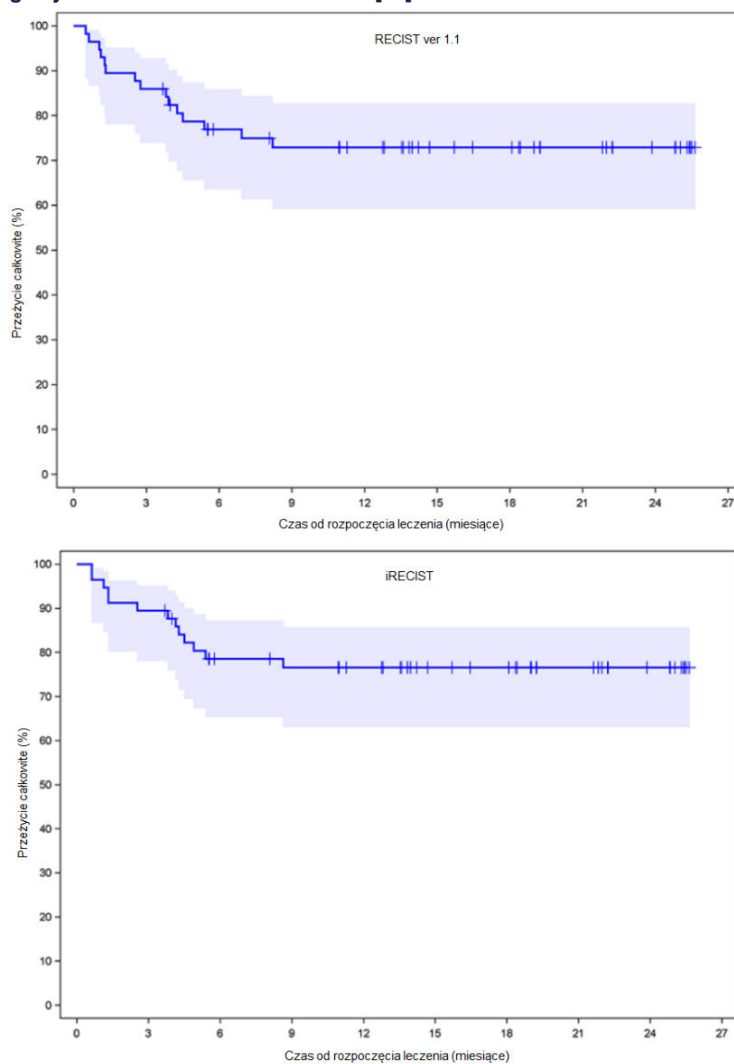
W ciągu do 100 dni od ostatniej dawki

## C.2. Dodatkowe wyniki badania GERCOR NIPICOL

**Wykres 13.**  
Przeżycie całkowite w badaniu GERCOR NIPICOL [26]



**Wykres 14.**  
Przeżycie wolne od progresji w badaniu GERCOR NIPICOL [26]



## C.3. Szczegółowe wyniki badań dla SoC

### C.3.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 64.  
Odpowiedź na leczenie w badaniach dla SoC

Badanie	mOB w mies.	Linia leczenia mCRC	Odpowiedź na leczenie, n/N (%)					Ref.
			CR	PR	SD	ORR	DCR	
Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1								
Alex 2017	41,8 <sup>a</sup>	II	bd	bd	bd	1/18 (6)	bd	[47]
Alex 2017	41,8 <sup>a</sup>	III	bd	bd	bd	0/8 (0)	bd	[47]

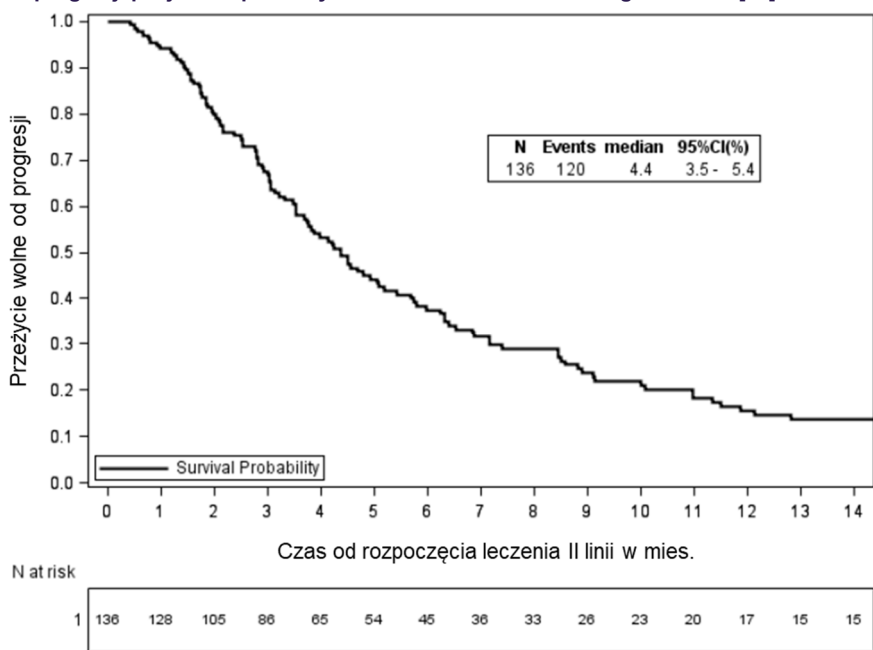
### C.3.2. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 65.  
Przeżycie wolne od progresji w badaniach dla SoC

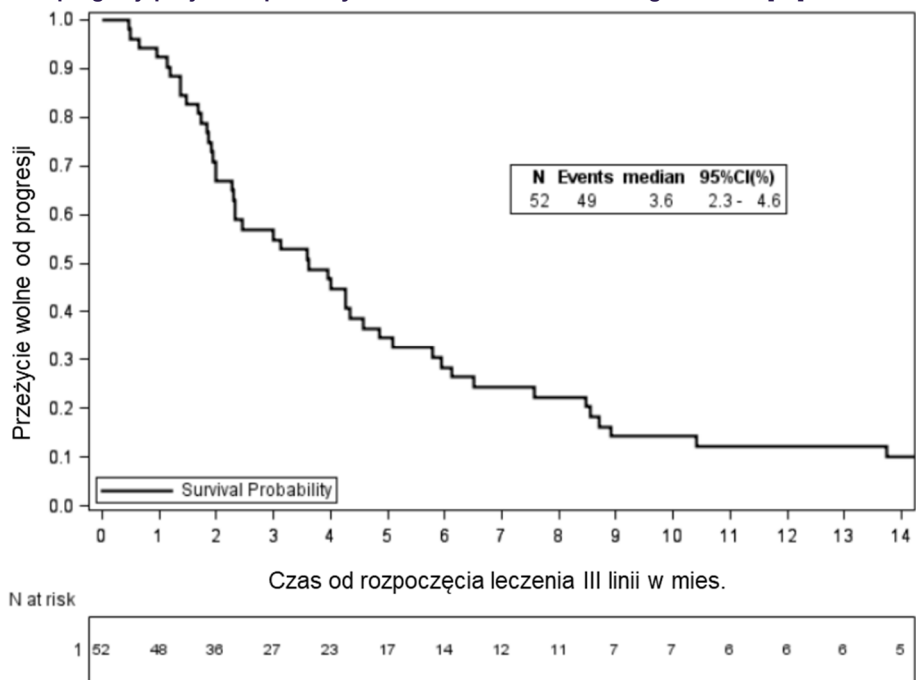
Badanie	mOB w mies.	Linia leczenia mCRC	Terapia	PFS w mies.		PFS, % (SE)			Ref.	
				N	Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.		
Wensink 2021	bd	II	SoC	48	2,2 [1,9; 4,2]	-	-	-	[45]	
	bd	II	SoC	bd	3,6 [bd]	-	-	-	[43]	
			SoC	136	4,4 [3,5; 5,4]	-	-	-	[44]	
			OXA	33	2,8 [2,0; 8,6]	-	-	-	[44]	
Tougeron 2020	38,05	II	IRI	89	4,5 [3,5; 6,2]	-	-	-	[44]	
			Anty-EGFR	75	4,5 [bd]	-	-	-	[44]	
			Anty-VEGF	26	4,4 [bd]	-	-	-	[44]	
			III	SoC	56	3,6 [2,3; 4,6]	-	-	-	[44]

<sup>a</sup>Czas do następnej linii leczenia (TTNT).

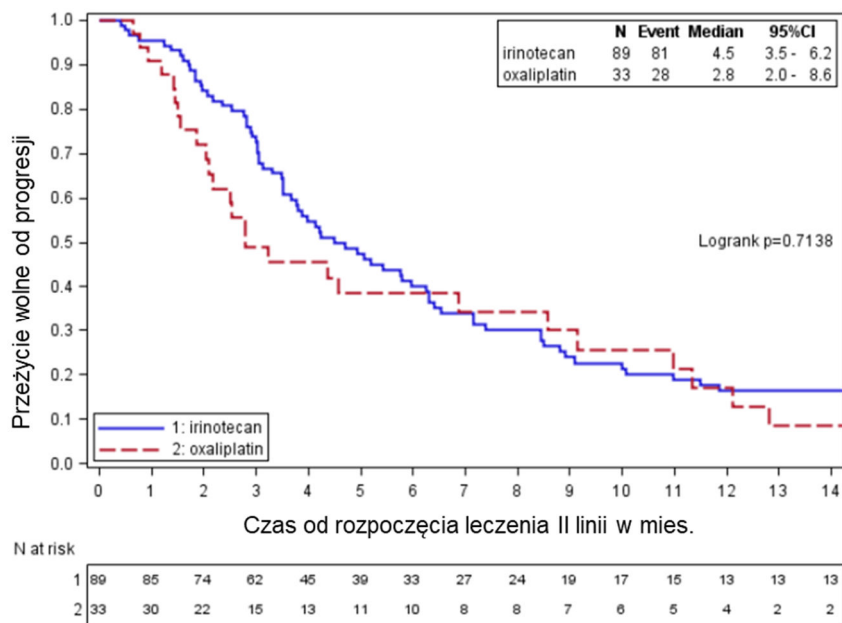
**Wykres 15.**  
**Przeżycie wolne od progresji pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44]**



**Wykres 16.**  
**Przeżycie wolne od progresji pacjentów poddanych III linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44]**



**Wykres 17.**  
**Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 w zależności od rodzaju chemioterapii [44]**



## C.3.3. Przeżycie całkowite

Tabela 66.  
Przeżycie całkowite w badaniach dla SoC

Badanie	mOB w mies.	Linia leczenia mCRC	Terapia	OS w mies.			OS, % (SE)			Ref.
				N	Mediana [95% CI]	6-mies.	12-mies.	24-mies.		
Wensink 2021	bd	II	SoC	48	6,1 [5,4; 9,7]	-	-	-	[45]	
	16,8	II <sup>a</sup>	SoC	43	6,1 [4,4; 8,9]	-	-	-	[46]	
	8,3	II <sup>b</sup>	SoC	27	6,7 [5,0; 10,2]	-	-	-	[46]	
	bd	II <sup>c</sup>	SoC	70	6,2 [5,4; 8,9]	-	-	-	[46]	
	bd	II <sup>d</sup>	SoC	bd	6,7 [5,0; 12,1]	-	17,4 [7,2; 42,4]*	-	[45, 46]	
	bd	III	SoC	19	3,6 [2,7; NR]	-	-	-	[46]	
Tougeron 2020	bd	II	SoC	bd	15,8 [bd]	-	-	-	[43]	
			SoC	136	21,6 [14,2; 25,3]	-	-	-	[44]	
			OXA	33	15,9 [6,8; 29,1]	-	-	-	[44]	
	38,05	II	IRI	89	24,0 [13,0; 28,4]	-	-	-	[44]	
			anty-VEGF	75	24,0 [bd]	-	-	-	[44]	
			anty-EGFR	26	18,9 [bd]	-	-	-	[44]	
	bd	III	SoC	bd	6,3 [bd]	-	-	-	[43]	
	38,05	III	SoC	56	13,7 [8,6; 20,8]	-	-	-	[44]	

\*% [95% CI]

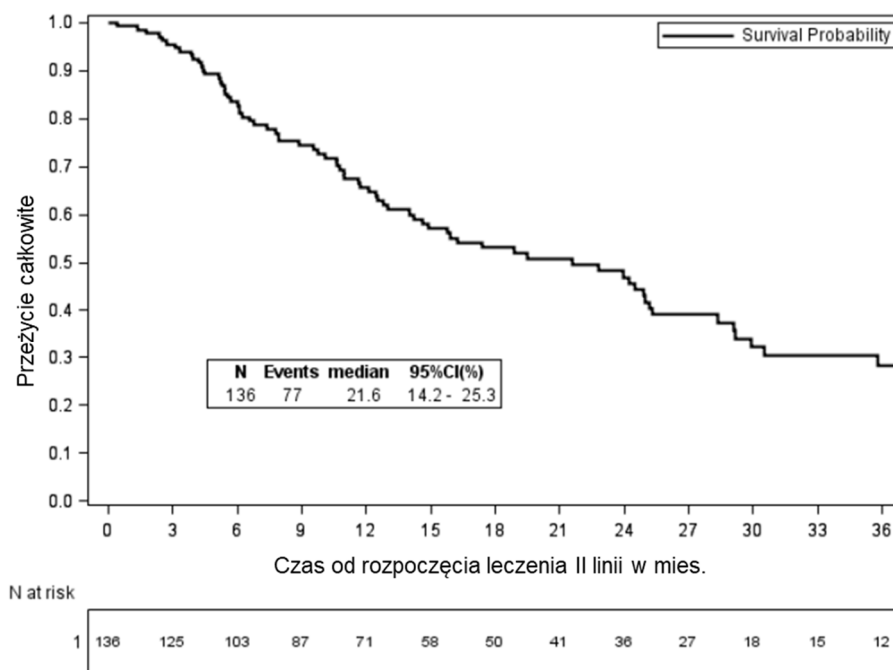
a) Dane dla pacjentów z *Netherlands Cancer Registry (population-based patients)*b) Dane dla pacjentów z badan CAIRO, CAIRO2 i CAIRO3 (*trial-based patients*)

c) Wyniki łączne dla obydwu kohort.

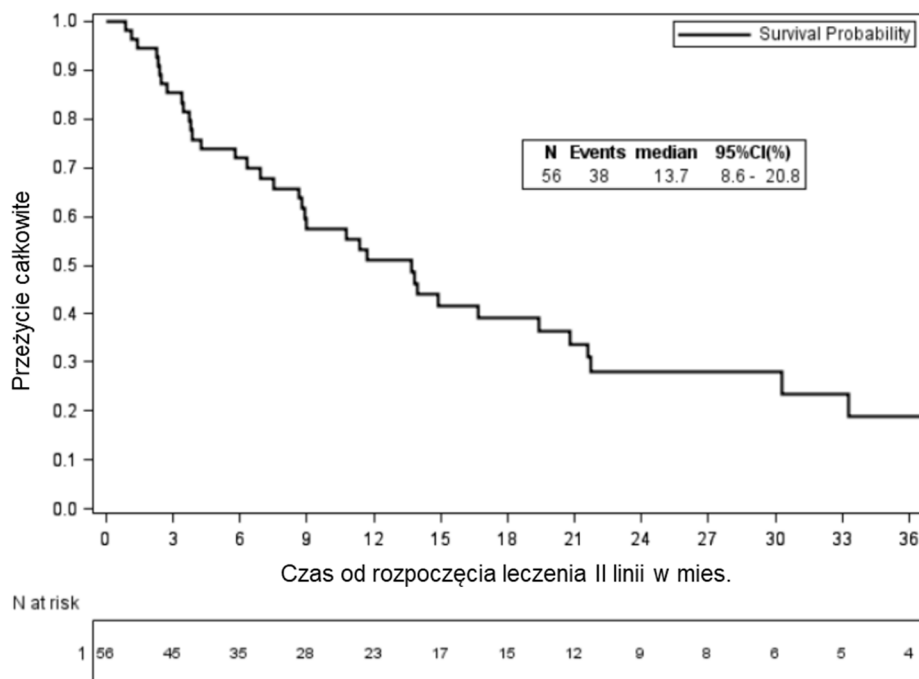
d) Dane dla pacjentów, dla których kryteria włączenia były zbliżone do badania CheckMate 142 (stan sprawności ogólnej  $\leq 1$ ).



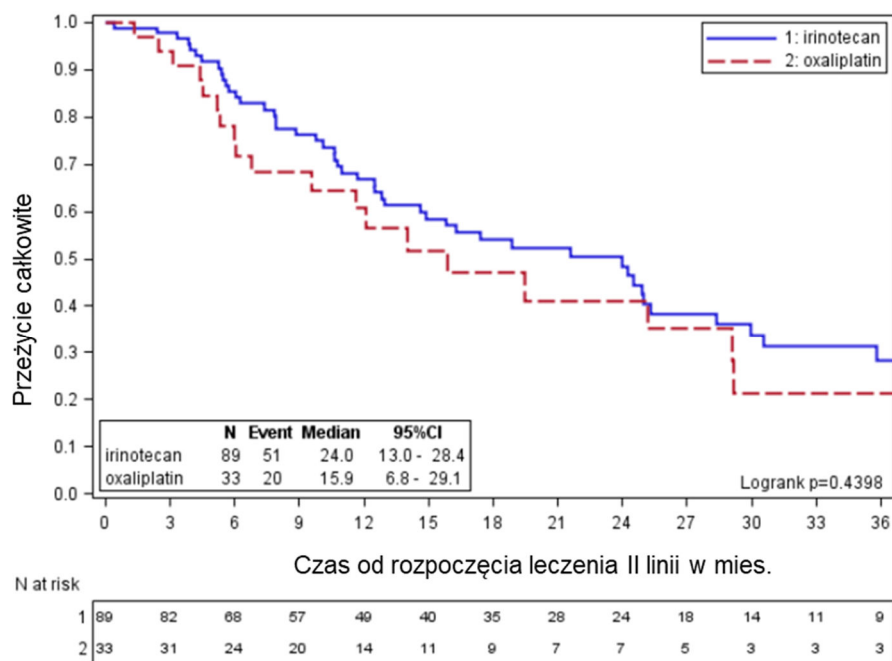
**Wykres 20.**  
Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44]



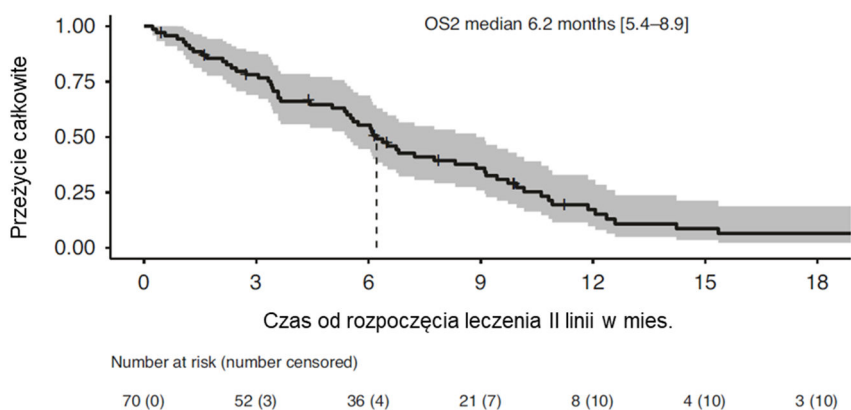
**Wykres 21.**  
Przeżycie całkowite pacjentów poddanych III linii SoC w badaniu Tougeron 2020 [44]



**Wykres 22.**  
Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Tougeron 2020 w zależności od rodzaju chemioterapii [44]



**Wykres 23.**  
Przeżycie całkowite pacjentów poddanych II linii SoC w badaniu Wensink 2021 [46]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### C.3.4. Bezpieczeństwo

W badaniach dla komparatora nie oceniano bezpieczeństwa.

### C.3.5. Jakość życia

W badaniach dla komparatora nie oceniano jakości życia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>4</sup> Przypomnieć w tym miejscu trzeba, że w CRC w stadium rozsiałym j rozpowszechnienie dMMR/MSI-H jest szacowane na około 5% [95%CI: 1–10%] [101, 102].

The table is a large grid with approximately 15 columns and 15 rows. It is almost entirely obscured by black redaction boxes. The only visible elements are the white background of the table cells and some small black squares that appear to be part of the data or the redaction process. The redaction covers the majority of the text and data within the table.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

## Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 70.  
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
OS	CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do zgonu.
	GERCOR NIPICOL	Czas od podania pierwszej dawki leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Corti 2021	Czas od pierwszego podania leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Wensink 2021	Czas od diagnozy choroby przerzutowej do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji ( <i>last follow-up</i> ), przeżycie całkowite obliczano dla każdej z linii leczenia oddzielnie (czas od rozpoczęcia I / II / III linii).
	Tougeron 2020	Czas od pierwszego dnia chemioterapii ± terapii celowanej do momentu zgonu.
PFS	CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do momentu pierwszej udokumentowanej progresji wg kryteriów RECIST ver. 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi jako pierwsze). Ocena została przeprowadzona zarówno przez badaczy, jak i niezależną, zaślepioną komisję (BICR).
	GERCOR NIPICOL	Czas od pierwszego podania leku do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (ocena w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1 i iRECIST) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi jako pierwsze).
	Corti 2021	Czas od pierwszego podania leku do progresji choroby wg kryteriów RECIST ver. 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpi pierwsze).
	Wensink 2021	Czas od rozpoczęcia terapii II linii do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci byli cenzorowani w przypadku braku udokumentowanej progresji choroby byli cenzorowani w momencie rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub operacji przerzutów, mającej na celu wyleczenie.
	Tougeron 2020	Czas od pierwszego podania chemioterapii ± terapii celowanej do momentu progresji lub zgonu (w zależności, które wystąpi jako pierwsze).
ORR	CheckMate 142	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1. Ocena została przeprowadzona zarówno przez badaczy, jak i niezależną, zaślepioną komisję (BICR).
	GERCOR NIPICOL	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1 oraz iRECIST.
	Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
	Alex 2017	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią, tj. całkowitą (CR) lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1 oraz iRECIST.
DCR	CheckMate 142	Liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią (CR, PR) lub stabilizacją choroby, trwającą co najmniej 12 tyg.
	GERCOR NIPICOL	Liczba pacjentów ze stabilizacją choroby (SD), odpowiedzią częściową (PR) lub całkowitą (CR). Ocena wg kryteriów RECIST ver. 1.1. i iRECIST.
	Ludford 2021	Nie zdefiniowano.
CR	CheckMate 142	Odpowiedź całkowita zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1., tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>• redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie),</li> <li>• wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>
	GERCOR NIPICOL	



Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Ludford 2021	Odpowiedź całkowita zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>
	CheckMate 142	Nie zdefiniowano.
PR	GERCOR NIPICOL	Odpowiedź częściowa zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>),</li> <li>wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR.</li> </ul>
	Ludford 2021	Odpowiedź częściowa zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR.</li> </ul>
	CheckMate 142	Nie zdefiniowano.
SD	GERCOR NIPICOL	Stabilizacja choroby zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1, tj.: brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio do CR, PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.
	Ludford 2021	Stabilizacja choroby zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio do CR, PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.
	CheckMate 142	Nie zdefiniowano.
PD	GERCOR NIPICOL	Progresja choroby zgodna z kryteriami RECIST ver. 1.1., tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD</li> </ul>
	Ludford 2021	Progresja choroby zgodna z kryteriami iRECIST, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD</li> <li>progresja choroby musi być potwierdzona po 4-8 tyg.</li> </ul>
	CheckMate 142	Nie zdefiniowano.
DOR	GERCOR NIPICOL	Czas od momentu uzyskania pierwszej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) do momentu pierwszej udokumentowanej progresji wg kryteriów RECIST ver. 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności, które wystąpiło jako pierwsze).
	CheckMate 142	Nie zdefiniowano.
oDOR	CheckMate 142	Liczba pacjentów z trwającą odpowiedzią, tj. u tych, u których nie doszło do progresji choroby i nie wdrożono kolejnej linii leczenia.
TTR	CheckMate 142	Czas od pierwszego podania leku do uzyskania odpowiedzi na leczenie.
	GERCOR NIPICOL	Nie zdefiniowano.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
<b>EORTC-QLQ-C30</b>	CheckMate 142	Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 składa się z 30 pytań, zgrupowanych jako 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, poznawcze oraz pełnienia roli społecznych), 3 skal objawowych (zmęczenie, nudności/wymioty i ból), 6 pojedynczych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe) oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Dla każdego z pytań dostępne są 4 możliwe opcje odpowiedzi, gdzie 1 oznacza „wcale nie” a 4 „bardzo”. Wyniki uzyskiwane są w zakresie 0-100 punktów, gdzie wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia, a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie. Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 10 punktów.
<b>QoL</b>		
<b>EQ-5D-VAS</b>	CheckMate 142	Kwestionariusz EQ-5D składa się z 5 opisowych domen (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz skali wzrokowo-analogowej (ocena własna zdrowia). Dla każdej z domen respondenci wskazują jedną z 3 możliwych odpowiedzi: „brak problemów”, „obecne pewne trudności”, „obecne ekstremalne trudności”. W odniesieniu do własnej oceny zdrowia na skali wzrokowo-analogowej (VAS) wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia. Minimalnie istotna klinicznie różnica dla skali wzrokowo-analogowej wynosi 7 punktów.

## Aneks E. Badania wykluczone z analizy klinicznej

### E.1. Przeszukanie dla wnioskowanej interwencji

Tabela 71.  
Badania wykluczone (przeszukanie dla NIV+IPI)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Liu 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	PD-1 blockade in neoadjuvant setting of DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer	Liu, D.-X.; Li, D.-D.; He, W.; Ke, C.-F.; Jiang, W.; Tang et al.	Oncolimmunology. 2020;9(1):1711650
2.	Sahin 2021	Interwencja	Różne rodzaje inhibitorów punktów kontrolnych (brak wyników w podgrupie dla NIV+IPI)	Mismatch Repair (MMR) Gene Alteration and BRAF V600E Mutation Are Potential Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in MMR-Deficient Colorectal Cancer	Sahin, I.H.; Goyal, S.; Pumpalova, Y.; Sonbol, M.B.; Das, S.; Haraldsdottir, S et al.	Oncologist. 2021;26:668-675
3.	Serpas 2020	Interwencja	Różne rodzaje inhibitorów punktów kontrolnych (brak wyników w podgrupie dla NIV+IPI)	Impact of antibiotic exposure on the efficacy of immune checkpoint blockade in MSI-H metastatic CRC	Serpas, V.; Rogers, J.E.; Xiao, L.; Mola-Rudd, K.; Dasari, A.; Kee, B.K. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(4_suppl):161
4.	Das 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem lokalizacji nowotworu (wątroba, jelito grube, żołądek) oraz rodzaju stosowanych inhibitorów punktów kontrolnych	Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in gastrointestinal (GI) cancer: Immune-related adverse events (IRAEs) and efficacy	Das, S.; Keon Ciombor, K.; Haraldsdottir, S.; Pumpalova, Y.S.; Sahin, I.H.; Shyr, Y. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):4116
5.	Lam 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem lokalizacji nowotworu oraz rodzaju terapii; brak informacji o wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną	Nivolumab, alone or with ipilimumab, for mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: A United Kingdom multicentre analysis of patient outcomes	Lam, J.J.M.; Bridgewater, J.; Alani, M.; Mullaitha, S.; Braun, M.; Kunene, V.; Bajal et al.	Annals of Oncology. 2020;31:S453
6.	Pietrantonio 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem lokalizacji nowotworu i rodzaju terapii; stan sprawności ECOG 2-3	Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden	Pietrantonio, F.; Loupakis, F.; Randon, G.; Raimondi, A.; Salati, M.; Trapani, D et al.	Oncologist. 2020;25:803-809

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
7.	Lenz 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update	Lenz, H.-J.; Lonardi, S.; Zagonel, V.; Van Cutsem, E.; Limon, M.L.; Wong, K.Y.M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):3521
8.	Lenz 2020	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update	Lenz, H.-J.; Lonardi, S.; Zagonel, V.; Van Cutsem, E.; Limon, M.L.; Wong, M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4040
9.	Lenz 2020	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update	Lenz, H.-J.; Lonardi, S.; Zagonel, V.; Van Cutsem, E.; Limon, M.L.; Wong, K.Y.M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(4_suppl):11
10.	Lenz 2021	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Subgroup analyses of patients(pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient(MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line(1L) therapy: Two-year clinical update	Lenz, H.-J.; Lonardi, S.; Zagonel, V.; Van Cutsem, E.; Limon, M.L.; Wong, K.Y.M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):58
11.	Lenz 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/ mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC)	Lenz, H.-J.; Van Cutsem, E.; Limon, M.L.; Wong, K.Y.; Hendlish, A.; Aglietta, M. et al.	Annals of Oncology. 2018;29:viii714
12.	Chalabi 2020	Populacja	Pacjenci z CRC w stadium I-III poddani terapii neoadjuwantowej	Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers.	Chalabi, M.; Fanchi, L. F.; Dijkstra, K. K.; Van den Berg, J. G.; Aalbers, A. G.; S korska, K. et al.	Nat Med. 2020 Apr;26(4):566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8. Epub 2020 Apr 6.
13.	Kopetz 2018	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (analiza dotycząca utraty funkcjonalności kinazy Janusa w badaniu CheckMate 142)	Exploratory analysis of Janus kinase 1 (JAK1) loss-of-function (LoF) mutations in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab + ipilimumab in CheckMate-142	Kopetz, S.; Andre, T.; Overman, M.J.; Zagonel, V.; Lonardi, S.; Aglietta, M. et al.	Cancer Research. 2018;78(13 Suppl):2603
14.	Kopetz 2017	Punkty końcowe	Brak nowych wyników (analiza w podgrupach dotycząca mikrobiomu jelitowego w badaniu CheckMate 142)	Microbiome analyses in patients with previously treated, deficient DNA mismatch repair/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer treated with nivolumab ± ipilimumab: CheckMate 142	Kopetz, S.; Zagonel, V.; Overman, M.J.; McDermott, R.; Morse, M.A.; Chen, F.L. et al.	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2017;5(Suppl 2):87
15.	Kasi 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Circulating tumor DNA (ctDNA) serial analysis during progression on PD-1 blockade and later ctla4 rescue in patients with mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer	Kasi, P.; Chan, C.	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2020;8:A12-A13

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
16.	EUCTR2018-000040-26-GB 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	Nivo versus Nivo/Ipi or versus other chemotherapies to treat colorectal cancer	EUCTR2018-000040-26-GB	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-GB">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000040-26-GB</a> .
17.	NCT02060188 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread	NCT02060188	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02060188</a>
18.	NCT04008030 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Patients With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	NCT04008030	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04008030">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04008030</a>
19.	NCT04730544 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Identification of the Optimal Combination Dosing Schedule of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With dMMR and/or MSI Metastatic Colorectal Cancer: a GERCOR Open-label, Randomized, Non-comparative, Two-stage Phase II Trial	NCT04730544	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730544">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730544</a> . 2021;:
20.	Abdullaev S 2020	Punkty końcowe	Brak wyników (abstrakt do badania CheckMate 8W)	A phase III study of nivolumab (NIVO), NIVO + ipilimumab (IPI), or chemotherapy (CT) for microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): checkmate 8HW	Abdullaev S; Andre T; Lei M; Lenz H-J; Novotny J; Paulson AS et al.	Journal of clinical oncology. 2020;38(4_suppl):TPS266
21.	Jutagir 2021	Typ publikacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego (brak ocenianych punktów końcowych)	Disparities in the use of checkpoint inhibitors and CAR Tcell therapy: A systematic review	Jutagir, D.R.; Espinosa, A.; Lopez, M.; Rasool, B.; Gomez, T.; Brown, A. F. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):e18541
22.	Gourd 2018	Typ publikacji	Komentarz/news	Nivolumab plus ipilimumab in metastatic colorectal cancer.	Gourd, Elizabeth	Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):e139. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30067-6. Epub 2018 Jan 26.
23.	NA 2018	Typ publikacji	Komentarz/news	Nivolumab plus Ipilimumab Achieves Responses in dMMR/MSI-H Tumors.	NA	Cancer Discov. 2018 Mar;8(3):263. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2018-017. Epub 2018 Feb 2.
24.	Hulo 2020	Typ publikacji	Opis przypadku	Acute Ulceronecrotic Gastritis With Cytomegalovirus Reactivation: Uncommon Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer	Hulo, P.; Touchefeu, Y.; Cauchin, E.; Archambeaud, I.; Chapelle, N.; Bossard, et al.	Clinical Colorectal Cancer. 2020;19:e183-e188

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
25.	Nevgi 2020	Typ publikacji	Opis przypadku	Sustained remission of Lynch syndrome-associated metastatic adrenocortical carcinoma following checkpoint inhibitor therapy-associated multiorgan autoimmunity	Nevgi, A.; Klein, O.; Cheung, A.S.	Clinical Endocrinology. 2020;93:214-216
26.	Cohen 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Immunotherapy and metastatic colorectal cancers with microsatellite instability or mismatch repair deficiency.	Cohen, R.; Pellat, A.; Boussion, H.; Svrcek, M.; Lopez-Trabada, D.; Trouilloud, I. et al.	Bull Cancer. 2019 Feb;106(2):137-142. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.09.004. Epub 2018 Oct 14.
27.	Golshani 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review	Golshani, G.; Zhang, Y.	Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2020;13:1756284820917527
28.	Sahin 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Fine-tuning immunotherapy in MMR-D/MSI-H colorectal cancer	Sahin, I.H.	Colorectal Cancer. 2020;8(4):CRC12
29.	Sahin 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Immune checkpoint inhibitor response in mismatch repair-deficient colorectal cancer and other solid tumors: Is it truly disease-agnostic?	Sahin, I.H.	Colorectal Cancer. 2020;9:CRC29
30.	Wang 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Combination regimens with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal malignancies	Wang, D.; Lin, J.; Yang, X.; Long, J.; Bai, Y.; Yang, X. et al.	Journal of Hematology and Oncology. 2019;12(1):42
31.	Gherman 2020	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny dotyczący mRNA jako markera predykcyjnego odpowiedzi na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, nieuwzględniający badania CheckMate 142	Current and new predictors for treatment response in metastatic colorectal cancer. The role of circulating mirnas as biomarkers	Gherman, A.; Balacescu, L.; Gheorghe-Cetean, S.; Vlad, C.; Balacescu, O.; et al.	International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(6):2089
32.	Brigida 2020	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny dotyczący postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem anty-PD-1/PD-L1 i anty-CTLA-4	Management of Immunotherapy Adverse Events in Oncological Patients: Anti-CTLA-4, Anti-PD-1/PD-L1	Brigida, M.; Perricelli, A.; Sposato, F.; Spadafora, M.G.; Pomillo, A.; Sisto, M.	Reviews on Recent Clinical Trials. 2020;15:339-346
33.	Geldof 2019	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny dla nowoczesnych terapii w różnych nowotworach, nieuwzględniający badania CheckMate 142 (poszukiwano wyłącznie badań III i IV fazy)	Comparative and combined effectiveness of innovative therapies in cancer: A literature review	Geldof, T.; Rawal, S.; Dyck, W.V.; Huys, I.	Journal of Comparative Effectiveness Research. 2019;8:205-216
34.	Queirolo 2017	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny dotyczący atypowych odpowiedzi na leczenie wskutek stosowania inhibitorów punktu kontrolnego, nieuwzględniający badania CheckMate-142	Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review	Queirolo, P.; Spagnolo, F.	Cancer Treatment Reviews. 2017;59:71-78

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
35.	Park 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący hiperprogressji podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, nieuwzględniający badania CheckMate-142	Definition, Incidence, and Challenges for Assessment of Hyperprogressive Disease during Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis	Park, H.J.; Kim, K.W.; Won, S.E.; Yoon, S.; Chae, Y.K.; Tirumani, S.H et al.	JAMA Network Open. 2021;4(3): e211136
36.	Agostinetti 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący kardiotoxyczności inhibitorów punktu kontrolnego, nieuwzględniający badania CheckMate 142	Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Agostinetti, E.; Eiger, D.; Lambertini, M.; Ceppi, M.; Bruzzone, M.; Pondé, N. et al.	European Journal of Cancer. 2021;148:76-91
37.	Overman 2019	Typ publikacji	Wywiad	Immunotherapy in colorectal cancer with mismatch repair deficiency	Overman, Michael J	Clin Adv Hematol Oncol. 2019 May;17(5):265-267.

## E.2. Przeszukanie dla komparatora

Tabela 72.  
Badania wykluczone (przeszukanie dla SoC)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Noepel-Duenebacke 2017	Interwencja	Brak informacji nt. linii leczenia	Association of high microsatellite instability (MSI-H) with a high immunoscore (IS) compared to PD-L1 expression and increased survival in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (Ox) and fluoropyrimidine (FP): a pooled analysis of the AIO KKR 0207 and RO91 trials	Noepel-Duenebacke S; Juette H; Schulmann K; Graeven U; Porschen R; Stoehlmacher J. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):3595
2.	Ling 2016	Interwencja	Brak informacji nt. linii leczenia, w której zastosowano chemioterapię w skojarzeniu z bewacizumabem	Defective mismatch repair (dMMR) status as a predictive biomarker in Chinese patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevacizumab (BV) + chemotherapy	Ling, J.; Chen, D.; Zhang, J.; Zhong, L.; Cai, Y.; Deng, Y.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34(4_suppl):537
3.	Jin 2017	Interwencja	Brak informacji o leczeniu II linii po niepowodzeniu fluoropirymidyny	Outcome of mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer (CRC): The Mayo Clinic Experience	Jin, Z.; Sanhueza, C.T.; Johnson, B.; Smyrk, T.C.; Larson, D.W.; Nagorney, D.M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):e15030



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
4.	Kawazoe 2016	Interwencja	Brak informacji o leczeniu II linii po niepowodzeniu fluoropirymidyny	Clinicopathological features of microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Japanese patients	Kawazoe, A.; Shitara, K.; Noguchi, M.; Fukuoka, S.; Kuboki, Y.; Bando, H. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34(4_suppl):629
5.	Kim 2010	Interwencja	Brak informacji o leczeniu II linii po niepowodzeniu fluoropirymidyny	Difference between proximal and distal microsatellite-unstable sporadic colorectal cancers: analysis of clinicopathological and molecular features and prognoses	Kim, Y.-H.; Min, B.-H.; Kim, S. J.; Choi, H. K.; Kim, K.-M.; Chun, H.-K. et al.	Ann Surg Oncol. 2010 May;17(5):1435-41. doi: 10.1245/s10434-009-0888-4. Epub 2010 Jan 5
6.	Nöpel-Dünnebacke 2014	Interwencja	Brak informacji o leczeniu II linii u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Prognostic value of microsatellite instability and p53 expression in metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine-based chemotherapy	Nöpel-Dünnebacke, S.; Schulmann, K.; Reinacher-Schick, A.; Porschen, R.; Schmiegel, W.; Tannapfel, A et al.	Z Gastroenterol. 2014 Dec;52(12):1394-401. doi: 10.1055/s-0034-1366781. Epub 2014 Dec 4
7.	Fini 2011	Interwencja	Brak informacji o leczeniu pacjentów	Microsatellite-status predicts metastasis at diagnosis and patients' survival in Synchronous Colorectal Cancer	Fini, L.; Delconte, G.; Basso, G.; Repici, A.; Roncalli, M.; Bianchi, P. et al.	Digestive and Liver Disease. 2011;43:S137
8.	Jung 2016	Interwencja	Brak informacji o leczeniu systemowym	Prognostic impact of microsatellite instability in colorectal cancer presenting with mucinous, signet-ring, and poorly differentiated cells	Jung, S.H.; Kim, S.H.; Kim, J.H.	Annals of Coloproctology. 2016;32:58-65
9.	Tie 2011	Interwencja	Brak informacji o liczbie linii leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation	Tie, J.; G bbs, P.; Lipton, L.; Christie, M.; Jorissen, R. N; Burgess, A. et al.	Int J Cancer. 2011 May 1;128(9):2075-84. doi: 10.1002/ijc.25555
10.	Kim 2016	Interwencja	Brak informacji o liniach i rodzaju zastosowanego leczenia	Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer (mCRC)	Kim, J.H.; Kim, C.-G.; Ahn, J.B.; Jung, M.K.; Beom, S.H.; Kim, J.H. et al.	Cancer Research. 2016;76(14 Suppl):808
11.	Cavallaro 2020	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Impact of Single-organ Metastasis to the Liver or Lung and Genetic Mutation Status on Prognosis in Stage IV Colorectal Cancer	Cavallaro, P.; Bordeianou, L.; Stafford, C.; Clark, J.; Berger, D.; Cusack, J. et al.	Clin Colorectal Cancer. 2020 Mar;19(1):e8-e17. doi: 10.1016/j.clcc.2019.12.001. Epub 2019 Dec 10
12.	Tran 2011	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer	Tran, B.; Kopetz, S.; Tie, J.; Gibbs, P.; Jiang, Z.-Q.; Lieu, C. H. et al.	Cancer. 2011 Oct 15;117(20):4623-32. doi: 10.1002/cncr.26086. Epub 2011 Mar 31
13.	Giannini 2020	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Immune Profiling of Deficient Mismatch Repair Colorectal Cancer Tumor Microenvironment Reveals Different Levels of Immune System Activation	Giannini, R.; Zucchelli, G.; Giordano, M.; Ugolini, C.; Moretto, R.; Ambryszewska, K. et al.	J Mol Diagn. 2020 May;22(5):685-698. doi: 10.1016/j.jmoldx.2020.02.008. Epub 2020 Mar 13



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
14.	Ibrahim 2018	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Molecular characteristics of colorectal cancer in a Middle Eastern population in a single institution	Ibrahim, T.; Saer-Ghorra, C.; Trak-Smayra, V.; Nadiri, S.; Yazbeck, C.; Baz, M. et al.	Ann Saudi Med. 2018 Jul-Aug;38(4):251-259. doi: 10.5144/0256-4947.2018.251
15.	Khan 2018	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Prognostic Implications of Mucinous Differentiation in Metastatic Colorectal Carcinoma Can Be Explained by Distinct Molecular and Clinicopathologic Characteristics	Khan, M.; Loree, J. M.; Advani, S. M.; Ning, J.; Li, W.; Pereira, A. et al.	Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):e699-e709. doi: 10.1016/j.clcc.2018.07.005. Epub 2018 Jul 17
16.	Lamberti 2007	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite instability did not predict individual survival of unselected patients with colorectal cancer	Lamberti, C.; Lundin, S.; Bogdanow, M.; Pagenstecher, C.; Friedrichs, N.; Büttner, R et al.	Int J Colorectal Dis. 2007 Feb;22(2):145-52. doi: 10.1007/s00384-006-0131-8. Epub 2006 May 25
17.	Lin 2015	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Clinical Relevance of Plasma DNA Methylation in Colorectal Cancer Patients Identified by Using a Genome-Wide High-Resolution Array	Lin, P.-C.; Lin, J.-K.; Lin, C.-H.; Lin, H.-H.; Yang, S.-H. et al.	Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S1419-27. doi: 10.1245/s10434-014-4277-2. Epub 2014 Dec 4
18.	Luo 2021	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	HER2 Overexpression and Mismatch Repair Deficiency are Correlated with Malignancy in Colorectal Cancer	Luo, H.; Cui, L.; Shen, K.; Li, R.; Wang, Z.; Xie, Z.	Cancer Manag Res. 2021 Apr 20;13:3443-3454. doi: 10.2147/CMAR.S297596. eCollection 2021
19.	Pietrantonio 2017	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Clinical and molecular landscape of metastatic colorectal cancer (mCRC) harboring ALK, ROS1, or NTRK 1, 2, 3 (NTRKs) rearrangements	Pietrantonio, F.; Di Nicolantonio, F.; Schrock, A.B.; Lee, J.; Tejpar, S.; Siena, S. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(4_suppl):589
20.	Prasanna 2021	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Metastasectomy and BRAF mutation; an analysis of survival outcome in metastatic colorectal cancer	Prasanna, T.; Wong, R.; Price, T.; Shapiro, J.; Tie, J.; Wong, H.-L. et al.	Current Problems in Cancer. 2021;45(15_suppl):3531
21.	Schlicker 2020	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Investigating the concordance in molecular subtypes of primary colorectal tumors and their matched synchronous liver metastasis	Schlicker, A.; Ellappalayam, A.; Beumer, I J; Snel, M H J; Mittempergher, L; Diosdado, B. et al.	Int J Cancer. 2020 Oct 15;147(8):2303-2315. doi: 10.1002/ijc.33003. Epub 2020 Apr 24
22.	Smeby 2018	Interwencja	Brak informacji o linii i rodzaju zastosowanego leczenia u pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	CMS-dependent prognostic impact of KRAS and BRAFV600E mutations in primary colorectal cancer	Smeby, J; Sveen, A; Merok, M A; Danielsen, S A; Eilertsen, I A; Guren, M G; et al.	Ann Oncol. 2018 May 1;29(5):1227-1234. doi: 10.1093/annonc/mdy085.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
23.	Petrova 2020	Interwencja	Brak informacji o rodzaju stosowanych interwencji	P-250 Significance of microsatellite instability PCR evaluation for metastatic colorectal cancer patients: Dynamic changes during disease course (preliminary results)	Petrova, V.; Todorova, A.; Todorov, T.; Kirov, A.; Mihaylova, Z.	Annals of Oncology. 2020;31:S171
24.	Shiu 2021	Interwencja	Brak szczegółowych informacji o rodzaju zastosowanego leczenia po progresji	KEYNOTE-177: phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer	Shiu K-K; Andre T; Kim TW; Jensen BV; Jensen LH; Punt CJA et al.	Journal of clinical oncology. 2021;39(3_suppl):6
25.	Stahler 2020	Interwencja	Dotyczy pierwszej linii leczenia mCRC	Somatic alterations and tumor mutational burden (TMB) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI plus bevacizumab or cetuximab (fire-3 trial)	Stahler, A.; Stintzing, S.; Von Einem, J.C.; Westphalen, C.B.; Kramer, N.; Michl, M. et al.	Oncology Research and Treatment. 2020;43:48
26.	Loupakis 2020	Interwencja	Inhibitory punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab)	Prediction of Benefit from Checkpoint Inhibitors in Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Role of Tumor Infiltrating Lymphocytes	Loupakis, F.; Depetris, I.; Biason, P.; Intini, R.; Prete, A A; Leone, F et al.	Oncologist. 2020 Jun;25(6):481-487. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0611. Epub 2020 Jan 22
27.	Zhang 2018	Interwencja	Leczenie operacyjne	Deficient mismatch repair and RAS mutation in colorectal carcinoma patients: A retrospective study in Eastern China	Zhang, X.; Ran, W.; Wu, J.; Li, H.; Liu, H.; Wang, L. et al.	PeerJ. 2018;6:e4341
28.	Nordgard 2012	Interwencja	Leczenie operacyjne ± chemioterapia adjuwantowa	Prognostic relevance of occult metastases detected by cytokeratin 20 and mucin 2 mRNA levels in sentinel lymph nodes from colon cancer patients	Nordgard, O.; Oltedal, S.; Aasprong, O. G.; Soreide, J. A.; Soreide, K.; Tjensvoll, K. et al.	Ann Surg Oncol. 2012 Nov;19(12):3719-26. doi: 10.1245/s10434-012-2454-8. Epub 2012 Jul 3
29.	Takemoto 2003	Interwencja	Leczenie operacyjne w celu wyleczenia	Mismatch Repair Deficiency in Patients with Double Primary Cancer of the Colorectum and Stomach	Takemoto, H.; Makino, M.	Yonago Acta Medica. 2003;46:117-124
30.	Chen 1997	Interwencja	Leczenie operacyjne, brak leczenia systemowego mCRC	Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases	Chen, W S; Chen, J Y; Liu, J M; Lin, W C; King, K L; Whang-Peng, J et al.	Int J Cancer. 1997 Aug 22;74(4):470-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970822)74:4<470:aid-ijc20>3.0.co;2-c
31.	Wang 2021	Interwencja	Metastasektomia ± chemioterapia neoadjuwantowa	Mutated DNA Damage Repair Pathways Are Prognostic and Chemosensitivity Markers for Resected Colorectal Cancer Liver Metastases	Wang, K.; Liu, M.; Wang, H.-W.; Jin, K.-M.; Yan, X.-L.; Bao, Q. et al.	Frontiers in Oncology. 2021;11:643375
32.	Taghizadeh 2020	Interwencja	Pembrolizumab	Precision Medicine for the Management of Therapy Refractory Colorectal Cancer	Taghizadeh, H; Mader, R M; Müllauer, L; Erhart, F; Kautzky-Willer, A; Prager, G W	J Pers Med. 2020 Dec 11;10(4):272. doi: 10.3390/jpm10040272

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
33.	Qiu 2021	Interwencja	Pierwsza linia leczenia dMMR/MSI-H mCRC	Relationship of HER2 alteration and MSI status in colorectal adenocarcinoma	Qiu, M.-Z.; He, C.-Y.; Xu, R.-H.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):121
34.	Yoshino 2021	Interwencja	Pierwsza linia leczenia dMMR/MSI-H mCRC	PS1-2 Pembrolizumab vs chemotherapy for MSI-high/dMMR metastatic colorectal cancer: Asia subgroup of phase 3 KEYNOTE-177	Yoshino, T.; Kim, T.W.; Yong, W.P.; Shiu, K.-K.; Jensen, B.V.; Jensen, L.H. et al.	Annals of Oncology. 2021;32:S284
35.	Yu 2018	Interwencja	Pierwsza linia leczenia dMMR/MSI-H mCRC	Outcome of chemotherapy with or without targeted therapy in metastatic colorectal cancer with deficient mismatch repair phenotype: A cohort study in a single center	Yu, Y.; Zeng, Y.-X.; Ying, J.; Zhang, W.; Zhou, A.-P.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):e15669
36.	Yu 2019	Interwencja	Pierwsza linia leczenia dMMR/MSI-H mCRC	Outcome of chemotherapy with or without targeted agents in metastatic colorectal cancer patients with deficient DNA mismatch repair: A single center, cohort study	Yu, Y; Ying, J; Zhang, W; Li, W; Sun, Y; Yang, L et al.	Asia Pac J Clin Oncol. 2019 Jun;15(3):128-135. doi: 10.1111/ajco.13130. Epub 2019 Jan 29
37.	Zaanan 2021	Interwencja	Pierwsza linia leczenia dMMR/MSI-H mCRC	Efficacy of Anti-EGFR in Microsatellite Instability Metastatic Colorectal Cancer Depending on Sporadic or Familial Origin	Zaanan, A; Henriques, J; Cohen, R; Sefrioui, D; Evrard, C; de la Fouchardiere, C et al.	J Natl Cancer Inst. 2021 Apr 6;113(4):496-500. doi: 10.1093/jnci/djaa072
38.	Artaç 2008	Interwencja	Pierwsza linia leczenia mCRC	The role of microsatellite instability to predict clinical benefit from irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer	Artaç, M.; Pehlivan, S.; Akcan, S.; Pehlivan, M.; Gelen, T.; Itirli, G. et al.	Turkish Journal of Cancer. 2008;38:49-56
39.	Park 2010	Interwencja	Pierwsza linia leczenia mCRC	MGMT 2535G>T polymorphism is associated with prognosis for patients with metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin-based chemotherapy	Park, J.H.; Kim, N.S.; Park, J.Y.; Chae, Y.S.; Kim, J.G.; Sohn, S.K. et al.	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2010;136:1135-1142
40.	Shulman 2016	Interwencja	Pierwsza linia leczenia mCRC	Observational data outcomes of chemotherapy backbone for MSI - High metastatic colorectal cancer in molecular epidemiology of colorectal cancer in Israel	Shulman, K.; Barnett-Griness, O.; Friedman, V.; Gruber Stephen, B.; Lejbkowitz, F.; Rennert, G.	Annals of Oncology. 2016;27:ii126-ii127
41.	Stahler 2020	Interwencja	Pierwsza linia leczenia mCRC	Single-nucleotide variants, tumour mutational burden and microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of the FIRE-3 trial	Stahler, A; Stintzing, S; von Einem, J C; Westphalen, C B; Heinrich, K; Krämer, N et al.	Eur J Cancer. 2020 Sep;137:250-259. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.003. Epub 2020 Aug 15
42.	Pirini 2020	Interwencja	Pierwsza linia leczenia systemowego (4 pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC)	Instability of Non-Standard Microsatellites in Relation to Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer Patients	Pirini, F.; Pasini, L.; Tedaldi, G.; Scarpi, E.; Marisi, G.; Molinari, C. et al.	Int J Mol Sci. 2020 May 16;21(10):3532. doi: 10.3390/ijms21103532

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
43.	Noepel-Duennebacke 2021	Interwencja	Pierwsza linia leczenia systemowego dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite instability (MSI-H) is associated with a high immunoscore but not with PD-L1 expression or increased survival in patients (pts.) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with oxaliplatin (ox) and fluoropyrimidine (FP) with and without bevacizumab (bev): a pooled analysis of the AIO KRK 0207 and RO91 trials	Noepel-Duennebacke, S; Juette, H; Schulmann, K; Graeven, U; Porschen, R; Stoehlmacher, J et al.	J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Oct;147(10):3063-3072. doi: 10.1007/s00432-021-03559-w. Epub 2021 Mar 6
44.	Alex 2016	Interwencja	Pierwsza linia leczenia systemowego mCRC (brak wyn ków dla pacjentów dMMR/MSI-H mCRC otrzymujących co najmniej II linie leczenia)	Response to chemotherapy and prognosis in metastatic colorectal cancer with deficient mismatch repair	Alex, A.; Siqueira, S.; Coudry, R.; Santos, J.; Alves, M.; Hoff, P. et al.	Annals of Oncology. 2016;27:ii102
45.	de la Fouchardiere 2019	Interwencja	Pierwsza linia leczenia systemowego mCRC, w tym inhibitory punktu kontrolnego	Characteristics of BRAFV600E Mutant, Deficient Mismatch Repair/Proficient Mismatch Repair, Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Series of 287 Patients	de la Fouchardiere, C.; Cohen, R.; Malka, D.; Guimbaud, R.; Bourien, H.; Lievre, A. et al.	Oncologist. 2019;24:e1331-e1340
46.	Fallik 2000	Język	Język francuski	Responsiveness of metastatic colorectal cancers to chemotherapy with CPT11 (irinotecan): Possible role of the DNA mismatch repair system	Fallik, D.; Sabourin, J.-C.; Borrini, F.; Jacob, S.; Boige, V.; Praz, F. et al.	Gastroenterologie Clinique et Biologique. 2000;24:917-922
47.	Diplas 2021	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Clinical relevance of clonal hematopoiesis in metastatic gastrointestinal malignancies	Diplas, B.; Ptashkin, R.; Cercek, A.; Yaeger, R.; Bolton, K.L.; Chalasani, S.B. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):e16082
48.	Fish 2019	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Aggressiveness of care and overall survival in young metastatic colorectal cancer patients	Fish, M.; Kanter, K.; Mauri, G.; Horick, N.; Allen, J.N.; Blaszkowsky, L.S. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):3563
49.	Janssens 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Comparing survival in left-sided and right-sided colorectal carcinoma: A Belgian population-based study	Janssens, K.; Boeckx, N.; Van Camp, G.; Op De Beeck, K.; Fransen, E.; Calay, F. et al.	Annals of Oncology. 2018;29:v98
50.	Janssens 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	The prognostic value of KRAS, NRAS, BRAF and DNA mismatch repair (MMR) status in left- and right-sided metastatic colorectal cancer (mCRC): A Belgian population-based study	Janssens, K.; Van Camp, G.; Op De Beeck, K.; Fransen, E.; Calay, F.; Van Damme, N. et al.	Annals of Oncology. 2018;29:viii196
51.	Lee 2016	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Clinical factors and the role of Wnt regulators in racial disparity of metastatic colorectal cancer survival	Lee, S.Y.; Tapan, L.; Shashar, M.; Siwak, J.; Zhao, Q.; Kolachalama, V.B. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):6551

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
52.	Nicosia 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Disease natural history of lung oligometastatic colorectal cancer patients treated with SBRT	Nicosia, L.; Cuccia, F.; Rigo, M.; Figlia, V.; Giaj-Levra, N.; Mazzola, R et al.	Radiotherapy and Oncology. 2020;152:S547
53.	Osumi 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	All RAS mutation predict for poor clinical outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer	Osumi, H.; Shinozaki, E.; Suenaga, M.; Kumekawa, Y.; Ozaka, M.; Ogura, M. et al.	Annals of Oncology. 2015;26:iv67
54.	Ozer 2020	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Age-dependent prognostic value of KRAS mutation in metastatic colon cancer	Ozer, M.; Goksu, S.Y.; Sanford, N.N.; Aguilera, T.A.; Kainthla, R.; Jones, A.L. et al..	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):e16085
55.	Pietrantonio 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	RET rearrangements define a new and rare molecular subtype of metastatic colorectal cancer (mCRC)	Filippo, P.; Alexa, S.; Jeeyun, L.; Alexander, D.; Jason, C.; Vi, C. et al.	Annals of Oncology. 2017;28:iii140-iii141
56.	Pietrantonio 2018	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected.	Pietrantonio, F; Di Nicolantonio, F; Schrock, A B; Lee, J; Morano, F; Fuca, G et al.	Ann Oncol. 2018 Jun 1;29(6):1394-1401. doi: 10.1093/annonc/mdy090
57.	Prasanna 2017	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern	Prasanna, T.; Craft, P.S.; Chua, Y.J.; Karapetis, C.S.; G bbs, P.; Wong, R. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):3560
58.	Wong 2014	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Point-of-care capture of clinical interventions for metastatic colorectal cancer (mCRC) to develop and validate novel markers of the quality of cancer care	Wong, H.-L.; Field, K.M.; Shapiro, J.D.; McKendrick, J.J.; Zimet, A.S.; Yip, D. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15_suppl):e17637
59.	Yoon 2014	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Mucinous colorectal cancers: Correlation of microsatellite instability with clinicopathological features and survival	Yoon, Y.; Kim, C.; Hong, S.; Park, I.; Lim, S.; Yu, C. et al.	Diseases of the Colon and Rectum. 2014;57:e178-e179
60.	Yoon 2015	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z dMMR/MSI-H	Clinical implications of mucinous components correlated with microsatellite instability in patients with colorectal cancer	Yoon, Y S; Kim, J; Hong, S-M; Lee, J L; Kim, C W; Park, I J et al.	Colorectal Dis. 2015 Aug;17(8):O161-7. doi: 10.1111/codi.13027
61.	Beuvon 2009	Populacja	Brak informacji o odsetku pacjentów z przerzutami odległymi, mieszana populacja pod względem dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Microsatellite status, lymph node status and loco-regional inflammatory response: Prognostic factors for right-sided colorectal cancer?	Beuvon, F.; Canard, G.; Leconte, M.; Dousset, B.; Terris, B.	Virchows Archiv. 2009;455:S202

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
62.	Piredda 2021	Populacja	Brak informacji o przerzutach odległych u pacjentów	Colorectal cancer with microsatellite instability: Right-sided location and signet ring cell histology are associated with nodal metastases, and extranodal extension influences disease-free survival	Piredda, M.L.; Ammendola, S.; Sciammarella, C.; Turri, G.; Bagante, F.; Fassan, M. et al.	Pathology Research and Practice. 2021;224: 153519
63.	Chauhan 2021	Populacja	Brak pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite Instability in Sporadic Colorectal Malignancy: A Pilot Study from Northern India	Chauhan, S; Kumar, S; Singh, P; Husain, N; Masood, S.	Asian Pac J Cancer Prev. 2021 Jul 1;22(7):2279-2288. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.7.2279
64.	Alpert 2016	Populacja	Dwóch pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Colorectal carcinomas with isolated loss of PMS2 by IHC: An unusual subset of MSI-H tumors	Alpert, L.; Liu, X.; Pai, R.; Setia, N.; Xiao, Sh.-Y.; Hart, J. et al.	Laboratory Investigation. 2016;96:161A
65.	Andrici 2016	Populacja	Dwóch pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer	Andrici, J.; Farzin, M.; Sioson, L.; Clarkson, A.; Watson, N.; Toon, C.W. et al.	Modern Pathology. 2016;29:266-274
66.	Chang 2005	Populacja	Dwóch pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Loss of heterozygosity: an independent prognostic factor of colorectal cancer	Chang, S-C; Lin, J-K; Lin, T-C; Liang, W-Y	World J Gastroenterol. 2005 Feb 14;11(6):778-84. doi: 10.3748/wjg.v11.i6.778
67.	Chen 2019	Populacja	Dwóch pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	CCTG CO.26: updated analysis and impact of plasma-detected microsatellite stability (MSS) and tumor mutation burden (TMB) in a phase II trial of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with refractory metastatic colorectal carcinoma (mCRC)	Chen EX; Jonker DJ; Loree JM; Kennecke HF; Berry SR; Couture F	Journal of clinical oncology. 2019;37(15_suppl):3512
68.	Park 2020	Populacja	Dwóch pacjentów z mCRC	Is elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST)-negative/MSI-high colorectal cancer a distinct subtype of the disease?	Park, Y; Kim, D-W; Hong, Y J; Park, K U; Nam, S K; Na, H Y et al.	J Surg Oncol. 2020 Dec;122(7):1462-1469. doi: 10.1002/jso.26157. Epub 2020 Aug 10
69.	Sideris 2017	Populacja	Jeden pacjent z dMMR i MSI-H mCRC	KRAS Mutant Status May Be Associated with Distant Recurrence in Early-stage Rectal Cancer	Sideris, M; Moorhead, J; Diaz-Cano, S; Haji, A; Papagrorgoriadis, S	Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1349-1357. doi: 10.21873/anticancer.11454
70.	Agy 2019	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC	Implication of microsatellite instability pathway in outcome of colon cancer in moroccan population	Agy, F.E.; Otmani, I.E.; Mazti, A.; Lahmidani, N.; Oussaden, A.; Abkari, M.E. et al.	Disease Markers. 2019;2019: 3210710



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
71.	Ak 2013	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite instability status affects gene expression profiles in early onset colorectal cancer patients	Ak, S.; Tunca, B.; Yilmazlar, T.; Tezcan, G.; Cecener, G.; Egeli, U et al.	Journal of Surgical Research. 2013;185:626-637
72.	Hu 2016	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC	Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer	Hu, J.; Yan, W.-Y.; Xie, L.; Lei, C.; Mi, Y.; Li, L. et al.	Medicine (United States). 2016;95:e5649
73.	Lim 2004	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC	Prognostic significance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer	Lim, S-B; Jeong, S-Y; Lee, M R; Ku, J-L; Shin, Y-K; Kim, W H et al.	Int J Colorectal Dis. 2004 Nov;19(6):533-7. doi: 10.1007/s00384-004-0596-2. Epub 2004 Jun 2
74.	Rosty 2001	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC	Determination of microsatellite instability, p53 and K-RAS mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival	Rosty, C; Chazal, M; Etienne, M C; Letoublon, C; Bourgeon, A; Delperro, J R; Pezet, D; Beaune, P; Laurent-Puig, P; Milano, G	Int J Cancer. 2001 May 20;95(3):162-7. doi: 10.1002/1097-0215(20010520)95:3<162::aid-jc1028>3.0.co;2-j
75.	Chen 2020	Populacja	Jeden pacjent z dMMR/MSI-H mCRC w grupie otrzymującej BSC	Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study	Chen, E X; Jonker, D J; Loree, J M; Kennecke, H F; Berry, St R; Couture, F et al.	JAMA Oncol. 2020 Jun 1;6(6):831-838. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0910.
76.	Gonzalez 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem dMMR/MSI-H (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Relationships among histologic characteristics, molecular phenotypes, and patient outcomes in mucinous colorectal carcinoma	Gonzalez, R.S.; Cates, J.; Washington, M.K.	Laboratory Investigation. 2018;98:266
77.	Kim 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem dMMR/MSI-H (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	BRAF mutated metastatic colorectal cancers do not always possess poor clinical outcome	Kim, J.E.; Hong, Y.S.; Kim, K.-P.; Kim, S.Y.; Kim, T.W.; Cheon, J.	Annals of Oncology. 2016;27(Suppl 6):V1187
78.	Yazici 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem dMMR/MSI-H (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Current Status of mCRC in East Europe and Middle East	Yazici, O.; Ucar, G.; Vasileia, V.; Turhal, S.N.; Yildiz, B.; Karamouzis, M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):853
79.	Halpern 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii i rodzaju leczenia (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu terapii fluoropirymidyną)	Clinical course and outcome of patients with high-level microsatellite instability cancers in a real-life setting: A retrospective analysis	Halpern, N.; Goldberg, Y.; Kadouri, L.; Duvdevani, M.; Hamburger, T.; Peretz, T. et al.	OncoTargets and Therapy. 2017;10:1889-1896
80.	Nunes 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii i rodzaju leczenia (brak wyników w podgrupie dla co najmniej II linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC)	Molecular characterization of a large unselected cohort of metastatic colorectal cancers in relation to primary tumor location, rare metastatic sites and prognosis	Nunes, L; Aasebo, K; Mathot, L; Ljungström, V; Edqvist, P-H; Sundström, M et al.	Acta Oncol. 2020 Apr;59(4):417-426. doi: 10.1080/0284186X.2019.1711169. Epub 2020 Jan 10

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
81.	Chong 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie dla co najmniej II linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC)	Outcomes for Metastatic Colorectal Cancer Based on Microsatellite Instability: Results from the South Australian Metastatic Colorectal Cancer Registry	Chong, L C; Townsend, A R; Young, J; Roy, A; Piantadosi, C; Hardingham, J E et al.	Target Oncol. 2019 Feb;14(1):85-91. doi: 10.1007/s11523-018-0615-9
82.	Cohen 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną)	Clinical and molecular characterization of patients with metastatic colorectal cancer harbouring DNA mismatch repair deficiency	Cohen, R.; Hain, E.; Cervera, P.; Buhard, O.; Dumont, S.; Bardier, A. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):3563
83.	Cohen 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną)	Clinical and molecular characterisation of hereditary and sporadic metastatic colorectal cancers harbouring microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency	Cohen, R; Buhard, O; Cervera, P; Hain, E; Dumont, S; Bardier, A et al.	Eur J Cancer. 2017 Nov;86:266-274. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.022. Epub 2017 Oct 19
84.	Koopman 2009	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer	Koopman, M; Kortman, G A M; Mekenkamp, L; Ligtenberg, M J L; Hoogerbrugge, N; Antonini, N F et al.	Br J Cancer. 2009 Jan 27;100(2):266-73. doi: 10.1038/sj.bjc.6604867
85.	Aasebo 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie pacjentów niepowodzeniu fluoropirymidyny)	Prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes and macrophages in relation to MSI, CDX2 and BRAF status: a population-based study of metastatic colorectal cancer patients	Aasebo, K; Brunn, J; Bergsland, CH; Nunes, L; Eide, GE; Pfeiffer, P et al.	Br J Cancer. 2021. <a href="https://doi.org/10.1038/s41416-021-01586-5">https://doi.org/10.1038/s41416-021-01586-5</a>
86.	Van der Heide 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie pacjentów niepowodzeniu fluoropirymidyny)	Mismatch Repair Status Correlates with Survival in Young Adults with Metastatic Colorectal Cancer	Van der Heide, D; Turaga, KK; Chan, CHF; Sherman, SK	Journal of Surgical Research. 2021; 266:104-112
87.	Price 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie pacjentów niepowodzeniu fluoropirymidyny)	Outcomes for metastatic colorectal cancer (mCRC) based on microsatellite instability	Price, T.J.; Karapetis, C.S.; Joanne, Y.; Roy, A.; Padbury, R.; Maddern, G. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):759
88.	Price 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie pacjentów niepowodzeniu fluoropirymidyny)	Metastatic colorectal cancer (mCRC) and microsatellite instability	Price, T.J.; Karapetis, C.S.; Young, J.; Piantadosi, C.; Roy, A.C.; Padbury, R. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):e15510
89.	Uhlig 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie pacjentów niepowodzeniu fluoropirymidyny)	Microsatellite Instability and KRAS Mutation in Stage IV Colorectal Cancer: Prevalence, Geographic Discrepancies, and Outcomes From the National Cancer Database	Uhlig, J; Cecchini, M; Sheth, A; Stein, S; Lacy, J; Hyun, SK	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19(3)307-318



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
90.	Smeets 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (brak wyników w podgrupie dla co najmniej II linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC)	Copy number load predicts outcome of metastatic colorectal cancer patients receiving bevacizumab combination therapy	Smeets, D; Miller, I S; O'Connor, D P; Das, S; Moran, B; Boeckx, B et al.	Nat Commun. 2018 Oct 5;9(1):4112. doi: 10.1038/s41467-018-06567-6
91.	Aaseba 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (w badaniu uczestniczyło 6 pacjentów z MSI-H poddanych co najmniej II linii leczenia mCRC; brak wyników w podgrupie tych pacjentów)	Consequences of a high incidence of microsatellite instability (non- Lynch) and BRAF mutated tumors in a population based cohort of metastatic colorectal cancer	Aaseba, K.; Dragomir, A.; Sundstrom, M.; Pfeiffer, P.; Edqvist, P.-H.; Eide, G. et al.	Cancer Research. 2018;78(13 Suppl):2610
92.	Aasebo 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia (w badaniu uczestniczyło 7 pacjentów z MSI-H poddanych co najmniej II linii leczenia mCRC; brak wyników w podgrupie tych pacjentów)	Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients	Aasebo, K O; Dragomir, A; Sundström, M; Mezheyeuski, A; Edqvist, P-H; Eide, G E et al.	Cancer Med. 2019 Jul;8(7):3623-3635. doi: 10.1002/cam4.2205. Epub 2019 May 9
93.	Sorbye 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (5 pacjentów uprzednio leczonych)	High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort	Sorbye, H; Dragomir, A; Sundström, M; Pfeiffer, P; Thunberg, U; Bergfors, M et al.	PLoS One. 2015 Jun 29;10(6):e0131046. doi: 10.1371/journal.pone.0131046. eCollection 2015
94.	Jin 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (brak informacji o liczbie pacjentów poddanych co najmniej II linii leczenia i rodzaju leczenia)	Outcome of Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience	Jin, Z; Sanhueza, C T; Johnson, B; Nagorney, D M; Larson, D W; Mara, K et al.	Oncologist. 2018 Sep;23(9):1083-1091. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0289. Epub 2018 Apr 19
95.	Kim 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (brak wyników w podgrupie dla pacjentów leczonych w co najmniej II linii; 6 pacjentów z dMMR/MSI-H)	The Impact of Microsatellite Instability Status and Sidedness of the Primary Tumor on the Effect of Cetuximab-Containing Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Kim, S Tae; Lee, S-J; Lee, J; Park, S H; Park, J O; Lim, H Y et al.	J Cancer. 2017 Aug 23;8(14):2809-2815. doi: 10.7150/jca.18286. eCollection 2017
96.	Kim 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (brak wyników w podgrupie dla pacjentów leczonych w co najmniej II linii; 6 pacjentów z dMMR/MSI-H)	The impact of microsatellite instability status and sidedness of the primary tumor on the effect of bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer	Kim, S T; Kim, H K; Lee, J; Park, S H; Lim, H Y; Park, Y S et al.	J Cancer. 2018 Apr 19;9(10):1791-1796. doi: 10.7150/jca.25132. eCollection 2018
97.	Talbot 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (brak wyników w podgrupie po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną)	P-62 Inferior survival for mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer observed in an Irish cohort	Talbot, A.; Cathal, O.; Gallagher, D.; Ward, R.; Finn, S.; Williams, P. et al.	Annals of Oncology. 2020;31:S109

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
98.	Goldstein 2014	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia i dMMR/MSI-H mCRC (wyniki w podgrupie dostępne wyłącznie dla pacjentów poddanych I linii; brak wyników dla pacjentów poddanych co najmniej II linii)	Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H)	Goldstein, J; Tran, B; Ensor, J; Gibbs, P; Wong, H L; Wong, S F et al.	Ann Oncol. 2014 May;25(5):1032-8. doi: 10.1093/annonc/mdl100. Epub 2014 Feb 27
99.	Arslan 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii leczenia i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie pacjentów z dMMT/MSI-H mCRC)	P-219 Real-life experience with chemotherapy plus biologics in first-line treatment of right-sided, RAS wild-type, metastatic colon cancer: A multicenter Onco-Colon Turkey study	Arslan C.; Kefeli, U.; Yildirim, E.; Isikdogan, A.; Karadurmus, N.; Karabulut, B. et al.	Annals of Oncology. 2021;32:S174
100.	Talbot 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem lokalizacji nowotworu i stadium (brak wyników dla pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC)	The contribution of Lynch syndrome to early onset malignancy in Ireland	Talbot, A; O'Donovan, E; Berkley, E; Nolan, C; Clarke, R; Gallagher, D	BMC Cancer. 2021 May 26;21(1):617. doi: 10.1186/s12885-021-08263-z
101.	Cremolini C 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st-and 2nd-line treatment of unresectable mCRC	Cremolini C; Antoniotti C; Lonardi S; Rossini D; Morano F; Cordio S et al.	Annals of Oncology. 2019;30:aa154-
102.	Montes 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Efficacy and toxicity results of FOLFIRI-Aflibercept in advanced colorectal cancer (CRCm) in "real life", retrospective study. Prognostic factors and specific populations	Montes, A F; Lopez, C L; Carmona, A; Selgado, S; Virgili, A; Arbeola, E B A et al.	Annals of Oncology. 2017;28:iii103
103.	Rossini D 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dla dMMR/MSI-H mCRC)	Tumor mutational load, microsatellite instability, bcraness and actionable alterations in metastatic colorectal cancer: results from the tribe2 study	Rossini D; Antoniotti C; Marmorino F; Lonardi S; Corti F; Moretto R et al.	Tumori. 2020;106:31-32
104.	Allart 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR/MSI-H i linii leczenia (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną)	Metastatic colorectal carcinoma with signet-ring cells: Clinical, histological and molecular description from an Association des Gastro-Entérologues Oncologues (AGEO) French multicenter retrospective cohort	Allart, M; Leroy, F; Kim, S; Sefrioui, D; Nayeri, M; Zaanani, A. et al.	Dig Liver Dis. 2021 Aug 9;S1590-8658(21)00366-2. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.031
105.	Pericay 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR/MSI-H mCRC (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Real world data in colorectal cancer: A retrospective analysis of overall survival in metastatic colorectal cancer patients between 2011-2015 treated in Spain-preliminary results (RWD-ACROSS study)	Pericay, C.; Plazas, J.G.; Montes, A.F.F.; Oliveres, H.; Asensio-Martínez, H.; García-Gómez, J. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(Supplement 5):V78
106.	Baratti 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności dMMR-MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Prognostic impact of primary side and RAS/RAF mutations on surgically treated peritoneal metastases from colorectal cancer	Baratti, D.; Kusamura, S.; Perrone, F.; Niger, M.; Pietrantonio, F.; Guaglio, M. et al.	Pleura and Peritoneum. 2018;3:sA30

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
107.	Aasebo 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności MSI-H (wyniki w podgrupie dostępne wyłącznie dla pacjentów poddanych I linii leczenia mCRC)	CDX2: A Prognostic Marker in Metastatic Colorectal Cancer Defining a Better BRAF Mutated and a Worse KRAS Mutated Subgroup	Aasebo, K.; Dragomir, A.; Sundström, M.; Mezheyeuski, A.; Edqvist, P-H; Eide, G. E. et al.	Front Oncol. 2020 Feb 11;10:8. doi: 10.3389/fonc.2020.00008. eCollection 2020
108.	Benedix 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności stadium choroby i dMMR-MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Influence of anatomical subsite on the incidence of microsatellite instability, and KRAS and BRAF mutation rates in patients with colon carcinoma	Benedix, F; Meyer, F; Kube, R; Kropf, S; Kuester, D; Lippert, H et al.	Pathol Res Pract. 2012 Oct 15;208(10):592-7. doi: 10.1016/j.prp.2012.07.003. Epub 2012 Aug 13.
109.	Cao 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności stadium choroby i dMMR-MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Perineural invasion is associated with poor prognosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study	Cao, Y.; Deng, S.; Yan, L.; Gu, J.; Li, J.; Wu, K. et al.	International Journal of Colorectal Disease. 2020;35:1067-1075
110.	Chang 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem obecności stadium choroby i dMMR-MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Molecular and clinicopathological differences by age at the diagnosis of colorectal cancer	Chang, C.-C.; Lin, P.-C.; Lin, C.-C.; Lan, Y.-T.; Lin, H.-H.; Lin, C.-H. et al.	International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(7):1441
111.	El Dakdouki 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem rodzaju nowotworu (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Landscape of DNA damage response (DDR) genes alterations in the prospective MOSCATO and MATCH R trials	El Dakdouki, Y.; Verlingue, L.; Massard, C.; Bahleda, R.; Hollebecque, A.; Mahjoubi, L. et al.	Annals of Oncology. 2017;28:v596
112.	Amaki-Takao 2016	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Colorectal Cancer with BRAF D594G Mutation Is Not Associated with Microsatellite Instability or Poor Prognosis	Amaki-Takao, M; Yamaguchi, T; Natsume, S; Iijima, T; Wakaume, R; Takahashi, K et al.	Oncology. 2016;91(3):162-70. doi: 10.1159/000447402. Epub 2016 Jul 13
113.	Bringas-Beraneck 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	501P Analysis of clinical characteristics and survival trends of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving ≥3 lines of treatment	Bringas-Beraneck, M, Gutiérrez- Alonso, N; J. Soto-Alsar, J; Gutiérrez-Ortiz de la Tabla, A; López-Jiménez, C; Alva-Bianchi M. et al.	Annals of Oncology. 2021;32(Suppl5):S578
114.	Balasubramanian 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Clinical and pathological features of microsatellite instability in a series of 1250 colorectal cancer patients	Balasubramanian, I.; Mohan, H.; Kennelly, R.; Ng, C.; Hyland, J.; Hanly, A.; Martin, S. et al.	Irish Journal of Medical Science. 2015;184:S408
115.	Calegari 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Clinical, Pathological and Prognostic Features of Rare BRAF Mutations in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): A Bi-Institutional Retrospective Analysis (REBUS Study)	Calegari, M; Salvatore, L; Di Stefano, B; Basso, M; Orlandi, A; Boccacciano, A. et al.	Cancers. 2021;13:2098

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
116.	Chew 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Immunohistochemistry in a cohort of sporadic colorectal cancers	Chew, M.H.; Liana, J.; Hao, Y.; Chang, J.H.E.; Loi, T.T.C.; Lim, K.H. et al.	Colorectal Disease. 2015;17:62
117.	Esemuede 2010	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Improved testing for microsatellite instability in colorectal cancer using a simplified 3-marker assay	Esemuede, I; Forslund, A; Khan, S A; Qin, L-X; Gimbel, M I; Nash, G et al.	Ann Surg Oncol. 2010 Dec;17(12):3370-8. doi: 10.1245/s10434-010-1147-4. Epub 2010 Aug 12
118.	Ferri 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Lymph node ratio is a stronger prognostic factor than microsatellite instability in colorectal cancer patients: results from a 7 years follow-up study	Ferri, M; Lorenzon, L; Onelli, M R; La Torre, M; Mercantini, P; Virgilio, E et al.	Int J Surg. 2013;11(9):1016-21. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.05.031. Epub 2013 Jun 6
119.	Gomes 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Molecular profiles in colorectal cancer	Gomes, C.F.; Sousa, A.C.; Branco, F.; Palmela, C.; Rolim, I.; Henriques, A.R. et al.	Gastroenterology. 2019;156:S-1450
120.	Hsu 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location	Hsu, Y-L; Lin, C-C; Jiang, J-K; Lin, H-H; Lan, Y-T; Wang, H-S et al.	Int J Biol Markers. 2019 Mar;34(1):47-53. doi: 10.1177/1724600818807164. Epub 2019 Mar 10
121.	Huang 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Distinct genomic landscape in colorectal mucinous carcinoma via comprehensive genomic profiling	Huang, L.; Luo, S.; Xue, F.Q.; Xiao, Y.; Wang, Z.; Lai, S	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(4_suppl):222
122.	Laghi 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	MSH3 protein expression and nodal status in MLH1-deficient colorectal cancers	Laghi, L; Bianchi, P; Delconte, G; Celesti, G; Di Caro, G; Pedroni, M et al.	Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3142-53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0175. Epub 2012 Apr 10.
123.	Ryan 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Tumor Budding and PDC Grade Are Stage Independent Predictors of Clinical Outcome in Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer	Ryan, É; Khaw, Y; Creavin, B; Geraghty, R; Ryan, E J; Gibbons, D et al.	Am J Surg Pathol. 2018 Jan;42(1):60-68. doi: 10.1097/PAS.0000000000000931
124.	Santos 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC), brak informacji o linii leczenia	P-293 Overall survival according to mutation frequency of BRAF, NRAS genes, and MSI status in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab	Santos, F.; Reis, R.; Barroti, L.; Datorre, J.; Pereira, A.; Carvalho, A. et al.	Annals of Oncology. 2020;31:S185
125.	Vymetalkova 2014	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie z dMMR/MSI-H mCRC)	Variations in mismatch repair genes and colorectal cancer risk and clinical outcome	Vymetalkova, V; Pardini, B; Rosa, F; Di Gaetano, C; Novotny, J; Levy, M et al.	Mutagenesis. 2014 Jul;29(4):259-65. doi: 10.1093/mutage/geu014. Epub 2014 Apr 22

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
126.	Wang 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	MLH1/ MSH2 expression and the prognosis of colorectal cancer in 978 Chinese patients	Wang, Y.; Wang, S.; Deng, Y.	Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2018;6(Suppl1):114
127.	Wang 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Prognostic value of autophagy, microsatellite instability, and KRAS mutations in colorectal cancer	Wang, Y.; Zhao, Z.; Zhuang, J.; Wu, X.; Wang, Z.; Zhang, B. et al.	Journal of Cancer. 2021;12:3515-3528
128.	Wangefjord 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Associations of beta-catenin alterations and MSI screening status with expression of key cell cycle regulating proteins and survival from colorectal cancer	Wangefjord, S; Brändstedt, J; Lindquist, K E; Nodin, B; Jirström, K; Eberhard, J	Diagn Pathol. 2013 Jan 21;8:10. doi: 10.1186/1746-1596-8-10.
129.	Wikberg 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis	Wikberg, M L; Edin, S; Lundberg, I V; Van Guelpen, B; Dahlin, A M; Rutegard, J et al.	Tumour Biol. 2013 Apr;34(2):1013-20. doi: 10.1007/s13277-012-0638-2. Epub 2013 Jan 18
130.	Wirta 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Immunoscore in mismatch repair-proficient and -deficient colon cancer	Wirta, E-V; Seppälä, T; Friman, M; Väyrynen, J; Ahtiaainen, M; Kautiainen, H et al.	J Pathol Clin Res. 2017 Jul 19;3(3):203-213. doi: 10.1002/cjp2.71. eCollection 2017 Jul
131.	Xiao 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Poorly differentiated colorectal cancers: correlation of microsatellite instability with clinicopathologic features and survival	Xiao, H; Yoon, Y S; Hong, S-M; Roh, Se A; Cho, D-H; Yu, Chang S et al	Am J Clin Pathol. 2013 Sep;140(3):341-7. doi: 10.1309/AJCP8P2DYNKGRBV1
132.	Ye 2014	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Immunohistochemical detection of ARID1A in colorectal carcinoma: loss of staining is associated with sporadic microsatellite unstable tumors with medullary histology and high TNM stage.	Ye, J; Zhou, Y; Weiser, M R; Gönen, M; Zhang, L; Samdani, T et al.	Hum Pathol. 2014 Dec;45(12):2430-6. doi: 10.1016/j.humpath.2014.08.007. Epub 2014 Sep 2
133.	Yu 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby (brak wyn ków w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	The long-term survival characteristics of a cohort of colorectal cancer patients and baseline variables associated with survival outcomes with or without time-varying effects	Yu, Y; Carey, M; Pollett, W; Green, J; Dicks, E; Parfrey, P et al.	BMC Med. 2019 Jul 29;17(1):150. doi: 10.1186/s12916-019-1379-5
134.	Mettu NB 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	BACCI: a phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): an ACCRU network study	Mettu NB; Twohy E; Ou F-S; Halfdanarson TR; Lenz HJ; Breakstone R et al.	Annals of Oncology. 2019;30:v203-

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
135.	Agy 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie pacjentów z dMMT/MSI-H mCRC)	Mutation status and prognostic value of KRAS and NRAS mutations in Moroccan colon cancer patients: A first report	Agy, F.E.; Bardai, S.E.; Otmami, I.E.; Benbrahim, Z.; Karim, I.M.H.; Mazaz, K.; et al.	PLoS ONE. 2021;16:
136.	Baraibar 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Young-onset colorectal cancer: A call for action	Baraibar, I.; Salva, F.; Comas, R.; Ros, J.; Garcia, A.; Sanchis, M et al.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):10563
137.	Bolzacchini 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Difference in immune infiltration in MSI and MSS BRAF mutant colorectal cancer	Bolzacchini, E.; Cerutti, R.; Digiacomo, N.; Sahnane, N.; Pinotti, G.; Bregni, M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl): e15624
138.	De Giorgi 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Histological subtype analysis of colon cancer: A population-based study-Mucinous histology is a different disease	De Giorgi, A.; Negri, F.; Silini, E.M.; Sgargi, P.; Azzoni, C.; Bottarelli, L. et al.	European Journal of Cancer. 2015;51:S337-S338
139.	De Giorgi 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Histological subtype analysis of colon cancer: A population-based study. Is mucinous carcinoma a different disease? What clinical dilemma	De Giorgi, A.; Negri, F.; Silini, E.M.; Sgargi, P.; Gilli, A.; Michiara, M. et al.	Annals of Oncology. 2015;26:vi42
140.	Foppa 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Rectal cancer in adolescents and young adults (AYA): Anatomopathological and molecular features	Foppa, C.; D'Hoore, A.; Cianchi, F.; Carvello, M.; Wolthuis, A.; Montorsi, M. et al.	Colorectal Disease. 2019;21:60
141.	Fujiki 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Young-age onset colorectal cancer: Analysis of incidence, clinical features and outcomes	Fujiki, F.K.; Vicentini, M.F.B.; Silva, A.C.B.; Zambrano, E.M.; Fonseca, L.G.; Braghiroli, M.I. et al.	Annals of Oncology. 2017;28:v515
142.	Gong 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Mismatch repair-deficient status associates with favorable prognosis of eastern Chinese population with sporadic colorectal cancer	Gong, Q.; Zhang, H.-H.; Sun, S.-B.; Ge, W.-M.; Li, Y.; Zhu, Y.-C.; Li, L.-P.	Oncology Letters. 2018;15:7007-7013
143.	Gonzalez 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Associations among histological characteristics and patient outcomes in colorectal carcinoma with a mucinous component	Gonzalez, R.S.; Cates, J.M.M.; Washington, K.	Histopathology. 2019;74:406-414
144.	Huh 2010	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	CD133 mRNA expression and microsatellite instability in colorectal carcinoma	Huh, J.W.; Park, Y.S.; Lee, J.H.; Kim, H.R.; Shin, M.G.; Kim, Y.J.	Journal of Surgical Oncology. 2010;102:765-770



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
145.	Jensen 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Gene expression of the mismatch repair gene MSH2 in primary colorectal cancer	Jensen, L H; Kuramochi, H; Crüger, D G; Lindebjerg, J; Kolvraa, S; Danenberg, P et al.	Tumour Biol. 2011 Oct;32(5):977-83. doi: 10.1007/s13277-011-0199-9. Epub 2011 Jul 6
146.	Kang 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	The role of the CpG island methylator phenotype on survival outcome in colon cancer	Kang, K.J.; Min, B.-H.; Ryu, K.J.; Kim, K.-M.; Chang, D.K.; Kim, J.J. et al.	Gut and Liver. 2015;9:202-207
147.	Kuchel 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Trends in epidemiology, treatment and molecular testing of metastatic colorectal cancer in a real-world multi-institution cohort study	Kuchel, A.; Ahern, E.; Collins, S.; Whitehall, V.; Okano, S.; Pelecanos, A. et al.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2021;17:84-93
148.	Lam 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Metachronous carcinomas in colorectum and its clinicopathological significance	Lam, A K-Y; Gopalan, Vj; Carmichael, R; Buettner, P G; Leung, M; Smith, R et al.	Int J Colorectal Dis. 2012 Oct;27(10):1303-10. doi: 10.1007/s00384-012-1474-y. Epub 2012 Jul 25
149.	Massalou 2017	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: novel clinical and molecular outcomes	Massalou, D; Benizri, E; Chevallier, A; Duranton-Tanneur, V; Pedeutour, F; Benchimol, D et al.	Am J Surg. 2017 Feb;213(2):377-387. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.008. Epub 2016 Aug 5
150.	Mauri 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	PARP-ness in metastatic colorectal cancer	Mauri, G.; Kanter, K.; Fish, M.; Horick, N.; Allen, J.; Blaszkowsky, L.; Clark, J.; Ryan, D.; Nipp, R. et al.	Annals of Oncology. 2019;30:AA117
151.	Mohan 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Microsatellite instability and clinicopathological outcomes in a series of 1,250 colorectal cancers	Mohan, H.M.; Sheahan, K.M.; Gibbons, D.; Winter, D.C.	Irish Journal of Medical Science. 2015;184:S26
152.	Morano 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Characterizing and targeting RET fusions-positive metastatic colorectal cancer (mCRC)	Morano, F.; Schrock, A.; Lee, J.; Nikolinakos, P.; Drilon, A.; Christiansen, J. et al.	Molecular Cancer Therapeutics. 2018;17(1 Supplement):B049
153.	O'Brien 2021	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Decreased Tumoral Expression of Colon-Specific Water Channel Aquaporin 8 Is Associated With Reduced Overall Survival in Colon Adenocarcinoma	O'Brien, S J; Ka bfleisch, T; Srivastava, S; Pan, J; Rai, S; Petras, R E et al.	Dis Colon Rectum. 2021 Sep 1;64(9):1083-1095. doi: 10.1097/DCR.00000000000002071
154.	Signoroni 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H)	Risk factors for metachronous colorectal cancer in Lynch syndrome patients: a registry-based observational mono-institutional study cohort	Signoroni, S.; Piozzi, G.N.; Ricci, M.T.; Mancini, A.; Morabito, A.; Bertario, L. et al.	International Journal of Clinical Oncology. 2020;25:1644-1652

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
155.	Uhlig 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H)	KRAS mutation and microsatellite instability in colorectal cancer: Screening pattern and mutational landscape across the US	Uhlig, J.; Stein, S.; Lacy, J.; Kim, H.S.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):e15138
156.	Vodenkova 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H)	Base excision repair capacity as a determinant of prognosis and therapy response in colon cancer patients	Vodenkova, S.; Jiraskova, K.; Urbanova, M.; Kroupa, M.; Slyskova, J.; Schneiderova, M. et al.	DNA Repair. 2018;72:77-85
157.	Yamagishi 2013	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Aberrant cytokeratin expression as a possible prognostic predictor in poorly differentiated colorectal carcinoma	Yamagishi, H; Imai, Y; Okamura, T; Fukuda, K; Ono, Y; Ban, S et al.	J Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec;28(12):1815-22. doi: 10.1111/jgh.12319
158.	Yoon 2010	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Prognostic significance of mismatch repair status in terms of MLH1/MSH2 immunohistochemistry and microsatellite instability	Yoon, Y.; Yu, C.; Kim, J.	Diseases of the Colon and Rectum. 2010;53:548-549
159.	Yoon 2011	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Mismatch repair status in sporadic colorectal cancer: immunohistochemistry and microsatellite instability analyses	Yoon, Y S; Yu, C S; Kim, T W; Kim, J H; Jang, S J; Cho, D H et al.	J Gastroenterol Hepatol. 2011 Dec;26(12):1733-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06784.x.
160.	Zhuo 2015	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium choroby i obecności dMMR/MSI-H (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	Role of LINE-1 methylation status of adjacent normal colonic mucus in the survival of Chinese patients with colon cancer	Zhuo, C.; Li, Q.; Li, D.; Lian, P.; Li, X.; Li, Y et al.	Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15_suppl):e14514
161.	Hong 2012	Populacja	Mieszana populacja pod względem stadium nowotworu, (brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC)	The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer	Hong, S.P.; Min, B.S.; Kim, T.I.; Cheon, J.H.; Kim, N.K.; Kim, H.	European Journal of Cancer. 2012;48:1235-1243
162.	Kruschewski 2002	Populacja	Pacjenci bez przerzutów odległych	Is reduced expression of mismatch repair genes MLH1 and MSH2 in patients with sporadic colorectal cancer related to their prognosis?	Kruschewski, M; Noske, A; Haier, J; Runkel, N; Anagnostopoulos, Y; Buhr, H J	Clin Exp Metastasis. 2002;19(1):71-7. doi: 10.1023/a:1013853224644
163.	Rai 2020	Populacja	Pacjenci bez przerzutów odległych	A study on the frequency and clinicopathological correlates of mismatch repair-deficient colorectal cancer	Rai, P.R.; Shetty, N.; Rai, P.R.; Shet, D.; Shetty, A.	Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2020;16:S183-S188
164.	Tougeron 2015	Populacja	Pacjenci bez przerzutów odległych	Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study	Tougeron, D. et al.	European Journal of Cancer. 2015;51:925-934
165.	Zhang 2021	Populacja	Pacjenci bez przerzutów odległych	Clinicopathologic features and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary colorectal cancer	Zhang, C; Cui, M; Xing, J; Yang, H; Yao, Z; Zhang, N et al.	Clin Transl Oncol. 2021 Feb;23(2):335-343. doi: 10.1007/s12094-020-02426-3. Epub 2020 Jun 26



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
166.	Cavazza 2019	Populacja	Pacjenci bez przerzutów odległych (Dukes A i B: 21/23 pacjentów)	Experience of the implementation and outcomes of universal testing for Lynch syndrome in the United Kingdom	Cavazza, A; Radia, C; Harlow, C; Monahan, K J	Colorectal Dis. 2019 Jul;21(7):760-766. doi: 10.1111/codi.14597. Epub 2019 Mar 19
167.	Pancione 2013	Populacja	Pacjenci niepoddani chemioterapii	The chromatin remodelling component SMARCB1/INI1 influences the metastatic behavior of colorectal cancer through a gene signature mapping to chromosome 22	Pancione, M; Remo, A; Zanella, C; Sabatino, L; Di Blasi, A; Laudanna, C et al.	J Transl Med. 2013 Nov 28;11:297. doi: 10.1186/1479-5876-11-297
168.	Kim 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni, poddani leczeniu operacyjnemu ± chemioterapii adjuwantowej (leczenie prowadzące do wyleczenia)	Mesothelin expression and its prognostic role according to microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma	Kim, H; Chung, Y; Paik, S S; Jang, K; Shin, S-J	Medicine (Baltimore). 2019 Jun;98(26):e16207. doi: 10.1097/MD.00000000000016207
169.	Walsh 2009	Populacja	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym CRC	HLA-DR expression is associated with better prognosis in sporadic Australian clinicopathological Stage C colorectal cancers	Walsh, M D; Dent, O F; Young, J P; Wright, C M; Barker, M A; Leggett, B A et al.	Int J Cancer. 2009 Sep 1;125(5):1231-7. doi: 10.1002/ijc.24484
170.	Overman 2012	Populacja	Pierwsza linia leczenia systemowego (brak wyników dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną)	Survival outcomes in metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H)	Overman, M.J.; Kopetz, S.; Wong, S.; Tie, J.; Kosmider, S.; Jacob, A. et al.	Annals of Oncology. 2012;23:ix220-ix221
171.	Chu 2020	Populacja	Populacja mieszana pod względem linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (brak informacji o liczbie pacjentów poddanych co najmniej II linii leczenia i rodzaju leczenia)	Population-based Screening for BRAF (V600E) in Metastatic Colorectal Cancer Reveals Increased Prevalence and Poor Prognosis	Chu, J E; Johnson, B; Kugathasan, L; Morris, V K; Raghav, K; Swanson, L et al.	Clin Cancer Res. 2020 Sep 1;26(17):4599-4605. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1024. Epub 2020 Jun 22.
172.	Hendricks 2020	Populacja	Sześciu pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC poddanych zindywidualizowanemu leczeniu, w tym 3 pacjentów otrzymało niestandardowe leczenie (everolimus, trametynib), 1 nie otrzymał żadnego leczenia, a 1 wyłącznie leczenie operacyjne	Stage IV colorectal cancer patients with high risk mutation profiles survived 16 months longer with individualized therapies	Hendricks, A.; Amalraja, A.; Meißner, T.; Forster, P.; Rosenstiel, P.; Burmeister, G. et al.	Cancers. 2020;12(2):393
173.	Sayagués 2018	Populacja	Sześciu pacjentów z dMMR/MSI-H, dla których nie podano informacji o stadium choroby	Combined assessment of the TNM stage and BRAF mutational status at diagnosis in sporadic colorectal cancer patients	Sayagués, J.M.; Carmen, S.D.; Mar Abad, M.D.; Corchete, L.A.; Bengoechea, O.; Anduaga, M.F.; Baldeón, M.J et al.	Oncotarget. 2018;9:24081-24096
174.	Nash 2010	Populacja	Trzech pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	KRAS mutation and microsatellite instability: two genetic markers of early tumor development that influence the prognosis of colorectal cancer	Nash, G M; Gimbel, M; Cohen, A M; Zeng, Z-; Ndubuisi, M I; Nathanson, D R et al.	Ann Surg Oncol. 2010 Feb;17(2):416-24. doi: 10.1245/s10434-009-0713-0. Epub 2009 Oct 8

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
175.	Cremolini 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Dissecting primary resistance to anti-EGFRs in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): A case-control study	Cremolini, C.; Morano, F.; Moretto, R.; Berenato, R.; Tamborini, E.; Perrone, F. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(Supplement 3):III94-III95
176.	Cremolini 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Dissecting primary resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies (anti-EGFRs) in RAS and BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC)	Cremolini, C.; Berenato, R.; Morano, F.; Moretto, R.; Perrone, F.; Tamborini, E et al.	Cancer Research. 2017;77(13 Supplement):LB-238
177.	Favazza 2019	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	KRAS amplifications in metastatic colorectal carcinoma (mCRC) are frequently detected in younger patients with a history of inflammatory bowel disease and may confer resistance to anti-EGFR therapy	Favazza, L.; Santana-Santos, L.; Wald, A.; Roy, S.; Nikiforova, M.; Landau, M. et al.	Modern Pathology. 2019;33(9):1-12
178.	Franke 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Results from an institutional universal reflex testing program for MSI/MMR in colorectal cancer	Franke, A.J.; Gaffar, M.; Feely, M.; Starr, J.S.; Parekh, H.D.; Tan, S.; et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):796
179.	Giordano 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Molecular characterization of immune microenvironment in colorectal cancers with microsatellite instability by digital RNA counting	Giordano, M.; Moretto, R.; Giannini, R.; Zucchelli, G.; Pietrantonio, F.; Antoniotti, C. et al.	Annals of Oncology. 2018;29:v94
180.	Jiang 2020	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Low prevalence of mismatch repair deficiency in Chinese colorectal cancers: A multicenter study	Jiang, W.; Sui, Q.-Q.; Li, W.-L.; Ke, C.-F.; Ling, Y.-H.; Liao, L.-E. et al.	Gastroenterology Report. 2020;8:399-403
181.	Kim 2010	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Alternative carcinogenesis pathway based on the status p53 and mismatch repair system in sporadic colorectal cancer: Clue for molecular classification of sporadic colorectal cancer	Kim, H.; Kim, H.; Chang, C.; Park, C.; Lee, H.; Cho, Y. et al.	Annals of Oncology. 2010;21:vi21
182.	Kobayashi 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Changes in incidence of metastatic and recurrent colorectal cancer trends stratified by stage, line of therapy, and high microsatellite instability in The United States from 2017 to 2021	Kobayashi, M.; Crooke, H.; Nwokeji, E.; Laurie, M.; Kamble, S.; Korytowsky, B. et al.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S24
183.	Kobayashi 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Estimating population trends in colorectal cancer stratified by stage, line of therapy, and high microsatellite instability in the United States from 2017 to 2021	Kobayashi, M.G.; Crooke, H.R.; Nwokeji, E.D.; Laurie, M.; Kamble, S.; Masood, A. et al.	Value in Health. 2017;20:A420

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
184.	Lipp 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in 1° and 2°line after molecular marker profiling by NGS under conditions of real world evidence (RWE) in oncological practices-interim results of the GO-KOLORAS registry	Lipp, R.; Freigang, F.; Eisen, A.; Brecht, P.; Tiemann, M.	Oncology Research and Treatment. 2017;40:167
185.	Lipp 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Molecular profiling of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and subsequent treatment decisions in 1° and 2°line under conditions of real world care in oncological practices	Lipp, R.; Freigang, F.; Eisen, A.; Brecht, P.; Tiemann, M.	Oncology Research and Treatment. 2017;40:166
186.	Mari 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Patterns of care and of biomolecular characterization of right, transverse, and left colorectal cancer from real-life evidence in Asia Pacific and European countries	Mari, E.; Mpima, S.; Guglielmetti, F.; Nasuti, P.	Annals of Oncology. 2018;29:viii195-viii196
187.	Moretto 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Dissecting primary resistance to anti-EGFRs in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): A case-control study	Roberto, M.; Cremolini, C.; Morano, F.; Bernato, R.; Tamborini, E.; Perrone, F et al.	Annals of Oncology. 2017;28:iii94-iii95
188.	Nordholm-Carstensen 2014	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Mismatch repair and synchronous metastatic disease in colorectal cancer: A nationwide cohort study	Nordholm-Carstensen, A.; Krarup, P.-M.; Morton, D.; Harling, H.	Colorectal Disease. 2014;16:13
189.	Nordholm-Carstensen 2015	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Mismatch repair status and synchronous metastases in colorectal cancer: A nationwide cohort study	Nordholm-Carstensen, A.; Krarup, P-M; Morton, D; Harling, H	Int J Cancer. 2015 Nov 1;137(9):2139-48. doi: 10.1002/ijc.29585. Epub 2015 May 12
190.	Okamoto 2019	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Microsatellite instability status in metastatic colorectal cancer and effect of immune checkpoint inhibitors on survival in MSI-high metastatic colorectal cancer	Okamoto, W.; Nakamura, Y.; Shiozawa, M.; Komatsu, Y.; Denda, T.; Hara, H. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):e15106
191.	Rossini 2017	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Dissecting primary resistance to anti-EGFRs in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer (mCRC): A case-control study	Rossini, D.; Cremolini, C.; Morano, F.; Berenato, R.; Tamborini, E.; Perrone, F. et al..	Annals of Oncology. 2017;28:vi4
192.	Sood 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Combined analysis of KRAS, NRAS, BRAF mutations and mismatch repair deficiency testing in Indian patients with metastatic colorectal carcinoma: A single centre experience	Sood, T.; Rauthan, A.; Patil, P.; Kulkarni, S.	Annals of Oncology. 2018;29:v53-v54

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
193.	Wang 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Deciphering Elevated Microsatellite Alterations at Selected Tetra/Pentanucleotide Repeats, Microsatellite Instability, and Loss of Heterozygosity in Colorectal Cancers	Wang, Y.; Vnencak-Jones, C.L.; Cates, J.M.; Shi, C.	Journal of Molecular Diagnostics. 2018;20:366-372
194.	Willis 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Impact of microsatellite instability (MSI) on tumor clonal evolution in metastatic colorectal cancer (mCRC)	Willis, J.; Morelli, M.P.; Morris, V.K.; Loree, J.; Lam, M.; Pereira, A.A.L. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(4_suppl):616
195.	Prasanna 2018	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych w podgrupie pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern	Prasanna, T; Karapetis, C S; Roder, D; Tie, J; Padbury, R; Price, T et al.	Acta Oncol. 2018 Nov;57(11):1438-1444. doi: 10.1080/0284186X.2018.1487581. Epub 2018 Jul 23
196.	Advani 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Patient-reported Symptom Outcomes and Microsatellite Instability in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Advani, S M; Shi, Q; Overman, M J; Loree, J M; Lam, M; Morris, V et al.	Clin Colorectal Cancer. 2020 Mar;19(1):48-56.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2019.10.006. Epub 2019 Oct 23
197.	Chen 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	The CCTG CO.26 trial: a phase II randomized study of durvalumab plustremelimumab and best supportive care (BSC) vs BSC alone in patients with advanced colorectal carcinoma (CRC) refractory to standard therapies	Chen EX; Jonker DJ; Kennecke HF; Koski SL; Wei AC-C; Magoski NM et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(4_suppl):481
198.	DRKS00006295 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	Local ablation of liver and lung metastases in patients with colorectal cancer after failure of first- or later-line systemic chemotherapy – a prospective trial	-	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006295">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006295</a>
199.	EUCTR2016-004575-49-FR 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	A multicenter randomized phase 2 study to compare the efficacy and safety of avelumab versus standard second line treatment, in patients with metastatic colorectal cancer (MMR) after first line treatment progression	-	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004575-49-FR</a>
200.	NCT02997228 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer	-	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997228">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997228</a>
201.	NCT03186326 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	Standard Chemotherapy vs Immunotherapie in 2nd Line Treatment of MSI Colorectal Mestastatic Cancer	NCT03186326	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03186326">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03186326</a>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
202.	NCT04724239 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Sintilimab and Chidamide in Combination With or Without IBI305 in Standard Treatment Failure of Advanced or Metastatic pMMR/MSS Colorectal Carcinoma	NCT04724239	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04724239">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04724239</a>
203.	Strickler JH 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	PULSE: a randomized phase II open label study of panitumumab challenge versus standard therapy after progression on anti-EGFR therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC)	Strickler JH; Ou F-S; Bekaii-Saab TS; Parseghian CM; Cercek A; Ng K et al.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39(3_suppl):TPS143
204.	Takahashi 2013	Punkty końcowe	Brak wyników	Clinical phenotype of microsatellite instable metastatic or recurrent colorectal cancer in a Japanese population	Takahashi, H.; Takahashi, M.; Inoue, M.; Soeda, H.; Ouchi, K.; Zhang, X. et al.	Annals of Oncology. 2013;24:ix93
205.	Vodenkova 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	DNA repair capacity in colon cancer patients - The effect on the response to treatment and long-term survival	Vodenkova, S.; Kroupa, M.; Jiraskova, K.; Naccarati, A.; Opatova, A.; Vodicka, P.	Cancer Research. 2017;77(13 Supplement):1424
206.	Antoniotti C 2020	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Tumor mutational load, microsatellite instability and actionable mutations in metastatic colorectal cancer: results from the TRIBE2 study	Antoniotti C; Marmorino F; Lonardi S; Corti F; Rossini D; Moretto R et al.	Journal of clinical oncology. 2020;38(15_suppl):4077
207.	Ashai 2019	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Molecular analysis of advanced colorectal cancer in an ethnically diverse patient population at a single institution	Ashai, N.; Saldarriaga, M.M.; Rao, D.; Stuart, M.; Zhang, W.; Goel, S. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(4_suppl):702
208.	Ashai 2019	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Molecular analysis of advanced colorectal cancer in a patient cohort of Hispanics, African Americans, and Caucasians within a diverse single institution	Ashai, N.; Saldarriaga, M.M.; Rao, D.; Stuart, M.; Zhang, W.; Goel, S. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl): e15121
209.	Chu 2019	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Population-based screening for BRAF V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis	Chu, J.E.; Johnson, B.; Morris, V.K.; Raghav, K.P.S.; Swanson, L.; Lim, H.J. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):3579
210.	Cremolini 2020	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial	Cremolini C; Antoniotti C; Rossini D; Lonardi S; Loupakis F; Pietrantonio F et al.	The Lancet. Oncology. 2020;21:497-507
211.	Drage 2015	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	CDX2 negative colorectal carcinomas are associated with ARID1A loss, microsatellite instability and poor prognosis	Drage, M.; Jo, H.-J.; Kim, H.S.; Park, D.Y.; Srivastava, A.	Laboratory Investigation. 2015;95:158A

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
212.	Kim 2013	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	An alternative pathway in colorectal carcinogenesis based on the mismatch repair system and p53 expression in Korean patients with sporadic colorectal cancer	Kim, H R; Kim, H C; Yun, H-R; Kim, S H; Park, C K; Cho, Y B et al.	Ann Surg Oncol. 2013 Nov;20(12):4031-40. doi: 10.1245/s10434-012-2455-7. Epub 2012 Jun 26
213.	Kim 2018	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Immune profile of BRAF mutated metastatic colorectal tumors with good prognosis	Kim, J.E.; Kim, J.; Hong, Y.S.; Kim, S.Y.; Kim, S.-Y.; Cheon, J. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):e15586
214.	Lee 2015	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Clinicopathological characteristics and outcomes of young patients (YP) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Australia	Lee, M.; Turner, N.H.; Wong, H.-L.; Aung, S.Y.; Rai, R.; Maddison, C. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15_suppl):e14648
215.	Lee 2020	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Association of Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum) with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) with 2nd-line FOLFIRI +/- regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC)	Lee MS; Keku TO; McCoy A; Selitsky SR; Parker J; Auman T et al.	Cancer research. 2020;80(8 Supplement):A03
216.	Ling 2015	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Primary tumor resection related to better outcome in Chinese metastatic colorectal cancer patients using bevacizumab	Ling, J.; Zhang, J.; Cai, Y.; Zhang, Y.; Chen, D.; Zhong, L. et al.	European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2015;47:S71-S72
217.	Mais 2016	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Analysis of medical practices for French patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer	Mais, L.; Bourien, H.; Aboudaram, A.; Lievre, A.; Dupuy, M.; Francois, E. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):e15070
218.	Mendis 2019	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Left- versus right-side metastatic colorectal cancer: Teasing out clinicopathologic drivers of disparity in survival	Mendis, S.R.; Lee, B.; Lee, M.; Wong, R.; Kosmider, S.; Shapiro, J.D et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(4_suppl):623
219.	Montaná 2020	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy	Montaná, J.R.; Martini, G.; Baraibar, I.; Villacampa, G.; Comas, R.; Ciardiello, D. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4112
220.	Negri 2015	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Histological subtype analysis of colon cancer: A population-based study-Different sides and different diseases	Negri, F.; De Giorgi, A.; Gilli, A.; Michiara, M.; Sgargi, P.; Silini, E.M. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15_suppl):e14655
221.	Van Den Eynde 2014	Punkty końcowe	Brak wyn ków dla podgrupy dMMR/mSI-H mCRC	Restricted overexpression of p53 immunohistochemistry (p53IHC RO) as prognostic after colorectal cancer (CRC) resection	Van Den Eynde, M.; Le, H.M.; Nyiraneza, C.; Kartheuser, A.; Detry, R.; Humblet, Y et al.	Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15_suppl):e14602



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
222.	Allart-Sava 2018	Punkty końcowe	Brak wyn ków po niepowodzeniu I linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (dodatkowe dane do badania Tougeron 2020)	Metastatic colorectal signet-ring cell carcinoma: Clinical, histological and molecular description from an AGEO French multicenter retrospective cohort	Allart-Sava, M.; Le Roy, F.; Kim, S.; Sefrioui, D.; Mariette, C.; Zaanan, A. et al.	Annals of Oncology. 2018;29:viii186
223.	Tougeron 2017	Punkty końcowe	Brak wyn ków po niepowodzeniu I linii leczenia dMMR/MSI-H mCRC (dodatkowe dane do badania Tougeron 2020)	A large multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancers with microsatellite instability	Tougeron, D.; Sueur, B.; Sefrioui, D.; Gentilhomme, L.; Lecomte, T.; Aparicio, T. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):3536
224.	Lee 2017	Punkty końcowe	Brak wyników w podgrupie dMMR/MSI-H mCRC	Left versus right sided colorectal cancer: Teasing out drivers of disparity in outcomes in metastatic disease	Lee, B.; Mendis, S.; Lee, M.; Wong, R.; Kosmider, S.; Shapiro, J.D. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(4_suppl):682
225.	Cohen 2020	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	P-247 Real-world clinical outcomes for third-line standard of care regimens in deficient mismatch repair or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer in France	Cohen, R.; André, T.; Roset, M.; Amonkar, M.; Renna, P.; Lara, N. et al.	Annals of Oncology. 2020;31:S170-S171
226.	Martínez Pérez 2021	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	P-116 What have we learned about of trifluridine/tipiracil (TAS-102)? Real World Data at four GEODA hospitals (Spain)	Martínez Pérez, J.; Espinosa Montano, M.; Luque Caro, N.; Avinó Tarazona, V.	Annals of Oncology. 2021;32:S138
227.	El-Khoury 2021	Typ publikacji	List z opisem przypadku	Treatment with encorafenib and cetuximab of a non-anti-epidermal growth factor receptor-naive patient for BRAF V600E-mutated metastatic colon cancer	El-Khoury, R.; Hafliger, E.; Gallois, C.; Louafi, S.; Garinet, S.; Zaanan, A. et al.	European Journal of Cancer. 2021;152:1-3
228.	Tachon 2018	Typ publikacji	List z opisem przypadku	Heterogeneity of mismatch repair defect in colorectal cancer and its implications in clinical practice	Tachon, G.; Frouin, E.; Karayan-Tapon, L.; Auriault, M.-L.; Godet, J.; Moulin, V. et al.	European Journal of Cancer. 2018;95:112-116
229.	Rossi 2004	Typ publikacji	Opis przypadku	Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of a hitherto unreported tumor	Rossi, G; Bertolini, F; Sartori, G; Bigiani, N; Cavazza, A; Feroni, M et al.	Am J Surg Pathol. 2004 Sep;28(9):1233-9. doi: 10.1097/01.pas.0000128666.89191.48
230.	Yim 2012	Typ publikacji	Praca poglądowa	Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: A review of pathology, response to chemotherapy and clinical outcome	Yim, K.-L.	Medical Oncology. 2012;29:1796-1801
231.	Kohn 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak wyników)	The humanistic burden of microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and metastatic CRC (MCRC) patients treated with subsequent line therapy: A systematic review	Kohn, C.G.; Nguyen, E.; Miller, J.D.; Nwokeji, E.; Laurie, M.; Kamble, S. et al.	Value in Health. 2017;20:A454

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Publikacja
232.	Kohn 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu dotyczący aspektów ekonomicznych	The economic burden of microsatellite instability-high colorectal cancer and metastatic colorectal cancer patients treated with pharmacotherapy: A systematic review	Kohn, C.; Nguyen, E.; Miller, J.; Nwokeji, E.; Laurie, M.; Kamble, S. et al.	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2017;23:S23-S24
233.	Wang 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny w postaci abstraktu dla inhibitorów punktu kontrolnego (brak wyników dla standardu postępowania)	Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitor-based therapies in refractory microsatellite instability (MSI)-unselected metastatic colorectal cancer (mCRC): A network metaanalysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs)	Wang, Z.-X.; Chen, Y.-T.; Zhou, Y.-X.; Wu, H.-X.; Chen, Z.-H.; Wang, T.-T. et al.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):e15048
234.	Des Guetz 2009	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie podano informacji o linii leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite instability: a predictive marker in metastatic colorectal cancer?	Des Guetz, G; Uzzan, B; Nicolas, P; Schischmanoff, O; Morere, J-F	Target Oncol. 2009 Jan;4(1):57-62. doi: 10.1007/s11523-008-0103-8. Epub 2009 Jan 17
235.	Des Guetz 2009	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie podano informacji o linii leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC	Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis	Des Guetz, G; Uzzan, B; Nicolas, P; Schischmanoff, O; Perret, G-Y; Morere, J-F	Anticancer Res. 2009 May;29(5):1615-20
236.	Ruiz-Banobre 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie przedstawiono wyników badań w populacji dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną leczonych standardem postępowania	Predictive Biomarkers in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review	Ruiz-Banobre, J; Kandimalla, R; Goel, A	JCO Precis Oncol. 2019 Mar 28;3:PO.18.00260. doi: 10.1200/PO.18.00260. eCollection 2019
237.	Smolenschi 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie przedstawiono wyników badań w populacji dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną leczonych standardem postępowania	An appraisal of emerging second line therapies for metastatic colorectal cancer	Smolenschi, C; Perret, A; Dall'Armellina, F; Boige, V; Malka, David; Hollebecque, A. et al.	Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb;15(2):165-179. doi: 10.1080/17474124.2021.1840975. Epub 2020 Dec 13
238.	Taieb 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie przedstawiono wyników badań w populacji dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną leczonych standardem postępowania	The Evolving Biomarker Landscape for Treatment Selection in Metastatic Colorectal Cancer	Taieb, J; Jung, A; Sartore-Bianchi, A; Peeters, M; Seligmann, J; Zaanan, A et al.	Drugs. 2019 Sep;79(13):1375-1394. doi: 10.1007/s40265-019-01165-2
239.	Toh 2021	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie przedstawiono wyników badań w populacji dMMR/MSI-H mCRC po niepowodzeniu leczenia fluoropirymidyną leczonych standardem postępowania (brak informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów)	Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis	Toh, J W T; Phan, K; Reza, F; Chapuis, P; Spring, K J	Int J Colorectal Dis. 2021 Aug;36(8):1573-1596. doi: 10.1007/s00384-021-03874-1. Epub 2021 Feb 18



## Aneks F. Formularze użyte w analizie klinicznej

### F.1. Formularze do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

**Tabela 73.**  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>		

### F.1. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

**Tabela 74.**  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## F.2. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 75.

Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

<b>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</b>			
<b>Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (<i>orphan disease</i>) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (<i>high unmet need</i>), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR</b>			
Nazwa badania:			
Lek badany:		Wskazanie:	
Pierwszy autor:		Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:			<b>Zaznacz X, jeśli dotyczy</b>
<b>GRADE 3</b>			
PFS $\geq$ 6 mies.			
ORR (PR+CR) $\geq$ 60%			
ORR (PR+CR) $\geq$ 20% i <60% i czas trwania odpowiedzi $\geq$ 9 mies.			
<b>GRADE 2</b>			

PFS $\geq 3$ i $< 6$ mies.	
ORR (PR+CR) $\geq 40\%$ i $< 60\%$	
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ i $< 40\%$ i czas trwania odpowiedzi $\geq 6$ mies. i $< 9$ mies.	
<b>GRADE 1</b>	
PFS 2 – $< 3$ mies.	
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ i $< 40\%$ % i czas trwania odpowiedzi $< 6$ mies.	
ORR (PR+CR) $> 10\%$ i $< 20\%$ % i czas trwania odpowiedzi $\geq 6$ mies.	
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)</b>	
<b>3</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4</b>	
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	
Czy występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*?	
<b>Dodatkowe punkty:</b>	
1. Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*	
2. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia	
3. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności	
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej</b>	
<b>4</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>1</b>

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

### F.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

<b>Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)</b>	
Opis badania (metodyka + cel)	
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>	
1)	
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>	
1)	
<b>POPULACJA</b>	<b>Interwencja 1</b>
<b>Liczebność</b>	
<b>Wiek</b>	<b>Średnia (SDe) w latach</b>
	<b>Mediana (zakres) w latach</b>
	<b>&lt;65 lat, n (%)</b>
	<b>65–74 lata, n (%)</b>
	<b><math>\geq 75</math> lat, n (%)</b>
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>
	<b>Inne</b>
<b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>
	<b>1</b>
	<b>I</b>
<b>Stadium nowotworu w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>
	<b>II</b>

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)	
	III
	IV
	I
Stadium nowotworu w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	II
	III
	IV
	Odbytnica
	Lewa strona okrężnicy
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Prawa strona okrężnicy
	Poprzecznicza
	Okrężnica – nieokreślone
	Esica
	Brak mutacji KRAS i BRAF
Status genów KRAS i BRAF, n (%)	Mutacja BRAF
	Mutacja KRAS
	Nieznany
	Tak
Zespół Lyncha, n (%)	Nie
	Nieznany
	dMMR/MSI-H, n (%)
	PCR
Metoda oceny dMMR/MSI-H, n (%)	IHC
	PCR i IHC
	<1%
Wyjściowa ekspresja PD-L1, n (%)	≥1%
	Nieznana
	0
	I
Liczba wcześniejszych linii leczenia systemowego, n (%)	II
	III
	≥IV
	Oksaliplatyna
	Irynotekan
	5-fluorouracyl lub kapecytabina
Uprzednio stosowane substancje, n (%)	Anty-VEGF
	Anty-EGFR
	Regorafenib
	TAS-102
	Inne leki eksperymentalne
	Inna chemioterapia
	Uprzednie leczenie operacyjne, n (%)
	Uprzednia radioterapia, n (%)
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	

<b>Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)</b>	
<b>Schemat leczenia w grupie kontrolnej</b>	
Kointerwencje	
Okres leczenia	
Okres obserwacji	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	
Kierunek badania	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania, n (%)	
<b>Ocena wiarygodności wg NICE</b>	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
<b>PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU</b>	
<b>KOMENTARZ</b>	

Tabela 76.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Tabela 77.  
Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem

Punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	