ANALIZA KLINICZNA

NIWOLUMAB (OPDIVO®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA GRUCZOLAKORAKA ŻOŁĄDKA, POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO LUB PRZEŁYKU

Wersja 1.0

[redacted]

Kraków – sierpień 2022

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością

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

Projekt zakończono: 29 sierpnia 2022 roku

[redacted]

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

[redacted]

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]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW 5

STRESZCZENIE 8

1. WSTĘP 10

1.1. Cel analizy klinicznej 10

1.2. Definicja problemu decyzyjnego 10

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ 11

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej 11

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 11

2.3. Wyszukiwanie badań 12

2.3.1. Strategia wyszukiwania 12

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej 13

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji 13

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań 14

2.3.5. Ekstrakcja danych 15

2.3.6. Analiza statystyczna 15

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ 17

4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ 19

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ 23

5.1. Przeżycie całkowite 23

5.2. Przeżycie wolne od progresji 26

5.3. Odpowiedź na leczenie 27

5.4. Bezpieczeństwo terapii 29

5.5. Jakość życia 33

5.5.1. Subiektywna ocena pacjenta (PROs) 33

5.5.2. Analiza Q-TWIST 36

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA 37

6.1. Alerty bezpieczeństwa 37

6.2. Raportowane działania niepożądane 39

6.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych 40

7. OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ 45

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH 47

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI 48

10. OGRANICZENIA 51

11. DYSKUSJA 53

12. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 56

13. BIBLIOGRAFIA 57

14. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW 61

ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ 63

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI 66

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych 66

B.2. Ocena wiarygodności badań randomizowanych 70

B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych 73

ANEKS C. DODATKOWE WYNIKI DO ANALIZY KLINICZNEJ 74

C.1. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa 74

C.2. Wyniki OS i PFS w podgrupach 76

ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH 82

ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ 83

ANEKS F. FORMULARZE UŻYTE W ANALIZIE KLINICZNEJ 88

F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych 88

F.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych 92

F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS 95

F.4. Formularz do ekstrakcji danych z badań 96

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane *(Adverse event)*
ADR	Działanie niepożądane leku *(Adverse drug reaction)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej *(American Society of Clinical Oncology)*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności *(Confidence interval)*
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie *(Complete response)*
CPS	Łączny wynik pozytywny ekspresji PD-L1 *(Combined positive score)*
CT	Chemioterapia
DOR	Czas trwania odpowiedzi *(Duration of resoponse)*
ECOG	Skala do oceny stanu sprawności ogólnej *(Eastern Cooperative Oncology Group)*
EMA	Europejska Agencja Leków *(European Medicines Agency)*
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej *(European Society of Medical Oncology)*
ESMO-MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznej *(European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale)*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków *(Food and Drug Agency)*
HER2	Receptor typu 2 dla ludzkiego czynnika wzrostu naskórka *(Human epidermal growth factor receptor 2)*

HR Hazard względny
(Hazard ratio)

HTA Ocena technologii medycznych
(Health Technology Assessment)

IQR Rozstęp międzykwartylowy
(Interquartile range)

IWRS System interaktywnej odpowiedzi
(Interactive web response system)

MD Średnia różnica
(Mean difference)

mITT Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia
(Modified intention-to treat)

n Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N Liczebność grupy

NIV Niwolumab
(Nivolumab)

NNH Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
(Number Needed to Harm)

NNT Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
(Number Needed to Harm)

OR Iloraz szans
(Odds ratio)

ORR Ogólna odpowiedź na leczenie
(Overall response rate)

OS Przeżycie całkowite
(Overall survival)

p Poziom istotności statystycznej

PD-1 Receptor programowanej śmierci komórki 1
(Programmed death receptor 1)

PD-L1 Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
(Programmed death receptor ligand 1)

PFS Przeżycie wolne od progresji
(Progression-free survival)

PICO Akronim populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe

PRAC Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem *(Pharmacovigillance Risk Assessment Committee)*

PROs Punkty końcowe oceniane przez pacjenta *(Patient-reported outcomes)*

Q-TWiST Analiza Q-TWiST *(Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity)*

RR Ryzyko względne *(Risk ratio)*

RECIST Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych *(Response evaluation criteria in solid tumors)*

RoB Ryzyko błędu systematycznego *(Risk of bias)*

SAE Ciężkie zdarzenie niepożądane *(Serious adverse event)*

TTR Czas do odpowiedzi na leczenie *(Time to response)*

TTSD Czas do pogorszenia objawów choroby *(Time to symptom deterioration)*

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia *(World Health Organization)*

Streszczenie

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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 niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 1 wieloośrodkowe, niezaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III (CheckMate 649) oraz 2 przeglądy systematyczne.

Celem badania CheckMate 649 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIV+CT) w porównaniu z samą chemioterapią (CT), u uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. Badaniem objęto łącznie 1 581 pacjentów, z czego 60% cechowało się statusem CPS≥5 i stanowili oni główną populację badania (*primary population*). Głównym kryterium uniemożliwiającym udział w badaniu był status HER2-dodatni.

Wyniki analizy skuteczności

Leczenie NIV+CT w porównaniu do samej CT wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie:

- wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego (OS): HR = 0,70 [0,61; 0,81];
- wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS): HR = 0,70 [0,60; 0,81];
- zwiększeniem odsetka pacjentów:
  - uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR): RR = 1,32 [1,16; 1,52], $NNT_{24\ mies.}$ = 7 [5; 14],
  - uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (CR): RR = 1,94 [1,23; 3,06], $NNT_{24\ mies.}$ = 16 [10; 48],
  - z trwającą odpowiedzią na leczenie: RR = 2,26 [1,13; 4,51], $NNT_{24\ mies.}$ = 14 [8; 63],
- wydłużeniem mediany czasu do pogorszenia objawów (TTSD): HR = 0,64 [0,49; 0,83].

Przeprowadzona analiza jakości życia wykazała istotną statystycznie (p <0,05) przewagę NIV+CT nad CT w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACT-Ga w niektórych punktach czasowych (tygodnie: 19., 49., 55., 73., 97., 115., 121.). Na podstawie analizy Q-TWiST, która pozwala na oszacowanie długości przeżycia bez objawów choroby i toksyczności z poprawką na jego jakość stwierdzono, że NIV+CT w porównaniu do samej CT pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie Q-TWiST o 2,6 mies. (względny zysk: 20,6%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa niwolumabu z chemioterapią w badaniu CheckMate 649 był zgodny z dotychczas poznanym profilem poszczególnych terapii i nie odnotowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem leczenia skojarzonego.

W populacji ogólnej badania CheckMate 649 zaobserwowano istotne statystycznie podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, stopnia 3-4, związanych z leczeniem, ciężkich i prowadzących do opóźnienia dawki lub zaprzestania leczenia dla NIV+CT w porównaniu do CT.

W grupie NIV+CT w porównaniu do CT istotnie częściej odnotowywano zgony z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (RR = 3,92 [1,32; 11,68]; $NNH_{12\ mies.}$ = 65 [37; 224]). Należy jednak zauważyć, iż mniejszość zgonów (4/16) zostało uznanych za związane z podaniem samego niwolumabu, natomiast w pozostałych przypadkach swój udział w ich wystąpieniu miała chemioterapia.

W odniesieniu do szczegółowego profilu bezpieczeństwa, w grupie NIV+CT istotnie częściej w porównaniu do CT występowały biegunka, zmniejszenie liczby neutrofili i płytek krwi oraz zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginowej, anemia stopnia 3–4 oraz zdarzenia o potencjalnej przyczynie immunologicznej, w tym żołądkowo-jelitowe, płucne i skórne stopnia 3–4.

Dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia populacji z CPS≥5 były spójne z wynikami dla wszystkich leczonych pacjentów.

Wnioski końcowe

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny jest pierwszą terapią przeznaczoną do leczenia pierwszej linii HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowego lub przełyku, umożliwiającą istotne klinicznie wydłużenie przeżycia pacjentów z CPS≥5 powyżej 14 miesięcy. Ponadto terapia ta zmniejsza ryzyko progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej. Profil bezpieczeństwa terapii jest zgodny z dotychczas poznanym profilem substancji wchodzących w skład schematu terapeutycznego złożonego z niwolumabu i chemioterapii, a korzyści płynące z terapii obejmujące istotną redukcję śmiertelności pacjentów oraz poprawę jakość życia przewyższają ryzyka związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NIV, Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-fluorouracyl, kapecytabina) i pochodnej platyny (oksaliplatynie – według schematu FOLFOX lub CAPOX) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego 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 PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono 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	Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Oceniana interwencja	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę oraz pochodną platyny (FOLFOX, CAPOX), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparatory	Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce.
Punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do: • przeżycia całkowitego (OS), • przeżycia wolnego od progresji (PFS), • odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania, • bezpieczeństwa terapii, • jakości życia pacjentów.

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

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	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS wynosi ≥5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego *W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji wnioskowanej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej.*	• Pacjenci w 2. I kolejnych liniach leczenia systemowego • Nadekspresja HER2 (HER2+) • Stadium zaawansowania miejscowe I-II lub miejscowo zaawansowane III operacyjne • Badania, w których nie podano informacji nt. statusu HER2 i CPS pacjentów.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę oraz pochodną platyny (FOLFOX, CAPOX), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	• Badania, w których nie podano informacji czy niwolumab był stosowany w monoterapii czy skojarzeniu.
Komparator	Chemioterapia standardowa zalecana i refundowana w Polsce. *Dopuszczano włączanie badań zarówno dla pojedynczych schematów refundowanych w Polsce, jak i dla komparatora zbiorowego.*	• Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do: • przeżycia całkowitego (OS), • przeżycia wolnego od progresji (PFS), • odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania, • jakości życia pacjentów, • bezpieczeństwa terapii.	• Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia lub brak wyn ków.
Metodyka	• Przeglądy systematyczne • Badania randomizowane • Badania obserwacyjne	• Prace poglądowe, opisy przypadków, listy, komentarze.
Inne	• Badania opublikowane w języku polskim i angielskim	• Badania i przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów. • Przeglądy systematyczne, w ramach których nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji.

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

Przeszukanie przeprowadzono z wykorzystaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Słowa kluczowe, połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną 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 strategie 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 ([redacted]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka ([redacted]). 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 maju 2022 roku i zaktualizowano w sierpniu 2022 roku. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków ([redacted]). 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 ([redacted]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, obecności zaburzeń molekularnych itp.),
- 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) [5].

Ocenę wiarygodności poszczególnych prac przeprowadziło niezależnie dwóch analityków ([redacted]), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

2.3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych przeprowadził jeden analityk ([redacted]), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.4). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka ([redacted]). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka ([redacted]).

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.

2.3.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka ([redacted]). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ([redacted]).

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *risk ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano jedynie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano parametr bezwzględny tj. różnicę ryzyka (RD, *risk difference*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości średniej lub w postaci median z dostępną w badaniach miarą rozrzutu, natomiast dla punków końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) – w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub oszacowanych parametrów względnych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence interval*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 3 228 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 2 682 pozycje. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 67 pozycji.

Kryteria włączenia spełniły 3 badania (19 publikacji), w tym:

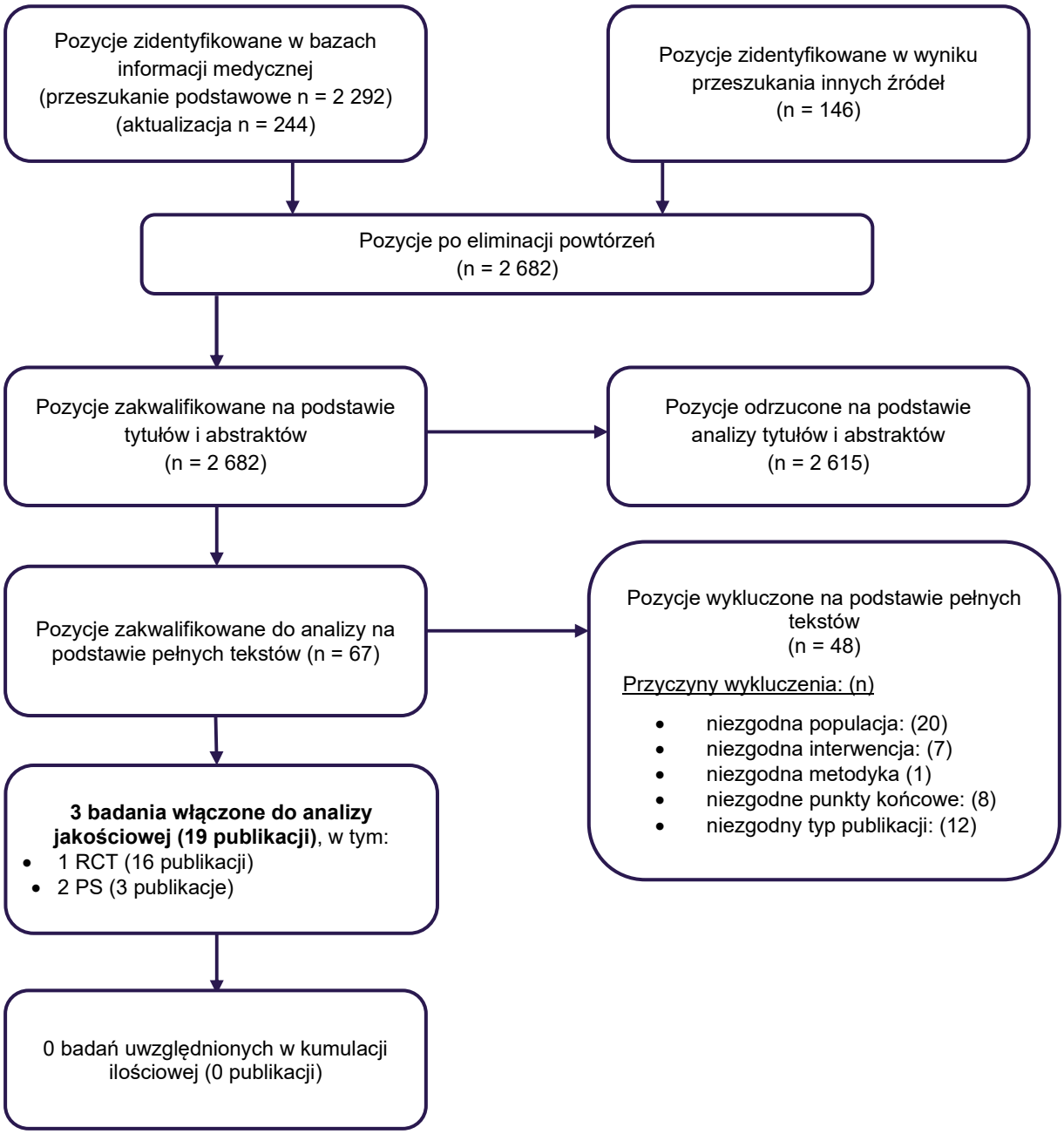
- **1 randomizowane badanie kliniczne** (16 publikacji): CheckMate 649,
- **2 przeglądy systematyczne** (3 publikacje): Da Silva 2021, Whooley 2021.

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań opisujących skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 3.
Badania włączone do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
CheckMate-649	Elimova 2021	Abstrakt	[6]
	EMA 2021	Raport EMA	[7]
	Janjigian 2021	Publikacja główna	[8]
	Janjigian 2021	Abstrakt	[9]
	Moehler 2020	Abstrakt	[10]
	Moehler 2021	Abstrakt	[11]
	Moehler 2021a	Abstrakt	[12]
	Moehler 2021b	Abstrakt	[13]
	NCT02872116	Raport ClinicalTrials.gov	[14]
	Shen 2021	Abstrakt	[15]
	Shen 2022	Abstrakt	[16]
	Shitara 2022	Publikacja dodatkowa	[17]
	Shitara 2022a	Abstrakt	[18]
	Sugarman 2022	Abstrakt	[19]
	Sugarman 2022a	Abstrakt	[20]
	Xiao 2022	Abstrakt	[21]
Przeglądy systematyczne			
Da Silva 2021	Da Silva 2021	Publikacja główna	[22]
	Da Silva 2021a	Abstrakt	[23]
Whooley 2021	Whooley 2021	Publikacja główna	[24]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA



4. Charakterystyka badań

CHECKMATE 649

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 wieloośrodkową, niezaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych o niwolumab w porównaniu z chemioterapią stosowaną w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego i przełyku – CheckMate 649. Badanie to składało się z 3 ramion, w których stosowano: niwolumab z chemioterapią (schematy CAPOX, FOLFOX), niwolumab z ipilimumabem oraz samą chemioterapię (Rysunek 2). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie porównanie niwolumabu dodanego do chemioterapii z samą chemioterapią.

Do badania włączano pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub dystalnej części przełyku, uprzednio nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej[1], ze stanem sprawności ogólnej ECOG 0–1, dla których możliwy był pomiar ekspresji PD-L1 w tkankach. Głównym kryterium wykluczenia był potwierdzony status HER2-dodatni, przy czym możliwa była kwalifikacja pacjentów, u których status HER2 był nieokreślony. W trakcie trwania rekrutacji, do protokołu badania wprowadzono poprawkę, w ramach której jako główną populację (*primary population*) uwzględniono pacjentów z CPS≥5. Powodem zmiany była publikacja wyników badania CheckMate 032 oraz innych badań sugerujących, że skuteczność terapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-L1 może być lepsza w tej grupie chorych. Wprowadzona poprawka nie wpłynęła na zmianę kryteriów kwalifikacji do badania CheckMate 649, więc nadal w badaniu mogli uczestniczyć pacjenci niezależnie od ekspresji PD-L1.

Randomizację przeprowadzono metodą blokową (wielkość bloku = 6), ze stratyfikacją ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1% vs nieokreślony), region geograficzny (Azja vs USA i Kanada vs reszta świata), stan sprawności ogólnej wg ECOG (0 vs 1) i typ chemioterapii (CAPOX vs FOLFOX). Alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona przez zewnętrzną firmę, za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi (IWRS, *interactive web response system*), która zapewniła utajnienie kodu randomizacji aż do czasu zakończenia przydziału do grup. Badanie CheckMate 649 zaprojektowano jako przeprowadzone metodą otwartej próby (*open label*), zaślepieniu podlegały wyłącznie osoby oceniające odpowiedź na leczenie (niezależna komisja). Sponsorem badania była firma Bristol-Myers Squibb we współpracy z Ono Pharmaceuticals Co.

[1] Wcześniejsza adjuwantowa i/lub neoadjuwantowa radioterapia, chemioterapia i/lub chemioradioterapia była dopuszczalna pod warunkiem iż ostatnią dawkę przyjęto co najmniej 6 mies. przed randomizacją.

W badaniu CheckMate 649 testowano hipotezę *superiority*, zgodnie z określoną protokołem hierarchią testowania hipotez. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z ekspresją CPS≥5, natomiast drugorzędowo oceniano OS i PFS u pacjentów z ekspresją CPS≥1 i u wszystkich zrandomizowanych pacjentów oraz odpowiedź na leczenie. Wśród eksploracyjnych punktów końcowych znajdowały się czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetki przeżyć w poszczególnych punktach czasowych, biomarkery laboratoryjne potencjalnie predykcyjne dla skuteczności leczenia, jakość życia oceniana przez pacjenta (w tym według kwestionariusza FACT-Ga oraz czas do pogorszenia objawów choroby) oraz bezpieczeństwo (wg kryteriów NCI-CTCAE ver. 4.0 i słownika medycznego MeDRA ver. 23.0).

W zależności od rodzaju punktu końcowego, analizę skuteczności przeprowadzono w różnych populacjach. Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z CPS ≥5. Ponadto analizie poddawano również wszystkich zrandomizowanych uczestników oraz chorych z CPS≥1. Odpowiedź na leczenie oceniano w podgrupie pacjentów, u których co najmniej jedna zmiana miała charakter mierzalny, natomiast jakość życia – u chorych posiadających wyjściowy wynik i co najmniej 1 przeprowadzony pomiar w trakcie trwania badania. Bezpieczeństwo analizowano u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę przepisanej terapii w trakcie trwania badania (analiza mITT).

Łącznie do badania zakwalifikowano 1 581 pacjentów, z których 789 chorych przydzielono do ramienia niwolumabu z chemioterapią, natomiast 792 – do grupy chemioterapii. Spośród powyższej grupy pacjenci z CPS≥5 stanowili 60%. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była porównywalna pomiędzy grupami, a większość uczestników badania stanowili mężczyźni (68–72%), chorzy w wieku <65 lat (56–62%), ze stanem sprawności ECOG = 1 (57–59%), z pierwotną lokalizacją guza w żołądku (69–70%) oraz w stadium przerzutowym (95–96%) (Tabela 4). Ekspresja PD-L1 była mniejsza niż 1% u 75–84% badanych, natomiast ujemny status HER-2 potwierdzono u 58–60% (u większości z pozostałych pacjentów był on natomiast nieznany). Chemioterapię FOLFOX otrzymywało 51–54% pacjentów, natomiast CAPOX odpowiednio 46–49% chorych.

W grupie interwencji (NIV+CT) stosowano niwolumab w skojarzeniu ze schematem CAPOX lub FOLFOX, natomiast w grupie komparatora – samą chemioterapię według ww. schematów. W przypadku skojarzenia ze schematem CAPOX, niwolumab podawano w dawce 360 mg, dożylnie, przez 30 min w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu. Z kolei w przypadku terapii skojarzonej z FOLFOX, niwolumab przyjmowany był w dawce 240 mg, dożylnie, przez 30 min. w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu. Bazowe schematy chemioterapii były dawkowane tak samo w grupie interwencji i komparatora (Rysunek 3)

Leczenie kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, zakończenia badania lub w innych przypadkach wymienionych w protokole. Dla terapii niwolumabem dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia po progresji choroby u indywidualnych pacjentów, w oparciu o decyzję badacza, aż do utrzymywania się maksymalnej korzyści z leczenia. Niemniej jednak maksymalny czas leczenia niwolumabem nie mógł przekroczyć

2 lat. Zmniejszenie dawki niwolumabu w trakcie trwania leczenia nie było dopuszczalne, natomiast modyfikacje dawkowania chemioterapii ze względu na jej toksyczność mogły mieć miejsce, zgodnie z lokalnymi standardami.

Mediana okresu leczenia w badaniu CheckMate 649 wynosiła 6,8 mies. dla interwencji i 4,9 mies. dla komparatora. Dotychczas opublikowano dane z 3 analiz cząstkowych, dla których minimalny okres obserwacji wynosił odpowiednio: 12,1 mies., 19,4 mies. oraz 24,0 mies.

Badanie CheckMate 649 cechowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w oparciu o narzędzie Cochrane Collaboration – RoB2 (Tabela 5).

Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej wyniki skuteczności badania CheckMate 649 przedstawiono wyłącznie w populacji pacjentów z CPS≥5, jako zgodną z populacją stanowiącą przedmiot wniosku oraz raportu HTA. Z kolei profil bezpieczeństwa przedstawiono zarówno dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, jak i dla podgrupy CPS≥5.

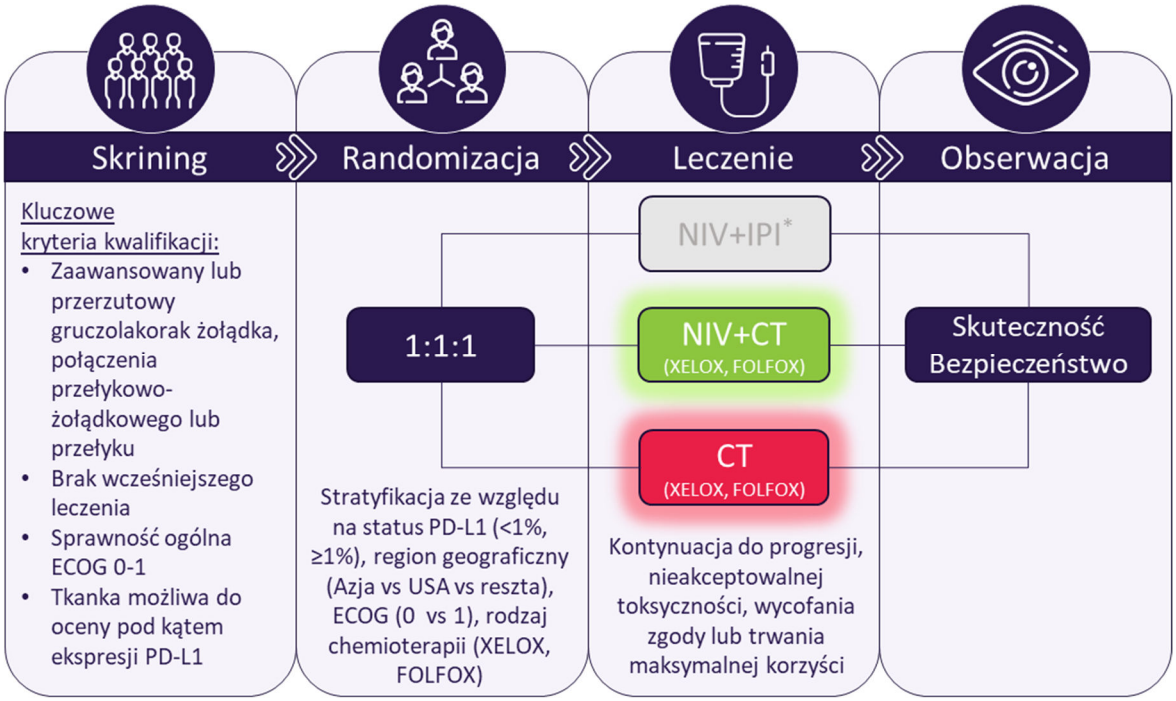
Tabela 4.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 649

Cecha		Populacja z CPS ≥5		Wszyscy zrandomizowani pacjenci	
		NIV+CT (n = 473)	CT (N = 482)	NIV+CT (n = 789)	CT (n = 792)
Wiek	Mediana [IQR] w latach	63 [54–69]	62 [54–68]	62 [54–69]	61 [53–68]
	<65 lat, n (%)	266 (56)	286 (59)	473 (60)	488 (62)
Płeć męska, n (%)		331 (70)	349 (72)	540 (68)	560 (71)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	194 (41)	203 (42)	326 (41)	336 (42)
	1	279 (59)	278 (58)	462 (59)	452 (57)
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Żołądek	333 (70)	334 (69)	554 (70)	556 (70)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	84 (18)	86 (18)	132 (17)	128 (16)
	Gruczolakorak przełyku	56 (12)	62 (13)	103 (13)	108 (14)
Ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	363 (77)	362 (75)	663 (84)	664 (84)
Status HER2, n (%)	Ujemny	bd	bd	459 (58)	472 (60)
	Nieokreślony	bd	bd	322 (41)	312 (39)
Stadium choroby, n (%)	Przerzutowe	454 (96)	461 (96)	757 (96)	756 (95)
	Miejscowo zaawansowane	16 (3)	20 (4)	27 (3)	34 (4)
	Miejscowo nawracające	3 (1)	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)
Schemat chemioterapii, n (%)	FOLFOX	237 (51)	242 (52)	422 (54)	406 (53)
	CAPOX	231 (49)	223 (48)	360 (46)	361 (47)

Tabela 5.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CheckMate 649 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

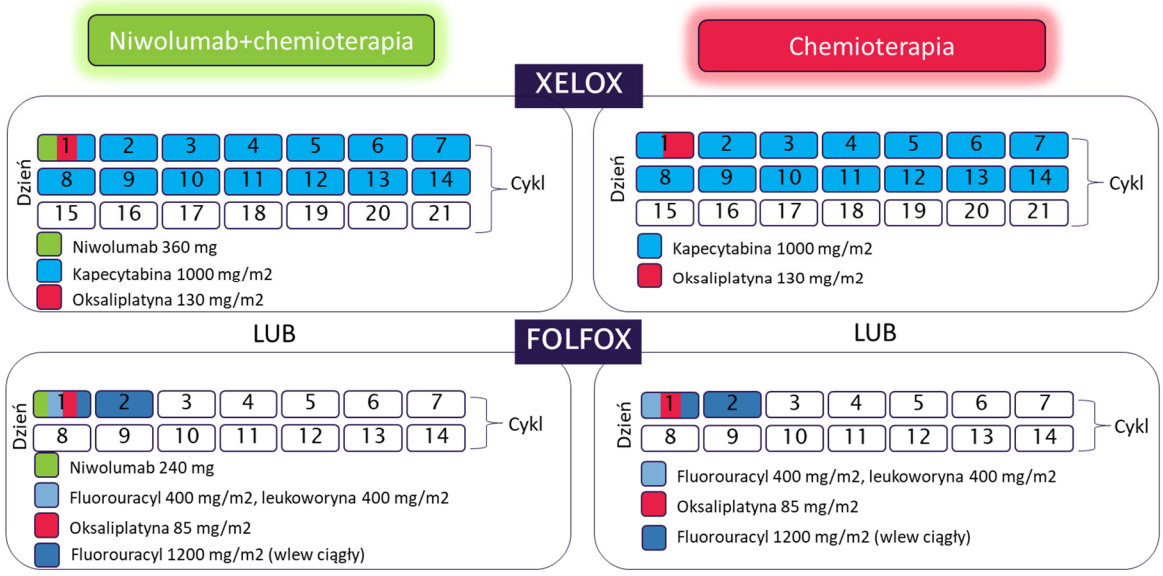
Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	**Niskie**

Rysunek 2.
Schemat badania CheckMate 649



CT – chemioterapia; NIV – niwolumab
*Schemat niwolumab+ipilimumab nie był nieuwzględniany w niniejszej analizie klinicznej.

Rysunek 3.
Schemat dawkowania leków w grupach w badaniu CheckMate 649



5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie całkowite

W badaniu CheckMate 649 wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) pacjentów stosujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą chemioterapię, niezależnie od rodzaju stosowanej chemioterapii (Tabela 6, Wykres 1). Odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych (6-mies., 12-mies., 24 mies.) również były numerycznie wyższe w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii (Tabela 7).

Przeprowadzone *post-hoc* analizy w podgrupach potwierdziły, że większość ocenianych czynników demograficznych i klinicznych nie miała wpływu na odnoszenie przez pacjentów korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (Wykres 2, Rozdz. C.2). Jedyną istotną statystycznie interakcję odnotowano w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyjściową ekspresję PD-L1 komórek nowotworowych (<1%, ≥1%). Należy jednak zauważyć, iż w obydwu podgrupach wartość HR była istotna statystycznie na korzyść schematu NIV+CT, co sugeruje różnicę w wielkości efektu w tych podgrupach, a nie zmianę kierunku wnioskowania.

Tabela 6.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT		CT		NIV+CT vs CT	p*	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [98,4% CI]*		
Porównanie z chemioterapią								
OS	12,1	473	14,4 [13,1; 16,2]	482	11,1 [10,0; 12,1]	**0,71 [0,59; 0,86]**	<0,0001	[8]
	19,4	473	14,4 [13,1; 16,3]	473	11,1 [10,0; 12,1]	**0,69 [0,60; 0,81]**	bd	[7]
	24,0	473	14,4 [13,1; 16,2]	473	11,1 [10,0; 12,1]	**0,70 [0,61; 0,81]**	bd	[17]
Porównanie ze schematem CAPOX								
OS	12,1	231	15,0 [bd]	223	11,0 [bd]	**0,69 [0,57; 0,88]**	bd[a]	[8]
	24,0	231	15,0 [bd]	223	11,0 [bd]	**0,69 [0,56; 0,85]**	bd	[17]
Porównanie ze schematem FOLFOX								
OS	12,1	237	14,3 [bd]	242	11,3 [bd]	**0,71 [0,55; 0,85]**	bd[a]	[8]
	24,0	237	14,3 [bd]	242	11,3 [bd]	**0,68 [0,56; 0,83]**	bd	[17]

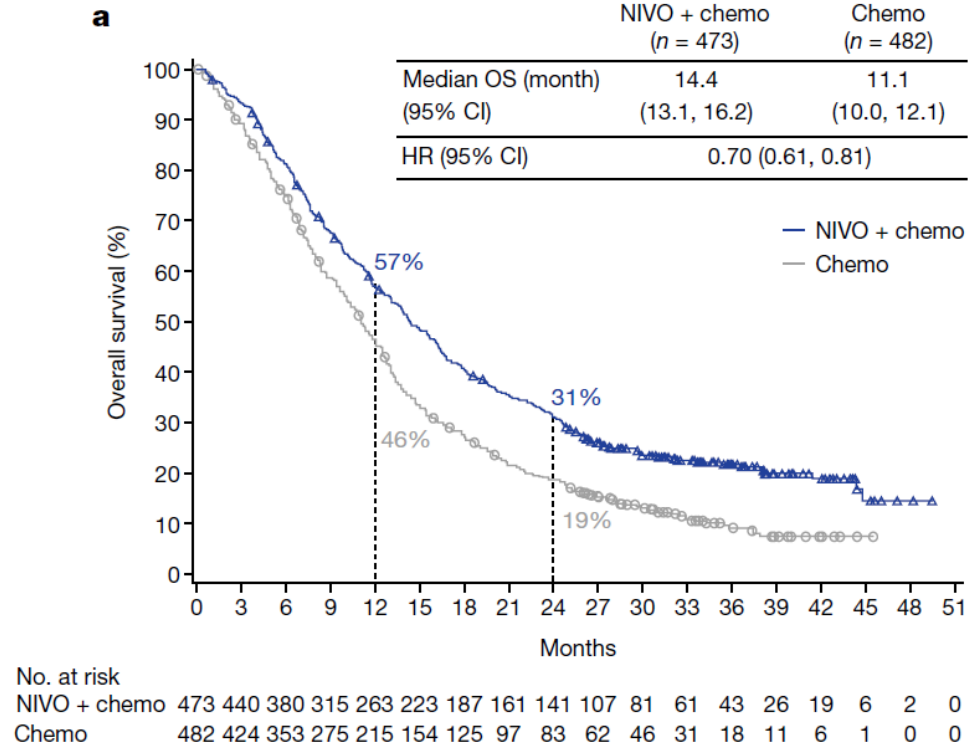
*Wartości raportowane przez autorów badania.
a) Raportowana przez autorów badania wartość p dla testu interakcji: 0,9048.

Tabela 7.
Odsetki przeżyć całkowitych (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]	
6-mies. OS	12,1	81,4 [77,5; 84,6]	74,8 [70,6; 78,5]	[7]
12-mies. OS	12,1	57,3 [52,6; 61,6]	46,4 [51,8; 50,8][a]	[7]
24-mies. OS	24,0	31 [bd]	19 [bd]	[17]

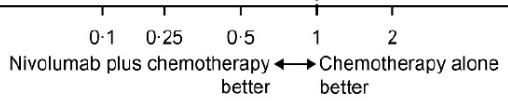
a) $NNT_{12\ mies.}$ [95% CI] raportowane przez autorów badania: 9,06 [5,76; 21,20] [19].

Wykres 1.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach [8]

Category (PD-L1 CPS ≥5)	Median overall survival, months		Unstratified hazard ratio for death (95% CI)	Interaction test p value
	Nivolumab plus chemotherapy	Chemotherapy alone		
Overall (N=955)	14·4	11·1	0·70 (0·60–0·81)	
Age, years				
<65 (n=552)	14·8	11·0	0·69 (0·56–0·84)	
≥65 (n=403)	14·3	11·2	0·72 (0·57–0·91)	0·8463*
Sex				
Men (n=680)	14·4	10·8	0·67 (0·56–0·80)	
Women (n=275)	14·4	12·1	0·78 (0·59–1·03)	0·3112*
Race				
Asian (n=236)	16·1	11·5	0·63 (0·46–0·85)	
White (n=655)	14·0	11·1	0·71 (0·59–0·86)	
Other (n=64)	9·8	10·6	0·93 (0·51–1·71)	0·6096*
Region				
Asia (n=228)	15·6	11·8	0·64 (0·47–0·87)	
USA and Canada (n=137)	16·8	12·6	0·67 (0·43–1·03)	
Rest of world (n=590)	13·6	10·4	0·74 (0·61–0·89)	0·7449*
ECOG performance status†				
0 (n=397)	17·6	13·8	0·79 (0·61–1·02)	
1 (n=557)	12·6	8·8	0·63 (0·52–0·76)	0·1148*
Primary tumour location				
Gastric cancer (n=667)	15·0	10·5	0·66 (0·55–0·79)	
Gastro-oesophageal junction cancer (n=170)	14·2	13·1	0·84 (0·57–1·22)	
Oesophageal adenocarcinoma (n=118)	11·2	11·3	0·78 (0·51–1·21)	0·4226*
Previous surgery				
Yes (n=202)	16·2	12·7	0·70 (0·50–0·99)	
No (n=753)	13·8	10·5	0·69 (0·59–0·82)	0·8980*
Organs with metastases				
≤1 (n=196)	16·6	15·4	0·83 (0·58–1·17)	
≥2 (n=759)	13·9	10·1	0·67 (0·57–0·79)	0·2589*
Liver metastases				
Yes (n=408)	13·1	9·8	0·63 (0·50–0·80)	
No (n=518)	15·5	12·0	0·76 (0·62–0·94)	0·3908*
Signet ring cell carcinoma				
Yes (n=141)	12·1	9·0	0·71 (0·49–1·03)	
No (n=814)	15·1	11·3	0·69 (0·59–0·82)	0·8401*
Lauren classification				
Intestinal type (n=347)	16·8	12·5	0·69 (0·53–0·90)	
Diffuse type (n=278)	13·1	10·5	0·73 (0·56–0·97)	
Mixed (n=67)	14·2	13·2	0·86 (0·49–1·53)	
Unknown (n=263)	14·2	9·9	0·65 (0·48–0·86)	0·7584*
Tumour cell PD-L1‡ expression				
<1% (n=724)	14·2	11·6	0·75 (0·63–0·90)	
≥1% (n=230)	16·2	8·8	0·56 (0·40–0·77)	0·0475§
Microsatellite instability status‖				
Microsatellite stable (n=846)	14·4	11·1	0·73 (0·62–0·85)	
Microsatellite instability-high (n=34)	Not reached	8·8	0·33 (0·12–0·87)	0·1808§
Chemotherapy regimen				
FOLFOX (n=479)	14·3	11·3	0·71 (0·57–0·88)	
XELOX (n=454)	15·0	11·0	0·69 (0·55–0·85)	0·9048*



5.2. Przeżycie wolne od progresji

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów poddanych leczeniu niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, niezależnie od rodzaju stosowanej chemioterapii (Tabela 8, Wykres 3). Odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych również były numerycznie wyższe w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii (Tabela 9).

Tabela 8.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT		CT		NIV+CT vs CT	p*	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [98% CI]*		
Porównanie z chemioterapią								
PFS	12,1	473	7,7 [7,0; 9,2]	482	6,0 [5,6; 6,9]	**0,68 [0,56; 0,81]**	<0,0001	[8]
	19,4	473	8,3 [7,0; 9,3]	482	6,1 [5,6; 6,9]	**0,68 [0,59; 0,79]**	bd	[7]
	24,0	473	8,1 [7,0; 9,2]	482	6,1 [5,6; 6,9]	**0,70 [0,60; 0,81]**	bd	[17]
Porównanie ze schematem CAPOX								
PFS	12,1	231	7,6 [6,7; 9,5]	223	5,6 [4,7; 6,8]	**0,71 [0,57; 0,88]**	bd	[7]
Porównanie ze schematem FOLFOX								
PFS	12,1	237	8,3 [7,0; 9,8]	242	6,7 [5,7; 7,1]	**0,67 [0,54; 0,83]**	bd	[7]

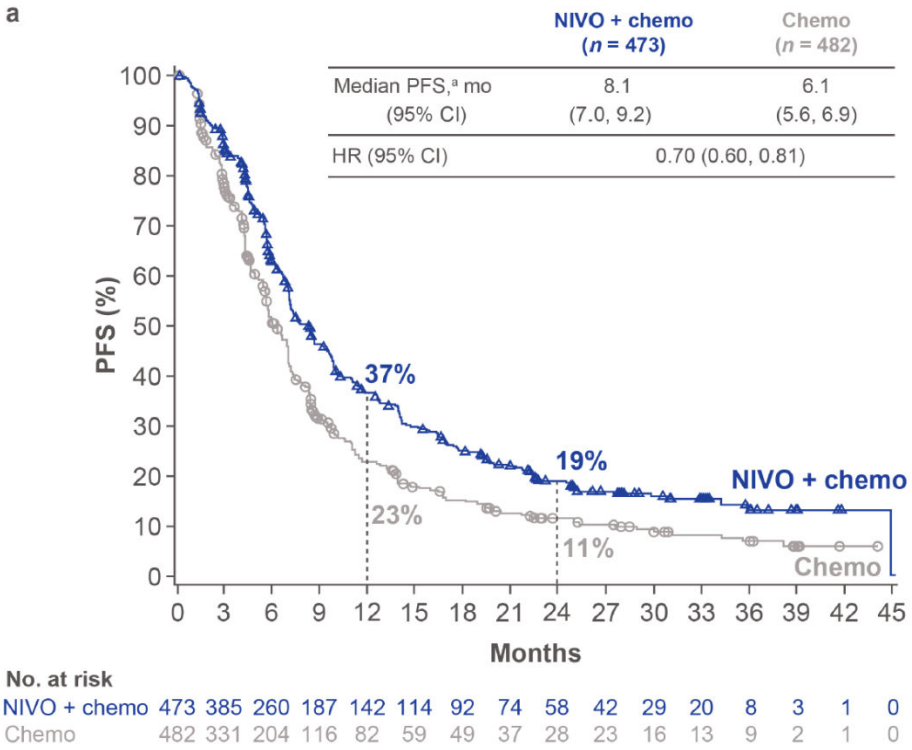
*Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 9.
Odsetki przeżyć wolnych od progresji (PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]	
6-mies. PFS	12,1	62,4 [bd]	50,1 [bd]	[7]
12-mies. PFS	12,1	36,3 [31,7; 41,0]	21,9 [17,8; 26,1][a]	[7]
24-mies. PFS	24,0	19 [bd]	11 [bd]	[17]

a) $NNT_{12\ mies.}$ [95% CI] raportowane przez autorów badania: 6,91 [4,85; 12,03] [19].

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji(PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



5.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) był istotnie statystycznie wyższy w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią (Tabela 10) zarówno w populacji pacjentów z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1., jak i u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z CPS ≥5, niezależnie od tego czy zmiany zostały uznane za mierzalne (Tabela 10).

Odpowiedź całkowita (CR) była blisko 2-krotnie częstsza w grupie interwencji w porównaniu z komparatorem. Istotnie częściej uzyskiwana odpowiedź na leczenie miała charakter trwały (Tabela 10). W grupie otrzymującej niwolumab z chemioterapią numerycznie częściej odnotowywano również znaczące zmniejszenie objętości guza (o ≥50% i ≥80%) w porównaniu z samą chemioterapią (Tabela 10, Wykres 4).

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) na leczenie był zbliżony w obydwu porównywanych grupach, natomiast czas trwania odpowiedzi (DOR) był numerycznie dłuższy o ok. 2,7 mies. w grupie niwolumabu z chemioterapią (Tabela 11, Wykres 5). Odsetki trwania odpowiedzi w kolejnych punktach czasowych były wyższe dla ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem (Tabela 12).

Tabela 10.
Odpowiedź na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy		OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]		
ORR	1	12,1	226/378 (60)	177/391 (45)	**1,32 [1,15; 1,51]**[a]	**NNT = 7 [5; 14]**	bd	[7, 8]
		19,4	227/378 (60)	176/390 (45)	**1,33 [1,16; 1,53]**	**NNT = 7 [5; 13]**	bd	[7]
		24,0	226/378 (60)	176/390 (45)	**1,32 [1,16; 1,52]**	**NNT = 7 [5; 14]**	bd	[17]
	2	12,1	237/473 (50)	184/482 (38)	**1,31 [1,14; 1,52]**	**NNT = 9 [6; 18]**	bd	[7]
		19,4	238/473 (50)	183/482 (38)	**1,33 [1,15; 1,53]**	**NNT = 9 [6; 17]**	bd	[7]
CR		12,1	44/378 (12)	27/391 (7)	**1,69 [1,07; 2,66]**	**NNT = 22 [12; 157]**	bd	[8]
		19,4	46/378 (12)	26/390 (7)	**1,83 [1,15; 2,89]**	**NNT = 19 [11; 73]**	bd	[7]
		24,0	49/378 (13)	26/390 (7)	**1,94 [1,23; 3,06]**	**NNT = 16 [10; 48]**	bd	[17]
ORR trwająca ≥6 mies.		12,1	133/378 (35)	86/391 (22)	**1,60 [1,27; 2,02]**[b]	**NNT = 8 [6; 15]**	bd	[7]
ORR trwająca ≥12 mies.		24,0	bd/226 (44)	bd/176 (30)	bd	bd	bd	[17]
Trwająca odpowiedź		12,1	52/226 (23)	23/177 (13)	**1,77 [1,13; 2,78]**	**NNT = 10 [6; 39]**	bd	[8]
		24,0	29/226 (13)	10/176 (6)	**2,26 [1,13; 4,51]**	**NNT = 14 [8; 63]**	bd	[17]
Zmniejszenie guza o ≥50%		24,0	bd (53)	bd (44)	bd	bd	bd	[17]
Zmniejszenie guza o ≥80%		24,0	bd (27)	bd (18)	bd	bd	bd	[17]

1– pacjenci z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1; 2 – wszyscy pacjenci z CPS≥5
a) Wartości raportowane przez autorów badania: OR = 1,80 [1,34; 2,41] [7]; $NNT_{12\ mies.}$: 7,14 [4,75; 14,37] [19].
b) Wartości raportowane przez autorów badania: OR = 1,89 [1,37; 2,61] [7]

Tabela 11.
Czas do odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

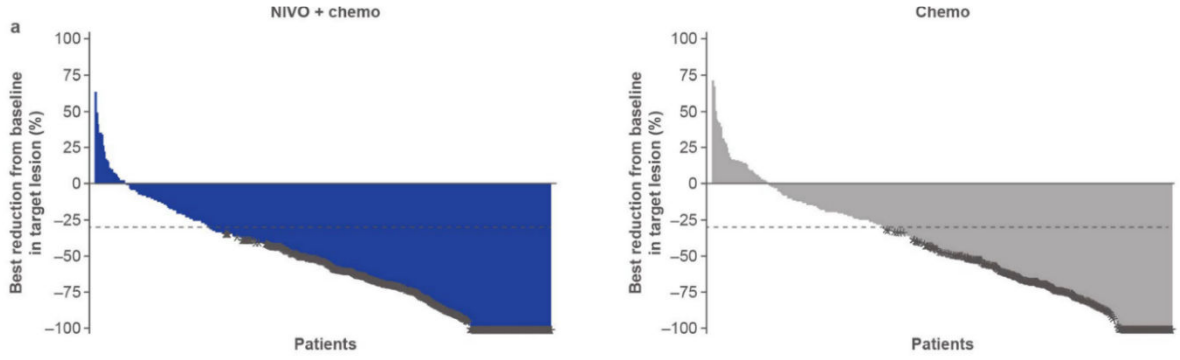
Punkt końcowy	OB	NIV+CT		CT		NIV+CT vs CT	p	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		
TTR	12,1	226	1,5 [1,4–2,8][a]	177	1,5 [1,4–2,7][a]	bd	bd	[8]
	24,0	226	1,5 (0,8–10,2)[b]	176	1,4 (1,0–13,7)[b]	bd	bd	[7]
DOR	12,1	226	9,5 [8,0; 11,4]	177	7,0 [5,7; 7,9]	bd	bd	[8]
	19,4	226	9,7 [8,3; 12,2]	176	7,0 [5,6; 7,9]	bd	bd	[7]
	24,0	226	9,7 [8,2; 12,4]	176	7,0 [5,6; 7,9]	bd	bd	[17]

*Wartości raportowane przez autorów badania.
a) Mediana [IQR].
b) Mediana (zakres).

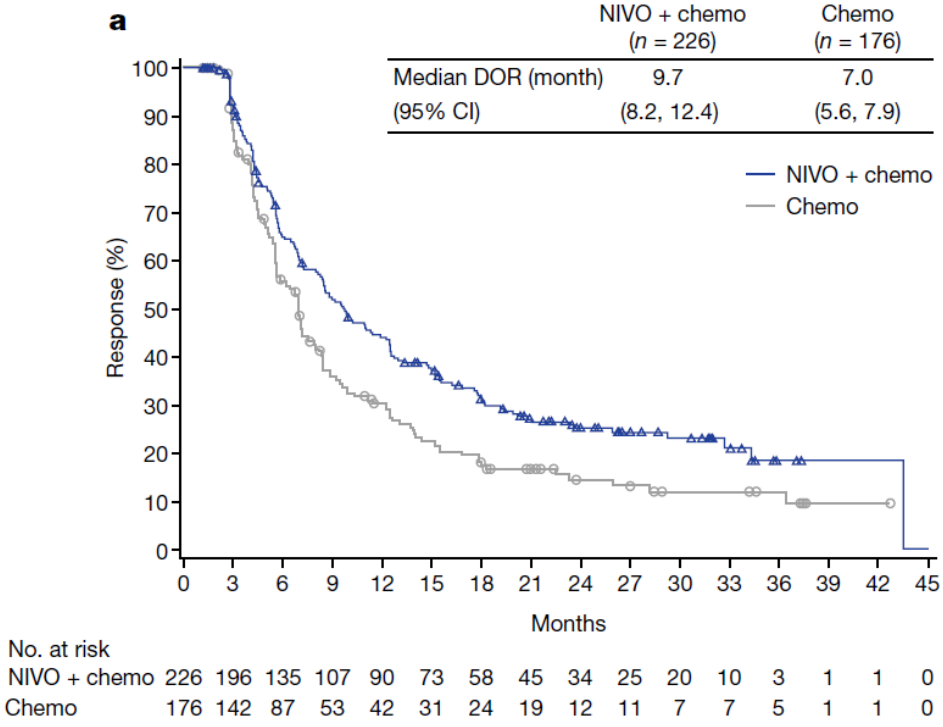
Tabela 12.
Odsetki trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	Ref.
		% [95% CI]	% [95% CI]	
3-mies. DOR	12,1	91,7 [87,1; 94,7]	87,3 [81,2; 91,5]	[7]
6-mies. DOR	12,1	64,5 [57,6; 70,6]	55,5 [47,5; 62,8]	[7]
9-mies. DOR	12,1	50,6 [43,6; 57,2]	35,6 [28,1; 43,1]	[7]
12-mies. DOR	12,1	42,5 [35,6; 49,2]	29,9 [22,8; 37,3]	[7]

Wykres 4.
Zmniejszenie rozmiarów guza w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



Wykres 5.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



5.4. Bezpieczeństwo terapii

Profil bezpieczeństwa niwolumabu z chemioterapią w badaniu CheckMate 649 był zgodny z dotychczas poznanym profilem poszczególnych terapii i nie odnotowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem leczenia skojarzonego. Raportowanie danych dla populacji z CPS≥5 było ograniczone, stąd dane opisujące częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono również dla populacji ogólnej badania CheckMate 649. Jak bowiem wskazano w raporcie EMA, dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia populacji z CPS≥5 były spójne z wynikami dla wszystkich leczonych pacjentów [7].

POPULACJA Z CPS≥5

U pacjentów z CPS≥5 z grupy niwolumabu z chemioterapią odnotowano istotne podwyższenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również stopnia 3–4 oraz prowadzących do zaprzestania leczenia, w porównaniu do samej chemioterapii. Różnica w częstości zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie była istotna statystycznie (Tabela 13).

Tabela 13.
Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]		
AE ogółem							
AE związane z leczeniem	12,1	444/468 (95)	407/465 (88)	**1,08 [1,04; 1,13]**	**NNH = 13 [9; 26]**	bd	[10]
AE związane z leczeniem stopnia 3–4	12,1	277/468 (59)	203/465 (44)	**1,36 [1,19; 1,54]**	**NNH = 6 [4; 10]**	bd	[10]
Przerwanie leczenia							
AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia	12,1	178/468 (38)	115/465 (25)	**1,54 [1,26; 1,87]**	**NNH = 7 [5; 13]**	bd	[10]
Zgony							
Zgony ogółem	12,1	305/468 (65)	bd	bd	bd	bd	[7]
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	12,1	8/468 (2)	4/465 (<1)	1,99 [0,60; 6,55]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	[10]

POPULACJA OGÓLNA (ITT)

W populacji ITT badania CheckMate 649, odsetki pacjentów, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem, stopnia 3-4, ciężkich i prowadzących do opóźnienia dawki lub zaprzestania leczenia były istotnie wyższe w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Istotnie rzadziej w grupie niwolumabu z chemioterapią dochodziło do zaprzestania terapii oraz zgonu (bez względu na ich przyczynę). W grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Niemniej jednak, jedynie 4 zgony z 16 w grupie interwencji było związanych z wyłącznie z podaniem niwolumabu, natomiast w przypadku pozostałych zgonów swój udział w ich wystąpieniu miała chemioterapia (Tabela 14).

W odniesieniu do szczegółowych zdarzeń niepożądanych, częstość większości najczęściej raportowanych zdarzeń (≥15% w którejkolwiek z grup) była porównywalna pomiędzy grupami. Jedyne różnice dotyczyły istotnie częstszego występowania biegunki, zmniejszenia liczby neutrofili i płytek krwi oraz zwiększenia poziomu aminotransferazy asparaginowej w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii. Częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 zwykle nie przekraczała 5% w którejkolwiek z grup, a wyjątek stanowiły zdarzenia hematologiczne

(neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili oraz anemia). Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 było porównywalne pomiędzy grupami, za wyjątkiem anemii, która 2-krotnie częściej występowała u pacjentów leczonych niwolumabem z chemioterapią (Tabela 15).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnej przyczynie immunologicznej była wyższa w grupie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, w tym dotyczyło to zdarzeń żołądkowo-jelitowych, płucnych i skórnych stopnia 3–4 (Tabela 16).

Tabela 14.
Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNH/ NNT [95% CI]		
AE ogółem							
AE ogółem	12,1	776/782 (99)	752/767 (98)	**1,01 [1,0003; 1,02]**	**NNH = 84 [42; 3005]**	bd	[7]
AE związane z leczeniem	12,1	738/782 (94)	679/767 (89)	**1,07 [1,03; 1,10]**	**NNH = 17 [11; 32]**	bd	[7]
	24,0	739/782 (95)	682/767 (89)	**1,06 [1,03; 1,10]**	**NNH = 17 [12; 35]**	bd	[17]
AE stopnia 3–4	12,1	540/782 (69)	456/767 (59)	**1,16 [1,08; 1,25]**	**NNH = 10 [6; 20]**	bd	[7]
AE stopnia 3–4 związane z leczeniem	12,1	462/782 (59)	341/767 (44)	**1,33 [1,20; 1,47]**	**NNH = 6 [5; 10]**	bd	[8]
	24,0	471/782 (60)	344/767 (45)	**1,34 [1,22; 1,48]**	**NNH = 6 [4; 9]**	bd	[17]
SAE ogółem							
SAE ogółem	12,1	423/782 (54)	335/767 (44)	**1,24 [1,12; 1,37]**	**NNH = 9 [6; 18]**	bd	[7]
SAE związane z leczeniem	12,1	172/782 (22)	93/767 (12)	**1,81 [1,44; 2,29]**	**NNH = 10 [7; 16]**	bd	[8]
	24,0	175/782 (22)	94/767 (12)	**1,83 [1,45; 2,30]**	**NNH = 9 [7; 15]**	bd	[17]
SAE stopnia 3–4	12,1	281/782 (36)	229/767 (30)	**1,20 [1,04; 1,39]**	**NNH = 16 [9; 71]**	bd	[7]
SAE związane z leczeniem stopnia 3–4	12,1	131/782 (17)	77/767 (10)	**1,67 [1,28; 2,17]**	**NNH = 14 [9; 29]**	bd	[8]
	24,0	133/782 (17)	77/767 (10)	**1,69 [1,30; 2,20]**	**NNH = 14 [9; 27]**	bd	[17]
SAE związane z leczeniem stopnia 5	12,1	4/782 (<1)	0/767 (0)	8,83 [0,48; 163,68]	0,01 [-0,0005; 0,01]	bd	[8]
Przerwanie leczenia							
Opóźnienia dawki z powodu AE	12,1	524/782 (67)	447/767 (58)	**1,15 [1,06; 1,24]**	**NNH = 11 [7; 25]**	bd	[8]
Zaprzestanie leczenia	12,1	698/782 (89)	728/767 (95)	**0,94 [0,91; 0,97]**	**NNT = 18 [13; 34]**	bd	[8]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	12,1	371/782 (47)	251/767 (33)	**1,45 [1,28; 1,64]**	**NNH = 6 [5; 10]**	bd	[8]
AE stopnia 3–4 prowadzące do zaprzestania leczenia	12,1	194/782 (25)	113/767 (15)	**1,68 [1,37; 2,08]**	**NNH = 9 [7; 16]**	bd	[7]
AE związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia	12,1	284/782 (36)	181/767 (24)	**1,54 [1,31; 1,80]**	**NNH = 7 [5; 12]**	bd	[8]
	24,0	300/782 (38)	188/767 (25)	**1,57 [1,34; 1,82]**	**NNH = 7 [5; 10]**	bd	[17]

Punkt końcowy	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNH/ NNT [95% CI]		
AE stopnia 3–4 związane z leczeniem prowadzące do zaprzestania leczenia	12,1	132/782 (17)	67/767 (9)	**1,93 [1,47; 2,55]**	**NNH = 12 [8; 20]**	bd	[7]
	24,0	141/782 (18)	70/767 (9)	**1,98 [1,51; 2,58]**	**NNH = 11 [8; 18]**	bd	[17]
Zgony							
Zgony ogółem	12,1	538/782 (69)	572/767 (75)	**0,92 [0,87; 0,98]**	**NNT = 18 [10; 77]**	bd	[7]
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	12,1	16/782 (2)[a]	4/767 (1)[b]	**3,92 [1,32; 11,68]**	**NNH = 65 [37; 244]**	bd	[8]

a) W grupie NIV+CT odnotowano 4 zgony z powodu nieinfekcyjnego zapalenia płuc (*pneumonitis*), 2 z powodu gorączki neutropenicznej, po 1 zgonie z powodu krwawienia żołądkowo-jelitowego, toksyczności żołądkowo-jelitowej, zakażenia, zapalenia błony śluzowej jelit, infekcyjnego zapalenia płuc (*pneumonia*), wstrząsu septycznego, udaru, zawał mózgu, zakrzepicy krezki, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. 4 zgony uznano za związane z leczeniem niwolumabem, 5 z leczeniem niwolumabem z chemioterapią i 7 z samą chemioterapią.
b) W grupie CT odnotowano po 1 zgonie z powodu biegunki, astenii z głęboką utratą apetytu, choroby zakrzepowo-zatorowej płuc i zapalenia płuc (*pneumonitis*).

Tabela 15.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT / NNH [95% CI]		
Bez względu na stopień nasilenia							
Nudności	12,1	323/782 (41)	292/767 (38)	1,08 [0,96; 1,23]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	[7]
Biegunka	12,1	253/782 (32)	206/767 (27)	**1,20 [1,03; 1,41]**	**NNH = 18 [9; 104]**	bd	[7]
Neuropatia obwodowa	12,1	221/782 (28)	190/767 (25)	1,14 [0,97; 1,35]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd	[7]
Anemia	12,1	203/782 (26)	171/767 (22)	1,16 [0,98; 1,39]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd	[7]
Zmęczenie	12,1	202/782 (26)	173/767 (23)	1,15 [0,96; 1,37]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd	[7]
Wymioty	12,1	195/782 (25)	166/767 (22)	1,15 [0,96; 1,38]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd	[7]
Neutropenia	12,1	191/782 (24)	181/767 (24)	1,04 [0,87; 1,24]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[7]
Zmniejszenie liczby neutrofili	12,1	158/782 (20)	118/767 (15)	**1,31 [1,06; 1,63]**	**NNH = 20 [11; 98]**	bd	[7]
Trombocytopenia	12,1	157/782 (20)	145/767 (19)	1,06 [0,87; 1,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[7]
Zmniejszenie apetytu	12,1	157/782 (20)	139/767 (18)	1,11 [0,90; 1,36]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	[7]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	12,1	156/782 (20)	115/767 (15)	**1,33 [1,07; 1,66]**	**NNH = 20 [11; 84]**	bd	[7]
Neuropatia obwodowa czuciowa	12,1	137/782 (18)	119/767 (16)	1,13 [0,90; 1,41]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	[7]
Zwiększenie poziomu AspAT	12,1	122/782 (16)	69/767 (9)	**1,73 [1,31; 2,29]**	**NNH = 15 [10; 29]**	bd	[7]
Stopnia 3–4							
Nudności	12,1	20/782 (3)	19/767 (2)	1,03 [0,56; 1,92]	0,001 [-0,01; 0,02]	bd	[7]
Biegunka	12,1	35/782 (4)	24/767 (3)	1,43 [0,86; 2,38]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[7]
Neuropatia obwodowa	12,1	31/782 (4)	22/767 (3)	1,38 [0,81; 2,37]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[7]
Anemia	12,1	47/782 (6)	21/767 (3)	**2,20 [1,33; 3,64]**	**NNH = 30 [18; 80]**	bd	[7]
Zmęczenie	12,1	30/782 (4)	17/767 (2)	1,73 [0,96; 3,11]	0,02 [-0,001; 0,03]	bd	[7]
Wymioty	12,1	17/782 (2)	24/767 (3)	0,69 [0,38; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[7]
Neutropenia	12,1	118/782 (15)	93/767 (12)	1,24 [0,97; 1,60]	0,03 [-0,004; 0,06]	bd	[7]
Zmniejszenie liczby neutrofili	12,1	83/782 (11)	67/767 (9)	1,22 [0,89; 1,65]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[7]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT / NNH [95% CI]		
Trombocytopenia	12,1	19/782 (2)	13/767 (2)	1,43 [0,71; 2,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	[7]
Zmniejszenie apetytu	12,1	14/782 (2)	13/767 (2)	1,06 [0,50; 2,23]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd	[7]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	12,1	20/782 (3)	19/767 (2)	1,03 [0,56; 1,92]	0,008 [-0,01; 0,02]	bd	[7]
Neuropatia obwodowa czuciowa	12,1	16/782 (2)	14/767 (2)	1,12 [0,55; 2,28]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd	[7]
Zwiększenie poziomu AspAT	12,1	12/782 (2)	5/767 (<1)	2,35 [0,83; 6,65]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd	[7]

AspAT – aminitransferaza asparaginiowa

Tabela 16.
Immunologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	OB	NIV+CT	CT	NIV+CT vs CT		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT/ NNH [95% CI]		
Bez względu na stopień nasilenia							
Endokrynne	12,1	107/782 (14)	3/767 (<1)	**34,98 [11,15; 109,71]**	**NNH = 7 [6; 9]**	bd	[8]
Żołądkowo-jelitowe	12,1	262/782 (34)	207/767 (27)	**1,24 [1,07; 1,45]**	**NNH = 15 [9; 51]**	bd	[8]
Wątrobowe	12,1	203/782 (26)	134/767 (17)	**1,49 [1,22; 1,80]**	**NNH = 11 [7; 22]**	bd	[8]
Płucne	12,1	40/782 (5)	4/767 (<1)	**9,81 [3,53; 27,28]**	**NNH = 21 [16; 33]**	bd	[8]
Nerkowe	12,1	26/782 (3)	8/767 (1)	**3,19 [1,45; 7,00]**	**NNH = 43 [26; 119]**	bd	[8]
Skórne	12,1	214/782 (27)	105/767 (14)	**2,00 [1,62; 2,47]**	**NNH = 7 [5; 10]**	bd	[8]
Stopnia 3–4							
Endokrynne	12,1	5/782 (<1)	0/767 (0)	10,79 [0,60; 194,79]	**NNH = 156 [79; 3672]**	bd	[8]
Żołądkowo-jelitowe	12,1	43/782 (5)	25/767 (3)	**1,69 [1,04; 2,73]**	**NNH = 44 [23; 484]**	bd	[8]
Wątrobowe	12,1	29/782 (4)	16/767 (2)	1,78 [0,97; 3,25]	0,02 [-0,0004; 0,03]	bd	[8]
Płucne	12,1	14/782 (2)	1/767 (<1)	**13,73 [1,81; 104,17]**	**NNH = 60 [38; 143]**	bd	[8]
Nerkowe	12,1	6/782 (<1)	1/767 (<1)	5,88 [0,71; 48,77]	0,006 [-0,0003; 0,01]	bd	[8]
Skórne	12,1	26/782 (3)	6/767 (<1)	**4,25 [1,76; 10,27]**	**NNH = 39 [25; 87]**	bd	[8]

5.5. Jakość życia

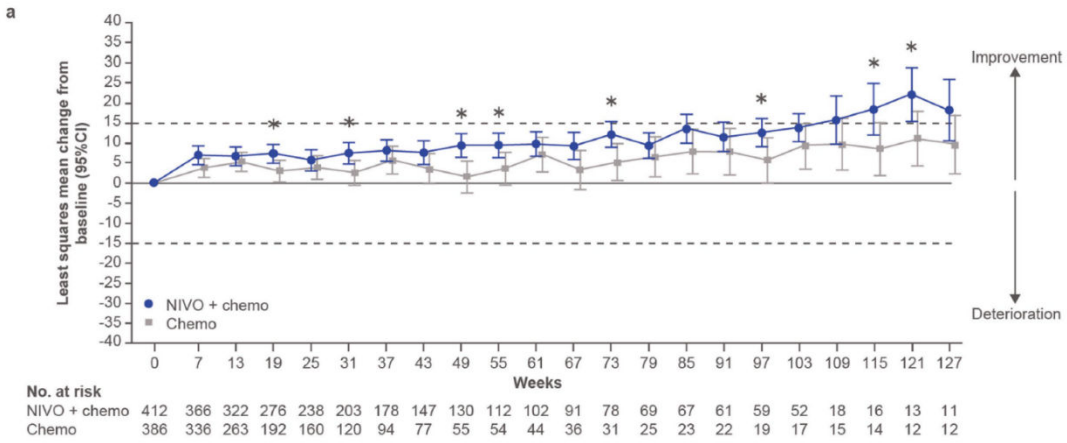
5.5.1. Subiektywna ocena pacjenta (PROs)

Dla populacji CPS ≥5 z badania CheckMate 649 przedstawiono wyniki dotyczące zmiany jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-Ga. W obydwu grupach w trakcie kolejnych pomiarów odnotowano poprawę jakości życia w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy czym przez większość czasu trwania badania uzyskiwana poprawa nie przekraczała progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy (15,1 pkt). Dla niektórych punktów czasowych (tygodnie: 19., 49., 55., 73., 97., 115., 121.) odnotowano istotną statystycznie przewagę niwolumabu z chemioterapią nad samą chemioterapią (Wykres 6).

Mediana czasu do pogorszenia objawów choroby (TTSD) była istotnie statystycznie dłuższa w grupie stosującej niwolumab z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą samą chemioterapię (HR = 0,64 [0,49; 0,83]) (Tabela 17, Wykres 7).

Pacjenci z grupy niwolumabu z chemioterapią numerycznie częściej nie zgłaszali zaniepokojenia efektami ubocznymi związanymi z leczeniem w porównaniu z samą chemioterapią przez cały okres trwania badania (Wykres 8).

Wykres 6.
Zmiana jakości życia w oparciu o kwestionariusz FACT-Ga w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



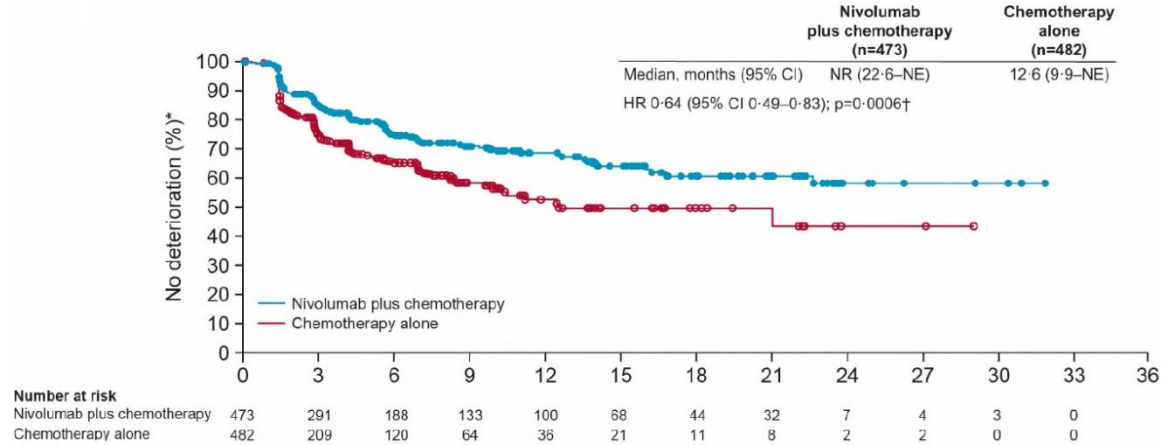
*p <0,05
Wartości p w 19 tyg. – 0,022; 31 tyg. – 0,024; 49 tyg. – 0,002; 55 tyg. – 0,028; 73 tyg. – 0,015; 97 tyg. – 0,041; 115 tyg. – 0,039; 121 tyg. – 0,025.
Minimalna istotna klinicznie różnica: 15,1 pkt.

Tabela 17.
Czas do pogorszenia objawów (TTSD) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT		CT		NIV+CT vs CT	p	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [IQR]	HR [95% CI]		
TTSD	12,1	473	NR [22,6; NE]	482	12,6 [9,9; NE]	**0,64 [0,49; 0,83]**	0,0006	[8]

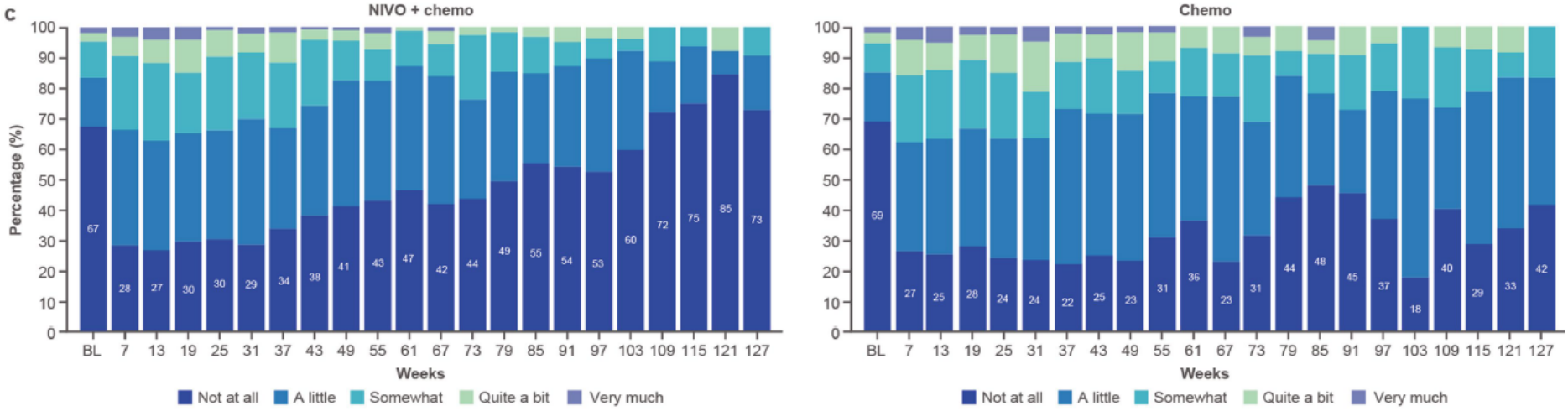
NE – niemożliwe do oszacowania (*not estimable*); NR – nie osiągnięto (*not reached*)
TTSD definiowany jako czas od randomizacji do pogorszenia wyników FACT-Ga o ≥8,2 pkt.

Wykres 7.
Czas do pogorszenia objawów w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [8]



TTSD definiowany jako czas od randomizacji do pogorszenia wyników FACT-Ga o ≥8,2 pkt.

Wykres 8.
Wyniki FACT-Ga GP5 w badaniu CheckMate 649 w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]



No. of Patients with Assessments

	BL	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91	97	103	109	115	121	127
Very much	7	12	13	11	2	4	3	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Quite a bit	11	24	27	31	21	13	18	5	5	6	1	4	2	1	2	3	2	2	0	0	1	0
Somewhat	46	91	85	57	59	45	40	33	17	12	12	10	17	9	8	5	4	2	2	1	0	1
A little bit	63	144	120	101	88	86	60	55	56	45	42	39	26	25	20	21	22	17	3	3	1	2
Not at all	262	106	91	84	73	59	62	58	54	49	48	39	35	34	37	34	31	31	13	12	11	8

No. of Patients with Assessments

	BL	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91	97	103	109	115	121	127
Very much	6	14	13	5	4	6	2	2	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
Quite a bit	12	41	25	16	20	20	9	6	7	5	3	3	2	2	1	2	1	4	1	0	1	2
Somewhat	35	76	61	46	35	19	15	14	8	6	7	5	7	2	3	4	3	0	3	2	0	0
A little bit	58	124	103	78	64	49	49	36	27	26	18	19	12	10	7	6	8	10	5	7	6	5
Not at all	247	92	69	56	39	29	21	19	13	17	16	8	10	11	11	10	7	3	6	4	4	5

Wyniki odpowiedzi na pytanie: „czy jestem zaniepokojony efektami ubocznymi leczenia?'.

5.5.2. Analiza Q-TWIST

Autorzy badania CheckMate 649 przeprowadzili również analizę Q-TWiST (*Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*), która pozwala na oszacowanie długości przeżycia bez objawów choroby i toksyczności z poprawką na jego jakość. W analizie tej przeżycie całkowite pacjentów dzielone jest na 3 stany: 1) czas z toksycznością leczenia stopnia 3-4 od randomizacji do progresji (TOX), 2) czas bez objawów progresji lub toksyczności (TWiST) oraz 3) czas od nawrotu lub progresji do zgonu (REL). Średni Q-TWiST obliczany jest przez przemnożenie czasu spędzonego w każdym stanie przez jego użyteczność (U[TWiST] = 1; U[TOX] = 0,5; U[REL] = 0,5).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie niwolumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii związana jest z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem Q-TWiST o 2,6 mies. (względny zysk: 20,6%).

Tabela 18.
Analiza Q-TWIST na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5

Punkt końcowy	OB	NIV+CT		CT		NIV+CT vs CT	p	Ref.
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]		
Q-TWIST	bd	bd	bd	bd	bd	**2,8 [1,0; 3,7]**[a]	bd	[20]

a) Względny zysk Q-TWIST: 20,6%. Minimalnie istotna klinicznie różnica definiowana jako różnica ≥10%, natomiast ≥15% – jako wyraźnie istotna kliniczna.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu oraz leków wchodzących w skład schematów CAPOX i FOLFOX. 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).

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 (*Pharmacovigillance 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 litego u pacjentów poddanych terapii niwolumabem [25, 26]. W marcu 2020 r. charakterystykę produktu leczniczego uzupełniono natomiast o ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemfagocytarnej w przypadku terapii skojarzonej z ipilimumabem [27]. 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 [28], martwicze zapalenie powięzi [29], toksyczność oczna, w tym utrata widzenia i odwarstwienie siatkówki [30], odrzucenie przeszczepionego narządu litego [31] i powikłania allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [32].

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 dihydropirimidynowej. 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 fluoropirymidanymi jest przeciwwskazane, natomiast u pacjentów z częściowym jej niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej leku [33–36].

KAPECYTABINA

Poza wspomnianym wcześniej komunikatami dotyczącym ciężkiej toksyczności związanej z leczeniem fluoropirymidynami (5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabina, tegafur) u pacjentów z niedoborami dehydrogenazy dihydropirymidynowej [33–36], na stronach URPL i EMA odnaleziono 1 komunikat PRAC z listopada 2020 r. o ryzyku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w wyniku stosowania kapecytabiny [37]. Na stronie FDA odnaleziono również informację o toczącej się ocenie związku pomiędzy stosowaniem kapecytabiny a toksycznością móżdżkową [38]

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 oksaliplatynę. 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 [39, 40].

6.2. Raportowane działania niepożądane

Dane dotyczące liczby zgłoszonych dotychczas działań niepożądanych poszczególnych substancji terapeutycznych (ADR, *adverse drug reactions*) zebrane w bazach EMA (EudraVigillance) i WHO (VigiAccess) przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 19, Tabela 20) [41, 42].

Tabela 19.
Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych EMA – EudraVigillance (stan na dzień 6 sierpnia 2022 r.) [41]

Niwolumab	Fluorouracyl	Kapecytabina	Leukoworyna[a]	Oksaliplatyna
42 477	29 263	31 956	14 271	40 519

a) Kwas folinowy.

Tabela 20.
Działania niepożądane wg kategorii na podstawie danych WHO (stan na dzień 8 sierpnia 2022 r.) [42]

Kategoria	NIV (2012-)	5-FU (1969-)	CPE (1999-)	LV-R (1983-)	LV-L (1995-)	OXA (1997–)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 852	23 545	9 863	5 044	690	21 120
Zaburzenia sercowe	2 644	4 069	3 242	1 282	144	3 554
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	43	206	161	68	6	126
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	358	494	341	86	16	385
Choroby endokrynologiczne	5 234	139	117	49	2	68
Choroby oczu	1 375	1 123	1 279	337	46	1 436
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 694	31 783	23 936	8 324	908	27 099
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	17 746	18 129	23 210	7 081	557	17 739
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	3 875	1 788	2 013	988	110	2 720
Zaburzenia układu immunologicznego	1 000	855	513	621	256	6 564
Zakażenia i zarażenia	5 971	5 772	5 102	2 895	332	3 534
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	8 693	3 441	4 586	1 738	95	2 698
Badania laboratoryjne	5 400	8 609	7 104	2 946	578	11 201
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	4 511	7 823	5 625	2 338	320	5 349
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 613	2 212	4 009	809	80	3 049
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	9 068	2 772	4 645	1 332	100	1 727
Zaburzenia układu nerwowego	5 703	9 838	9 132	3 373	450	17 142
Ciąża, połóg i okołoporodowe	43	229	45	46	3	35
Problemy z produktem	90	240	215	54	3	142
Zaburzenia psychiczne	1 432	1 545	1 778	528	33	1 472
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	2 760	2 316	1 888	1 125	100	1 859
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	226	386	434	128	7	181
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 257	5 633	4 717	2 635	510	13 476
Choroby skóry i tkanki podskórnej	7 061	10 719	15 856	3 333	543	21 021
Wpływ społeczny	81	106	143	58	1	107
Procedury chirurgiczne i medyczne	690	258	2 094	134	8	227
Choroby naczyniowe	1 933	4 265	3 063	2 214	287	9 122
ADR ogółem	**60 719**	**93 244**	**74 838**	**25 179**	**3 948**	**107 943**

5-FU – 5-fluorouracyl; ADR – działania niepożądane leku (ADR, *adverse drug reactions*); CPE – kapecytabina; LV-L – leukoworyna lewoskrętna; LV-R – leukoworyna prawoskrętna; NIV – niwolumab; OXA – oksaliplatyna;

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 21).

Tabela 21.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Niwolumab (Opdivo®)[43]
• Ryzyko zatorowości płucnej, w przypadku terapii skojarzonej: należy monitorować pacjentów celem wykrycia zatorowości płucnej oraz przerwać leczenie w razie zagrożenia życia lub nawracających ciężkich działań niepożądanych, które dotyczą serca i płuc. • Należy monitorować pacjentów przez okres co najmniej 5 mies. od zakończenia terapii niwolumabem pod kątem występowania działań niepożądanych. • Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: w przypadku ich wystąpienia należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy; po wystąpieniu poprawy należy stopniowo zmniejszać dawki leków. Nie należy ponownie rozpoczynać terapii niwolumabem, jeżeli pacjent przyjmuje leczenie immunosupresyjne. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy trwale zaprzestać stosowania niwolumabu. • 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. • 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 wyn kające z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • Ryzyko ciężkiego zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu aktywności aminofransferaz 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. • Ryzyko zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenia czynności nerek: należy monitorować pacjentów celem wykrycia wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy, nie wyn kającego z choroby podstawowej; w zależności od nasilenia należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć odpowiednie leczenie kortykosteroidami. • 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. • Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki pochodzenia immunologicznego: w zależności od nasilenia choroby należy wstrzymać/zaprzestać leczenie i wdrożyć leczenie kortykosteroidami. • 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. • 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, rabdomiolizy, zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc 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. • Ryzyko odrzucenia przeszczepu narządu litego: przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu. • Ryzyko wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej: w przypadku jej wystąpienia przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem i wdrożyć odpowiednie leczenie. • 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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
łagodnej/umiarkowanej reakcji na wlew, należy zastosować odpowiednią premedykację oraz ściśle monitorować pacjenta podczas wlewu. • U pacjentów ze stanem sprawności ECOG ≥2, z nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, czynnymi, znanymi lub spodziewanymi chorobami autoimmunologicznymi lub wymagającymi immunosupresji układowej należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka do korzyści z leczenia przed rozpoczęciem leczenia. • Pacjenci stosujący leczenie niwolumabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta każdorazowo przy przepisaniu leku. • W celu poprawienia identyf kowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i nr serii podawanego produktu. • W przypadku oceny ekspresji PD-L1 należy stosować wiarygodną i zwalidowaną metodę.
5-fluorouracyl (5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord) [44–46]
• Lekarze i pielęgniarki powinni zachować szczególną ostrożność na etapie przygotowywania i podawania 5-fluorouracylu: preparat należy przygotowywać w warunkach jałowych, stosując odzież ochronną i un kając kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi oraz wyłączając z przygotowania i podawania kobiety w ciąży. • 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. • 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. • Ryzyko zwiększonej toksyczności u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), w tym zagrażającej: przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta, w celu identyf kacji 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. • 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. • Należy regularnie kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z 5-fluorouracylem. • Ryzyko uszkodzenia ściany jelita: w przypadku jego wystąpienia zaleca się leczenie objawowe. • 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 wskaźn ków retencji oraz wskaźników czynności wątroby. • Należy kontrolować wartości wskaźnika Quicka w trakcie jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i 5-fluouracylu. • Ryzyko zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/przewodu pokarmowego, biegunki i krwawienia: należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia ww. objawów. • 5-fluorouracyl należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarza z doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym, a leczenie początkowe przeprowadzać w szpitalu. • Ryzyko wystąpienia leukopenii: zaleca się codzienną kontrolę poziomu białych krwinek i płytek krwi. W przypadku wystąpienia: spadku liczby płytek krwi <100 000/mm3 lub leukocytów <3000-3500/mm3, 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 <2000/mm3, szczególnie przy granulocytopenii, zaleca się umieszczenie pacjenta w izolatce szpitalnej i zastosowanie wszelkich środków zapobiegających zakażeniu ogólnoustrojowemu. • Należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania, z uwagi na wąski margines bezpieczeństwa dawkowania 5-fluorouracylu. • 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 a kilującymi oraz po usunięciu nadnerczy lub przysadki. Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku. • Ryzyko ciężkich zakażeń, w tym prowadzących do zgonu: należy un kać szczepień żywymi szczepionkami oraz kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionkę przeciw wirusowi polio. • Należy un kać długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło. • Zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu. • Przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem folinowym konieczność większej redukcji dawki w wypadku wystąpienia objawów toksyczności. • Konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn w wieku rozrodczym podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Kapecytabina (Capecitabine Accord, Ecansya, Capecitabine Glenmark) [47–50]
• Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy: większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.
• Ryzyko biegunki: pacjentów z ciężką biegunką należy dokładanie obserwować, a w przypadku odwodnienia uzupełniać płyny i elektrolity, a w razie konieczności zastosować zmniejszenie dawki.
• Ryzyko odwodnienia: należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi; w przypadku odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane; nie należy wznawiać leczenia, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynn k, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany.
• Ryzyko zespołu dłoniowo-podeszwowego: w przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1.
• Ryzyko kardiotoksyczności: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmią, chorobą wieńcową.
• Ryzyko hipokalcemii i hiperkalcemii: należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipokalcemią lub hiperkalcemią.
• Ryzyko choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego: należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.
• Ryzyko nasilenia cukrzycy i zaburzeń elektrolitowych: należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi.
• Ryzyko interakcji z lekami zawierającymi pochodne kumaryny: należy ściśle monitorować parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego.
• Zakaz jednoczesnego leczenia kapecytabiną i brywudyną, ze względu na ryzyko śmiertelnych interakcji: konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii kapecytabiną; leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki kapecytabiny.
• Ryzyko zaburzeń czynności wątroby: leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasilonej niewydolnością wątroby wymaga monitorowania; leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN.
• Ryzyko zaburzeń czynności nerek: działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej.
• Ryzyko zwiększonej toksyczności u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), w tym zagrażającej: przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta, w celu identyf kacji 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 kapecytabiny.
• Ryzyko powikłań okulistycznych: w przypadku wykrycia pow kłań okulistycznych, takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki, należy wdrożyć odpowiednie leczenie okulistyczne.
• Ryzyko ciężkich reakcji skórnych przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), leczenie kapecytabiną powinno zostać zakończone.
Leukoworyna (Calciumfolinat-Ebewe, Calcium folinate Sandoz, Levofolic) [51–53]
• Leukoworynę (folinian wapnia / l-folinian disodu) w zależności od produktu należy podawać tylko doustnie, dożylnie lub domięśniowo, nie należy natomiast podawać go dooponowo/dokanałowo.
• Preparaty należy stosować jednocześnie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem pod ścisłym nadzorem lekarza z doświadczeniem stosowaniu chemioterapeutyków.
• Ryzyko maskowania objawów niedokrwistości złośliwej i innych wyn kających z niedoboru witaminy B12.
• Preparatami zawierającymi leukoworynę (folinian wapnia)/ L-folinian disodu nie należy leczyć makrocytemii spowodowanej cytostatykami będącymi inhibitorami syntezy DNA (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina).
• Ryzyko występowania częstszych napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, fenobarbitalem, prymidonem i sukcynoimidem w wyniku zmniejszenia stężenia leków w osoczu: zalecana kontrola kliniczna, kontrola stężenia leków przeciwpadaczkowych i dostosowanie ich dawkowania.
• 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.
• 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.
• Ryzyko zgonu u pacjentów z biegunką w trakcie terapii: zaleca się ścisłe monitorowanie stanu zdrowia pacjentów o zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- U pacjentów w podeszłym wieku, poddanych wstępnej radioterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.
- Leukoworyny nie należy mieszać z 5-fluorouracylem w tym samym wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji.
- W trakcie leczenia 5-fluorouracylem z leukowowryną należy kontrolować stężenie wapnia, a ewentualne niedobory wapnia należy uzupełnić.
- Kobiety w trakcie leczenia leukoworyną nie powinny zachodzić w ciąże, zalecane stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Oksaliplatyna (Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin Kabi) [54, 55]

- Oksaliplatynę należy podawać wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych pod nadzorem doświadczonego onkologa.
- Należy uważnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami nerek, a dawkę oksaliplatyny dostosować w zależności od objawów toksyczności.
- 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.
- Ryzyko wynaczynienia: w przypadku wynaczynienia należy przerwać infuzję i rozpocząć miejscowe leczenie objawowe.
- 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.
- 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.
- Ryzyko zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: zaleca się potwierdzenie rozpoznania w badaniach obrazowych mózgu, najlepiej MRI.
- Ryzyko toksycznego działania leku na układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie): należy zastosować 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.
- Ryzyko niedokrwienia jelita, w tym również zakończonego zgonem: w przypadku wystąpienia należy przerwać leczenie i wdrożyć postępowanie zawarte w ChPL.
- Ryzyko toksycznego działania ma krew i układ krwiotwórczy: w przypadku objawów toksyczności (neutrofile: <1,5x109/l lub płytki krwi <50x109/l) należy zawiesić następny cykl leczenia do czasu normalizacji parametrów; należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem przed rozpoczęciem leczenia i każdym kolejnym cyklem.
- Ryzyko posocznicy, posocznicy neutropenicznej i wstrząsu septycznego, również zakończone: w razie wystąpienia leczenie oksaliplatyną należy przerwać.
- 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.
- W przypadku zapalenia błony śluzowej jamy ustnej z neutropenią lub bez należy odłożyć kolejny cykl leczenia do momentu wyleczenia i osiągnięcia wartości neutrofilów ≥1,5x109/l.
- W przypadku terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem należy dostosowywać dawki leku do objawów toksyczności związanych z 5-fluorouracylem.
- W przypadku biegunki 4. stopnia, neutropenii 3.-4. stopnia, gorączki neutropenicznej, epizodu temperatury >38,3°C lub utrzymującej się ponad 1 h temperatury >38°C, małopłytkowości stopnia 3.-4. należy zmniejszyć dawkę 5-fluorouracylu i oksaliplatyny wg zaleceń zawartych w ChPL.
- Należy przerwać leczenie w przypadku niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc lub zwłóknienia płuc.
- 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 moczn kowego we krwi lub aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
- Ryzyko wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, również zakończonego zgonem: w razie wystąpienia terapię należy przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.
- 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 ostępu QT leczenie należy przerwać.
- Ryzyko rabdomiolizy, 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 rabdomiolizy.
- 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.
- Ryzyko bardzo rzadkich przypadków rozwoju zaburzeń czynności naczyń wątrobowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
• Zaleca się skuteczne metody zapobiegania ciąży zarówno przez mężczyzn, jak i przez kobiety w trakcie leczenia i do 6 mies. po jego zakończeniu. • Ryzyko nieodwracalnej niepłodności u mężczyzn. • Ryzyko krwawienia dootrzewnowego w przypadku podania dootrzewnowego leku.

7. Ocena korzyści klinicznej

Narzędzie: Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1 [56]

Metoda oceny: Formularz nr 2a – ocena interwencji, których celem nie jest wyleczenie pacjenta i dla której pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu jest OS, a mediana OS w przypadku standardowego leczenia wynosi ≤12 mies.

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. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a to 5/5, przy czym **zgodnie z wytycznymi ESMO, do rozważania szybkiej refundacji terapii wystarczające może być uzyskanie 4/5 punktów**.

Wyniki: W badaniu CheckMate 649 uzyskano wynik 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS, zarówno w ocenie przeprowadzonej przez autorów analizy klinicznej (Tabela 22), jak i przez ESMO (data ostatniej aktualizacji: 26 lipca 2022 r.) [57]. Wynik ten świadczy o wysokiej korzyści klinicznej stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z CPS≥5, co stanowi argument wspierający za refundacją niwolumabu w populacji docelowej.

Tabela 22.
Ocena korzyści klinicznej dla terapii NIV+CT w badaniu CheckMate 649 dla populacji CPS≥5

Kryterium	NIV+CT (CheckMate 649)	
	Spełnienie kryterium	**Uzasadnienie**
GRADE 4		
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥3 mies.	✔	HR = 0,71 [**0,61**; 0,81], **zysk w przeżyciu = 3,3 mies.**
Wzrost w 2-letnim przeżyciu ≥10%	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 3		
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥2, <3 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 2		
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥1,5, <2 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
HR > 0,65-0,70 ORAZ zysk ≥1,5 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
GRADE 1		
HR > 0,70 LUB zysk <1,5 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 4
Wstępna ocena korzyści klinicznej	**4**	

Kryterium	NIV+CT (CheckMate 649)	
	Spełnienie kryterium	**Uzasadnienie**
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4[a]		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	-	Dla większości pomiarów, poprawa jakości życia nie przekraczała progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?[a]	-	Brak różnic w odniesieniu do toksyczności stopnia 3–4 dla szczegółowych AE (za wyj. anemii, która częściej występowała w grupie NIV + IPI)
Dodatkowe punkty[b]	**+0**	
Finalna ocena korzyści klinicznej[c]	**4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)**	

a) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.
b) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.
c) Należy przyznać jeszcze jeden dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat.

8. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Charakterystykę odnalezionych opracowań wraz z najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.3).

Tabela 23.
Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Cel	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Da Silva 2021			
Przegląd systematyczny z meta-analizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem żołądka i przełyku.	**Populacja:** Pacjenci z rakiem żołądka lub przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, po maksymalnie I linii leczenia systemowego **Oceniane interwencje** Terapie anty-PD-1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab, kamrelizumab) w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii w porównaniu do samej chemioterapii, stosowane w I lub II linii leczenia. **Metodyka badań:** Randomizowane badania kliniczne fazy III **Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):** PubMed, EMBASE, Cochrane Central, Web of Science, Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov (1 I 2010–23 XI 2020), abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (21 XI 2020) **Analiza danych:** Jakościowa i ilościowa	**N uwzględnionych badań (n pacjentów):** 8 (5094)[a] **Wyniki przeglądu:** Chemioimmunoterapia jest najlepszą opcją terapeutyczną w I linii leczenia HER2-ujemnych nowotworów przełykowo-żołądkowych, poprawiając przeżycie całkowite i wolne od progresji w porównaniu do samej chemioterapii.	Krytycznie niska
Whooley 2021			
Przegląd systematyczny mający na celu przedstawienie wyników kluczowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego i przełyku	**Populacja:** Pacjenci z rakiem przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego **Oceniane interwencje** Terapie anty-PD-1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab) **Metodyka badań:** Randomizowane badania kliniczne fazy I, II i II, za wyjątkiem opublikowanych wyłącznie w formie abstraktu **Przeszukiwane źródła danych (data przeszukania):** EMBASE, Pubmed, Scopus, MEDLINE, Google Scholar (25 VII 2021) **Analiza danych:** Jakościowa	**N uwzględnionych badań (n pacjentów):** 11 (3 451) **Wyniki przeglądu:** Terapie anty-PD-1/PD-L1 poprawiają przeżycie całkowite pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, przy zachowaniu tolerowanego profilu bezpieczeństwa. Dalsze badania i scharakteryzowanie szlaków molekularnych zaangażowanych w blokadę PD-1, są niezbędne do usprawnienia procesu selekcji pacjentów do terapii anty-PD-1/PD-L1 i zoptymalizowania wyników leczenia chorych.	Krytycznie niska

a) W tym 4 badania (3 817 pacjentów) dla pierwszej linii leczenia i 4 badania (2 087 pacjentów) dla II linii leczenia.

9. Podsumowanie i wnioski

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z HER2-ujemnym uprzednio nieleczonym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku, u których CPS≥5.

W głównym badaniu klinicznym fazy III (CheckMate 649) wykazano, że dodanie niwolumabu do chemioterapii CAPOX lub FOLFOX pozwala na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 3,3 mies. oraz przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji o 2 mies. w porównaniu z samą chemioterapią. Co istotne, rodzaj zastosowanej chemioterapii nie miał wpływu na skuteczność leczenia niwolumabem. Przeprowadzona ocena istotności klinicznej z wykorzystaniem algorytmu ESMO-MCBS potwierdziła, iż wnioskowaną terapię należy uznać za opcję terapeutyczną o wysokiej wartości klinicznej, gdyż zgodnie z wytycznymi klinicznymi (ESMO), w przypadku agresywnych nowotworów, dla których przeżycie standardowo wynosi mniej niż 12 mies., zysk o ≥3 mies. uznawany jest za istotny klinicznie.

Zastosowanie skojarzenia niwolumabu z chemioterapią pozwala również na istotne zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią. Prawie 2-krotnie częściej pacjenci osiągali odpowiedź całkowitą, a uzyskiwane odpowiedzi w wyniku leczenia niwolumabem z chemioterapią częściej niż w przypadku samej chemioterapii miały trwały charakter.

Wyniki badania CheckMate 649 sugerują również potencjalnie korzystny wpływ na jakość życia. Dla wybranych punktów czasowych odnotowywano istotną statystycznie poprawę jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-Ga wskutek zastosowania niwolumabu z chemioterapią względem samej chemioterapią, a czas do pogorszenia objawów choroby był znamiennie dłuższy w przypadku terapii z wykorzystaniem niwolumabu. Ponadto przeprowadzona przez autorów badania analiza Q-TWiST potwierdziła istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie czasu bez progresji choroby i bez toksyczności z poprawką jakość życia w wyniku leczenia niwolumabem z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią.

Dodanie niwolumabu do chemioterapii standardowej związane było z wyższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem, ciężkich oraz stopnia 3–4, a także prowadzących do zaprzestania i opóźnienia leczenia. W grupie otrzymującej niwolumab częściej obserwowano biegunki, zmniejszenie liczby neutrofili i płytek krwi oraz zwiększenia poziomu aminotransferazy asparaginowej, anemii stopnia 3–4 oraz zdarzeń o potencjalnej przyczynie immunologicznej. W grupie niwolumabu ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących zgonu było wyższe niż w grupie kontrolnej, natomiast ryzyko zgonu bez względu na przyczynę było znamiennie

niższe, co potwierdza, że w przypadku dodania niwolumabu do chemioterapii standardowej korzyści przeważają na ryzykiem.

W trakcie trwania badania CheckMate 649 nie odnotowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem leczenia skojarzonego, a profil toksyczności był zgodny z dotychczas poznanym dla poszczególnych terapii wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny jest pierwszą terapią przeznaczoną do leczenia pierwszej linii HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowego lub przełyku, umożliwiającą istotne klinicznie wydłużenie przeżycia pacjentów z CPS≥5 do powyżej 14 miesięcy. Ponadto terapia ta zmniejsza ryzyko progresji oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej, nie obniżając jakości życia chorych. Profil bezpieczeństwa terapii, pomimo zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również ciężkich i prowadzących do zgonu, można uznać za akceptowalny i zgodny z dotychczas poznanym profilem substancji wchodzących w skład zintensyfikowanego schematu terapeutycznego, gdyż korzyści związane ze stosowania niwolumabu przewyższają ryzyko z nim związane, o czym świadczy istotny statystycznie wpływ na:

- **poprawę przeżycia całkowitego,**
- **redukcję ryzyka zgonu,**
- **wydłużenie czasu przeżycia bez progresji i toksyczności z poprawką na jakość życia.**

Tabela 24.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	Wynik dla porównania NIV+CT vs CT		Komentarz
Skuteczność			
Przeżycie całkowite (OS)	IS	HR = 0,70 [0,61; 0,81] 24-mies. OS: 31% vs 19%	Zmniejszenie ryzyka zgonu o 30% w wyn ku stosowania NIV+CT
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	IS	HR = 0,70 [0,60; 0,81] 24-mies. PFS: 19% vs 11%	Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 30% w wyniku stosowania NIV+CT
Ogólna odpowiedź na leczenie	IS	RR = 1,32 [1,16; 1,52]	Zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie o 32% w grupie NIV+CT
Całkowita odpowiedź na leczenie	IS	RR = 1,94 [1,23; 3,06]	Całkowita odpowiedź blisko 2-krotnie częstsza w grupie NIV+CT
Trwająca odpowiedź	IS	RR = 2,26 [1,13; 4,51]	Ponad 2-krotnie częstsze utrzymywanie się odpowiedzi w grupie NIV+CT
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	-	9,7 vs 7,0 mies. 12-mies. DOR: 43% vs 30%	Numerycznie dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie
Jakość życia (FACT-Ga)	IS	-	Istotna statystycznie przewaga NIV+CT nad CT wybranych punktach czasowych[a]
Czas do pogorszenia objawów (TTSD)	IS	HR = 0,64 [0,49; 0,83]	Zmniejszenie ryzyka wystąpienia pogorszenia objawów o 36% dla NIV+CT
Analiza Q-TWiST	IS	MD = 2,8 [1,0; 3,7]	Wydłużenie czasu bez progresji i toksyczności w wyniku stosowania NIV+CT o 2,8 mies.

Punkt końcowy	Wynik dla porównania NIV+CT vs CT		Komentarz
Bezpieczeństwo			
AE związane z leczeniem	IS	RR = 1,06 [1,03; 1,10]	Wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w wyn ku stosowania leczenia skojarzonego
AE związane z leczeniem st. 3-4	IS	RR = 1,34 [1,22; 1,48]	
SAE związane z leczeniem	IS	RR = 1,83 [1,45; 2,30]	
SAE związane z leczeniem st. 3-4	IS	RR = 1,69 [1,30; 2,20]	
Zaprzestanie leczenia	IS	RR = 0,94 [0,91; 0,97]	Niższa częstość zaprzestania leczenia w grupie NIV+CT
Zaprzestanie leczenia z powodu AE związanego z leczeniem	IS	RR = 1,57 [1,34; 1,82]	Wyższa częstość zaprzestania leczenia z powodu AE związanych z leczeniem w grupie NIV+CT
Zgony ogółem	IS	RR = 0,92 [0,87; 0,98]	Niższa częstość zgonów w grupie NIV+CT
Zgony z powodu AE związanego z leczeniem	IS	RR = 3,92 [1,32; 11,68]	Wyższe ryzyko zgonu z powodu AE związanych z leczeniem w grupie NIV+CT[b]
AE szczegółowe	IS	Wyższe ryzyko biegunek, zmniejszenia liczby neutrofili i płytek krwi oraz zwiększenia poziomu aminotransferazy asparaginowej, anemii stopnia 3–4 oraz zdarzeń o potencjalnej przyczynie immunologicznej, w tym żołądkowo-jelitowych, płucnych i skórnych stopnia 3–4	

Kolorem zielonym oznaczono istotną statystycznie (IS) korzyść ze stosowania wnioskowanej interwencji, a kolorem czerwonym – komparatora.
a) Dla większości pomiarów różnica była poniżej progu minimalnej istotnej klinicznie różnicy.
b) Większość zgonów związana była z podaniem chemioterapii a nie niwolumabu.

10. Ograniczenia

1. Badanie CheckMate 649 zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa pod względem statusu CPS. W pierwotnym protokole badania, ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych została wybrana jako czynnik stratyfikujący populację. W trakcie trwania rekrutacji do badania opublikowano jednak prace, na podstawie których stwierdzono, że status CPS (≥5) lepiej niż sama ekspresja PD-L1 odzwierciedla podatność nowotworów przełyku i żołądka na terapię anty-PD-1/PD-L1. W związku z powyższymi informacjami, protokół badania uaktualniono, a jako pierwotną populację do analizy wybrano pacjentów z CPS≥5. Ze względu na fakt, iż przeprowadzono aktualizację oszacowania liczebności próby, celem zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej dla nowej populacji oraz fakt, iż rozkład statusu CPS≥5 był zbliżony pomiędzy ramionami badania, powyższe zdarzenie nie należy traktować jako istotnego ograniczenia, a wyniki uzyskane w populacji CPS≥5 można uznać za wiarygodne. EMA omawianą powyżej zmianę w protokole zawężając populację pierwotną do chorych z CPS≥5 uznała za akceptowalną [7].
2. Badanie CheckMate 649 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa pod względem statusu HER2. Ze względu na fakt, iż w niektórych zrekrutowanych do badania ośrodkach nie wykonywano rutynowo określenia statusu HER2, dopuszczano możliwość włączania pacjentów z nieokreślonym statusem HER2 i wykluczano wyłącznie pacjentów HER2-dodatnich. W konsekwencji u około 40% pacjentów z badania CheckMate 649 status HER2 był nieokreślony. Niemniej jednak ze względu na rzadkie rozpowszechnienie HER2+ w populacji z analizowanymi nowotworami (10–20%), u większości zrekrutowanych pacjentów status HER2 był najpewniej ujemny. Tym samym włączeni do badania pacjenci HER2-dodatni stanowili nieliczną grupę (można założyć że nie więcej niż 8%), która nie miała istotnego wpływu na wyniki badania i wnioskowanie [7].
3. Badanie CheckMate 649 zaprojektowano jako badanie niezaślepione, co spowodowane było stosowaniem wielu różnych terapii o odmiennych protokołach dawkowania. Brak zaślepienia nie miał jednak najpewniej wpływu na główne punkty końcowe analizowane w badaniu, tj. przeżycie całkowite (zgony obiektywnym punktem końcowym), przeżycie wolne od progresji oraz odpowiedź na leczenie (oceniane przez zaślepioną, niezależną komisję), na co zwrócono także uwagę w EPAR EMA [7]. Brak zastosowania zaślepienia w badaniu CheckMate 649 mógł mieć jednak wpływ na ocenianą przez pacjentów jakość życia oraz liczbę i rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych. Aczkolwiek w badaniu CheckMate 649 nie odnotowano, aby rodzaj i liczba raportowanych zdarzeń odbiegała od oczekiwanego profilu bezpieczeństwa, dotychczas poznanego dla niwolumabu oraz chemioterapii FOLFOX i CAPOX.
4. W badaniu CheckMate 649 wielokrotnie wprowadzano poprawki do protokołu badania, które obejmowały zmian w obrębie definicji I-rzędowego punktu końcowego, wielkości próby oraz strategii testowania hipotez. Niemniej jednak w przypadku każdej zmiany przedstawiano ich szczegółowe uzasadnienie i wyjaśnienie, również w kontekście czy zmiany te były spowodowane

nowymi danymi zewnętrznymi czy wewnętrznymi. Ponadto każdorazowo przedstawiono opis, w jaki sposób kontrolowano dostęp do danych w trakcie trwania badania. W opinii EMA, pomimo licznych zmian protokołu nie zidentyfikowano żadnych poważnych problemów, które miałyby wpływ na wyniki i ocenę korzyści do ryzyka dla wnioskowanego wskazania [7].

5. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych danych obserwacyjnych dla wnioskowanej interwencji, przy czym jest to najpewniej spowodowane nieodległą datą rozszerzenia wskazania rejestracyjnego niwolumabu na wnioskowaną populację (październik 2021 r.) [58].
6. W trakcie ekstrakcji danych z badania CheckMate 649 napotkano na drobne rozbieżności pomiędzy różnymi źródłami w odniesieniu do liczby zdarzeń i liczebności analizowanej populacji. Nie miały one jednak znaczącego wpływu na wyniki prezentowane w niniejszej analizie oraz na wnioskowanie.

11. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (schematy FOLFOX i CAPOX) w porównaniu do chemioterapii standardowej w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, u których CPS≥5 i którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Analizę kliniczną przygotowano w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2], w wyniku którego odnaleziono tylko 1 badanie, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej – CheckMate 649.

Badanie CheckMate 649 zaprojektowano jako wieloośrodkową, niezaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną fazy III, w ramach której dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu dodanego do chemioterapii (FOLFOX lub CAPOX) z samą chemioterapią u uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka. Populacja badania CheckMate 649 była nieco szersza niż wnioskowana pod względem statusu HER2 oraz CPS. Jako główne kryterium wykluczenia z badania ChackMate 649 zdefiniowano potwierdzoną nadekspresja HER2, dopuszczano natomiast włączanie chorych z nieokreślonym statusem tego genu i pacjenci ci stanowili ok. 40% uczestników badania. Mając jednak na uwadze małe rozpowszechnienie nadekspresji HER2 (10–20%) w ogólnej populacji pacjentów z nowotworami przełyku i żołądka, większość zrekrutowanych chorych była najpewniej HER2-ujemna, a pacjenci HER2-dodatni nie mieli istotnego wpływu na wyniki badania i wnioskowanie [7].

W odniesieniu do statusu CPS, czynnik ten nie był brany pod uwagę jako kryterium włączenia w protokole badania, stąd do badania włączano również pacjentów, u których wskaźnik ten wynosił <5. Niemniej jednak główną populację dla analizy wyników stanowili pacjenci z CPS ≥5, a minimalna liczebność próby została ponownie obliczana celem zapewnienia wystarczającej mocy statystycznej dla wykazania różnic w tej podgrupie.

W populacji pacjentów z CPS≥5 wykazano, że dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej o fluoropirymidynę i pochodną platyny pozwoliło na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów o 3,3 mies. w porównaniu z samą chemioterapią, co odpowiada poprawie o około 30% (HR = 0,70 [0,61; 0,81]), po raz pierwszy umożliwiając osiągniecie w badaniach klinicznych mediany przeżycia przekraczającej 1 rok w tej grupie chorych [8]. Mając na uwadze, iż standardowe przeżycie pacjentów we wnioskowanej populacji nie przekracza 12 mies., zysk w przeżyciu chorych należy uznać nie tylko

za istotny statystycznie, ale i klinicznie, co potwierdza ocena z wykorzystaniem algorytmu dla korzyści klinicznej ESMO-MCBS [57].

Wyniki badania CheckMate 649 potwierdziły, że istotne korzyści z zastosowania niwolumabu obejmują również poprawę w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = ,70 [0,60; 0,81]) oraz odpowiedzi na leczenie (RR = 1,32 [1,16; 1,52]), w tym blisko 2-krotnie częściej uzyskiwanej odpowiedzi całkowitej (RR = 1,94 [1,23; 3,06]). Co więcej, uzyskiwane odpowiedzi w wyniku leczenia niwolumabem z chemioterapią częściej niż w przypadku samej chemioterapii miały charakter dłuższy. Dane dotyczące jakości życia także sugerują korzystny wpływ niwolumabu w odniesieniu do raportowanej przez pacjentów poprawy wyników kwestionariusza FACT-Ga oraz wydłużania czasu do pogorszenia objawów choroby (HR = 0,64 [0,49; 0,83]), niemniej jednak w interpretacji powyższych danych należy zachować ostrożność, ze względu na niezaślepiony charakter badania.

Brak zaślepienia należy uznać za ograniczenie metodologiczne badania CheckMate 649, przy czym dotyczy głównie danych raportowanych przez pacjenta odnośnie jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. Brak zaślepienia miał niewielki wpływ na I-rzędowe i II-rzędowe punkty końcowe badania, tj. przeżycie całkowite i wolne od progresji oraz odpowiedź na leczenie. Progresja i odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST ver. 1.1. oceniane były przez zaślepioną, niezależną komisję, co zapewniło wiarygodność odczytu wyników, z kolei zgony należą do grupy obiektywnych punktów końcowych, na które brak zaślepienia nie powinien mieć znaczącego wpływu, a przyjęta metodyka badania w kontekście zaślepienia została uznana przez EMA za akceptowalną [7].

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, rodzaj i liczba raportowanych zdarzeń nie odbiegała od oczekiwanego profilu bezpieczeństwa, dotychczas poznanego dla niwolumabu oraz chemioterapii opartej o fluoropirymidynę i pochodną platyny. W całej populacji badania CheckMate 649, uwzględniającej również pacjentów z CPS<5, stwierdzono istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z leczeniem, ciężkich, stopnia 3–4, prowadzących do zaprzestania oraz opóźnienia leczenia. Ze względu jednak na porównanie terapii trójlekowej z dwulekową wyższa częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem była spodziewana. W badaniu CheckMate 649 w grupie leczonej niwolumabem wyższy był wprawdzie odsetek zgonów związanych z leczeniem, natomiast niższy odsetek wszystkich zgonów (bez względu na przyczynę). W populacji pacjentów z CPS≥5, różnica w częstości zgonów pomiędzy ramionami badania nie była istotna statystycznie.

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że większość pacjentów doświadczała najczęściej łagodnych zdarzeń niepożądanych, a częstość poszczególnych zdarzeń stopnia 3–4 zwykle nie przekraczała 5%. Wyjątek stanowiły neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili oraz anemia, które odnotowywano u 6–15% chorych w grupie interwencji. Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla niwolumabu w porównaniu do chemioterapii zaobserwowano w odniesieniu do biegunek, zmniejszenia liczby neutrofili i płytek krwi oraz zwiększenia poziomu aminotransferazy asparaginowej, anemii stopnia 3–4 oraz zdarzeń o potencjalnej przyczynie immunologicznej, w tym żołądkowo-jelitowych, płucnych i skórnych stopnia 3–4. Niemniej jednak profil

terapii skojarzonej niwolumabu z chemioterapią można uznać za akceptowalny. W trakcie trwania badania CheckMate 649 nie odnotowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem leczenia skojarzonego, a profil toksyczności był zgodny z dotychczas poznanym dla poszczególnych terapii wchodzących w skład leczenia skojarzonego. Ogólny stosunek ryzyka do korzyści dla wnioskowanej interwencji należy uznać za korzystny.

Ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest fakt, iż obejmuje ona porównanie wnioskowanej interwencji wyłącznie ze schematami FOLFOX i CAPOX (XELOX). Podkreślić jednak trzeba, że to właśnie schematy FOLFOX i CAPOX to opcje zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i stanowią one podstawowe schematy terapeutyczne stosowane w omawianym wskazaniu. Potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3]. Tym niemniej w praktyce klinicznej stosowane są czasem inne kombinacje chemioterapeutyków w poszukiwaniu optymalnej opcji w ocenie lekarza, przy czym pomimo licznych badań dotychczas nie wykazano aby którykolwiek ze schematów był skuteczniejszy od FOLFOX czy CAPOX (a one same również prowadzą do bardzo zbliżonych efektów [3]). Wobec powyższego uzyskane dla porównania NIV + CT vs CT w badaniu CheckMate 649 można uznać za reprezentatywne dla wszystkich dostępnych schematów (w świetle dostępnych danych naukowych nie sposób wskazać schematu korzystniejszego pod względem OS od CAPOX czy FOLFOX).

Mając na uwadze informacje przedstawione w analizie klinicznej należy uznać, iż niwolumab stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub przerzutowym, HER-2 ujemnym gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku z CPS≥5.

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

Tabela 25.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
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.	AK Aneks A APD Rozdz. 4.1, 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 3, 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK Rozdz. 2, 3
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK Rozdz. 8
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK Rozdz. 1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	AK Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK Rozdz. 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AK Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (…) w postaci diagramu	AK Rozdz. 3
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (…)	AK Aneks B, Rozdz. 4
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.
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

AK – analiza kliniczna; APD – analiza problemu decyzyjnego

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.
3. [redacted]
4. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
5. 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.
6. Elimova E, Wyrwicz L, Blum SI, Xiao H, Li M, Kondo K, Davenport E, Wang J, Hunter S, Moehler MH. (2021) Health-related quality of life (HRQOL) in patients (pts) with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) or esophageal adenocarcinoma (EAC): Results of nivolumab plus chemotherapy (NIVO+chemo) versus chemo from CheckMate 649. *JCO* 39(28_suppl):167–167.
7. EMA. (2021) Assessment report. Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf (4.8.2022).
8. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, i in. (2021) First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398(10294):27–40.
9. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L. (2021) LBA7 - Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* 32(Suppl_5):S1283–S1346.
10. Moehler M, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Poulart V, Cullen D, i in. (2020) LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* 31:S1191.
11. Moehler M, Elimova E, Blum S, Xiao H, Davenport E, Wang J. (2021) First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *Oncology Research and Treatment* 44(Suppl4):79–80.
12. Moehler M, Elimova E, Blum S, Xiao H, Davenport E, Wang J. Health-related quality of life (HRQOL) in patients (pts) with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) or esophageal adenocarcinoma (EAC): Interim results of nivolumab plus chemotherapy (N+C) versus (C) from CheckMate 649. *Oncology Research and Treatment* 44(Suppl4):214–215.
13. Moehler MH, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli AS, Liu T, Schenker M, Yanez PE, Tehfe M, Li M, Cullen D, i in. (2021) First-line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. *JCO* 39(15_suppl):4002–4002.
14. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02872116 (23.7.2022).
15. Shen L, Bai Y, Lin X, Li W, Wang J, Zhang X, Pan H, Bai C, Bai L, Cheng Y, Zhang J, Zhong H, Ba Y, Hu W, Xu R, i in. (2021) Abstract CT184: First-Line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma

(GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis. *Cancer Research* 81(13_Supplement):CT184–CT184.

16. Shen L, Bai Y, Lin X, Li W, Wang J, Zhang X, Pan H, Bai C, Bai L, Cheng Y, Zhang J, Zhong H, Ba Y, Hu W, Xu R, i in. (2022) P-86 First-line nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo in patients with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis 2-year follow-up. *Annals of Oncology* 33:S279.
17. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Tehfe M, Elimova E, Bruges R, Zander T, i in. (2022) Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 603(7903):942–948.
18. Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Skoczylas T, Campos Bragagnoli AS, Liu T, Tehfe M, Elimova E, Soleymani S, Lei M, i in. (2022) Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *JCO* 40(4_suppl):240–240.
19. Sugarman R, Nunna S, Betts KA, Nie X, Nguyen H. (2022) Number needed to treat (NNT) analysis of patients in CheckMate 649 (CM 649): Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma (GC/GEJ/EAC). *JCO* 40(4_suppl):307–307.
20. Sugarman R, Botteman M, Rusibamayila N, Nguyen H, Lin D. (2022) A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of patients in CheckMate 649: Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC). *JCO* 40(4_suppl):273–273.
21. Xiao H, Hall JP, Khela K, Moon R, Bertwistle D. (2020) 1433P Impact on work productivity in unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer and esophageal adenocarcinoma patients and their caregivers. *Annals of Oncology* 31:S904.
22. Lopes Da Silva L, Park R, Aguiar PN, Edleman Saul E, Haaland B, Lopes G. (2021) Efficacy and safety of PD-1 inhibitors as first- and second- line treatments for advanced gastroesophageal cancers: A network meta-analysis of phase III clinical trials. *JCO* 39(15_suppl):e16032–e16032.
23. Silva LL da, Aguiar PN, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, Lima Lopes G de. (2021) Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers* 13(11):2614.
24. Whooley J, Alazzawi M, Donlon NE, Bolger JC, Robb WB. (2022) PD-1 inhibitors in esophageal cancer: a systematic review of the oncological outcomes associated with PD-1 blockade and the evolving therapeutic paradigm. *Diseases of the Esophagus* 35(5):doab063.
25. 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 (14.10.2021).
26. 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 (14.10.2021).
27. URPL/EMA. (2020) Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9-12 marca 2020 r. Dostęp: 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).
28. FDA. (2021) January - March 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/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse (14.10.2021).
29. 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).
30. 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).
31. 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.

32. 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).
33. URPL. (2020) Komunikat do fachowych pracowników ochorny zdrowia. Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (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).
34. 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 (14.10.2021).
35. 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 (14.10.2021).
36. 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 (14.10.2021).
37. 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 (14.10.2021).
38. 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).
39. 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 (14.10.2021).
40. 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 (14.10.2021).
41. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/index.html.
42. VigiAccess. Dostęp: http://www.vigiaccess.org/ (2.12.2019).
43. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
44. ChPL Fluorouracil Accord (fluorouracyl). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic.
45. ChPL Fluorouracil medac (fluorouracyl). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9321/characteristic.
46. ChPL 5-Fluorouracil Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9034/characteristic.
47. ChPL Ecansya (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ecansya-epar-product-information_pl.pdf.
48. ChPL Capecitabine Glenmark (kapecytabina). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28454/characteristic.
49. ChPL Capecitabine Accord (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf.
50. ChPL Xeloda (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf.
51. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic.
52. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1249/characteristic.
53. ChPL Levofolic (l-folinian disodu). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic.

54. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksaliplatyna). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23092/characteristic.
55. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna). Dostęp: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic.
56. 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.
57. ESMO. (2022) Nivolumab. ESMO-MCBS Scorecards. Dostęp: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-290-1 (8.8.2022).
58. EMA. OPDIVO Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (23.6.2022).

14. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1. Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO 10
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do/z analizy klinicznej 11
Tabela 3. Badania włączone do analizy klinicznej 17
Tabela 4. Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 649 21
Tabela 5. Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CheckMate 649 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration 22
Tabela 6. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 23
Tabela 7. Odsetki przeżyć całkowitych (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 24
Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 26
Tabela 9. Odsetki przeżyć wolnych od progresji (PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 26
Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 28
Tabela 11. Czas do odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 28
Tabela 12. Odsetki trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 28
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 30
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane ogółem w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej 31
Tabela 15. Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej 32
Tabela 16. Immunologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu CheckMate 649 w populacji ogólnej 33
Tabela 17. Czas do pogorszenia objawów (TTSD) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 34
Tabela 18. Analiza Q-TWIST na leczenie w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 36
Tabela 19. Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych EMA – EudraVigillance (stan na dzień 6 sierpnia 2022 r.) [41] 39
Tabela 20. Działania niepożądane wg kategorii na podstawie danych WHO (stan na dzień 8 sierpnia 2022 r.) [42] 39
Tabela 21. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w charakterystykach produktów leczniczych 40
Tabela 22. Ocena korzyści klinicznej dla terapii NIV+CT w badaniu CheckMate 649 dla populacji CPS≥5 45
Tabela 23. Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych 47
Tabela 24. Podsumowanie wyników analizy klinicznej 49
Tabela 25. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej 56
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) 63
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Embase) 63
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w The Cochrane Library 64
Tabela 29. Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej 64
Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET 70
Tabela 31. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II 73
Tabela 32. Kolejne linie leczenia w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [8] 74
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące i co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup badania CheckMate 649 [8] 75
Tabela 34. Definicje punktów końcowych w badaniu CheckMate 649 82
Tabela 35. Badania wykluczone z analizy klinicznej 83

Tabela 36. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration 88
Tabela 37. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne 92
Tabela 38. Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne....95
Tabela 39. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych 97
Tabela 40. Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem....98
Tabela 41. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych....98

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodny z PRISMA....18
Rysunek 2. Schemat badania CheckMate 649 22
Rysunek 3. Schemat dawkowania leków w grupach w badaniu CheckMate 649....22

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17] 24
Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach [8]....25
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji(PFS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17] 27
Wykres 4. Zmniejszenie rozmiarów guza w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]....29
Wykres 5. Czas trwania odpowiedzi (DOR) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17] 29
Wykres 6. Zmiana jakości życia w oparciu o kwestionariusz FACT-Ga w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]....34
Wykres 7. Czas do pogorszenia objawów w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [8]....34
Wykres 8. Wyniki FACT-Ga GP5 w badaniu CheckMate 649 w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [17]....35
Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 24-mies. okresu obserwacji [17]....76
Wykres 10. Uzupełniające wyniki przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 12-mies. okresu obserwacji [7] 77
Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 12-mies. okresu obserwacji [7] 79

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 26.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

L.p.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania	
		9 V 2022	4 VIII 2022
#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	5 297 627	5 35 189
#2	stomach OR stomach [MeSH] OR gastric	436 354	440 314
#3	esophagogastric OR oesophagogastric OR "esophago-gastric" OR "oesophago-gastric" OR "gastro-esophageal" OR "gastrooesophageal" OR gastroesophageal OR gastrooesophageal OR Esophagogastric Junction [MeSH]	52 689	53 264
#4	esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal OR Esophagus [MeSH]	209 625	211 681
#5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	253 448	256 852
#6	Stomach Neoplasms [MeSH]	105 543	106 574
#7	Esophageal Neoplasms [MeSH]	56 075	56 680
#8	#5 OR #6 OR #7	253 448	256 852
#9	Nivolumab	8 021	8 368
#10	Nivolumab [MeSH]	4 301	4 470
#11	MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558	8 028	8 375
#12	Opdivo	8 027	8 374
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	8 034	8 381
#14	**#13 AND #8**	**454**	**488**
#15	**#14 AND ((("2022/05/08"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2022/05/08"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))**	**-**	**40**

Tabela 27.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (przez Embase)

L.p.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania	
		9 V 2022	4 VIII 2022
#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	5 629 279	5 629 279
#2	('stomach'/exp OR stomach OR gastric) AND [embase]/lim	526 954	534 404
#3	(esophagogastric OR oesophagogastric OR 'esophago-gastric' OR 'oesophago-gastric' OR 'gastroesophageal' OR 'gastro-oesophageal' OR gastroesophageal OR gastrooesophageal) AND [embase]/lim	81 243	82 809
#4	('esophagus'/exp OR esophagus OR esophageal OR 'oesophagus'/exp OR oesophagus OR oesophageal) AND [embase]/lim	256 919	258 851
#5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	322 531	328 001
#6	('stomach tumor'/exp OR 'stomach tumor') AND [embase]/lim	145 454	148 361
#7	('esophagus tumor'/exp OR 'esophagus tumor') AND [embase]/lim	83 365	85 142
#8	#5 OR #6 OR #7	324 498	330 008
#9	('nivolumab'/exp OR nivolumab) AND [embase]/lim	28 945	30 463

L.p.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania	
		9 V 2022	4 VIII 2022
#10	('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	701	702
#11	opdivo AND [embase]/lim	862	886
#12	#9 OR #10 OR #11	28 978	30 495
#13	**#8 AND #12**	**2 186**	**2 397**
#14	**#13 AND [embase]/lim AND [8-5-2022]/sd**	**-**	**229**

Tabela 28.
Strategia wyszukiwania w The Cochrane Library

L.p.	Słowa kluczowe/zapytanie	Wyniki wyszukiwania	
		9 V 2022 r.	4 VIII 2022 r.
#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	252 202	255 932
#2	stomach OR gastric	36 688	37 102
#3	MeSH descriptor: [Stomach] explode all trees	3 307	3 319
#4	esophagogastric OR oesophagogastric OR “esophago-gastric” OR “oesophago-gastric” OR “gastro-esophageal” OR “gastro-oesophageal” OR gastroesophageal OR gastrooesophageal	7 356	7 461
#5	MeSH descriptor: [Esophagogastric Junction] explode all trees	493	496
#6	esophagus OR esophageal OR oesophagus OR oesophageal	16 068	16 275
#7	MeSH descriptor: [Esophagus] explode all trees	1 388	1 393
#8	1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	36 136	36 571
#9	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2 852	2 889
#10	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1 796	1 831
#11	#8 OR #9 OR #10	37 396	37 851
#12	Nivolumab	2 357	2 409
#13	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	583	598
#14	MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558	204	204
#15	Opdivo	140	141
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2 366	2 418
#17	**#16 AND #11**	**165**	**173**
#18	**#17 with Cochrane Library publication date from May 2022 to present**	**-**	**8**

Tabela 29.
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) (https://meetings.asco.org/abstracts-presentations)	nivolumab AND (gastric OR esophageal OR gastroesophageal)	62 (1)
ESMO (*European Society for Medical Oncology*) (http://oncologypro.esmo.org/)	nivolumab AND (gastric OR esophageal OR gastroesophageal)	70 (1)
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	nd (0)

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (1)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	nivolumab AND (gastric OR esophageal OR gastroesophageal) | with results	9 (1)
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	nivolumab AND (gastric OR esophageal OR gastroesophageal) | with results	4 (0)
Strona firmy BMS (https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research/clinical-trial-results.html)	przeszukanie ręczne	0 (0)

Data ostatniego przeszukania: 4 sierpnia 2022 r.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

CheckMate 649
Wieloośrodkowe, niezaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych o inhibitory PD-L1 w porównaniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku.
KRYTERIA WŁĄCZENIA
1) nieoperacyjny, zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub dystalnej części przełyku o potwierdzonej histologii gruczolakoraka; 2) brak uprzedniego leczenia systemowego (w tym inhibitorami HER2) choroby zaawansowanej lub przerzutowej (wcześniejsza adjuwantowa i/lub neoadjuwantowa radioterapia, chemioterapia i/lub chemioradioterapia była dopuszczalna pod warunkiem iż ostatnią dawkę przyjęto co najmniej 6 mies. przed randomizacją; paliatywna radioterapia była dopuszczalna pod warunkiem ostatniej dawki na co najmniej 2 tyg. przed randomizacją); 3) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany na podstawie CT lub MRI w oparciu o kryteria RECIST 1.1.; 4) stan sprawności ogólnej wg ECOG 0 lub 1; 5) mierzalna klasyfikacja ekspresji PD-L1 (<1% lub ≥1% lub nieokreślona); 6) odpowiednie wartości parametrów laboratoryjnych: leukocyty ≥2 000/µl, neutrofile ≥1 500/µl, trombocyty ≥100 000/µl, hemoglobina ≥9,0 g/dl, albumina w surowicy ≥3,0 g/dl, kreatynina w surowicy ≤1,5 x GGN lub klirens kreatyniny >50 ml/min, aminotransferaza asparaginowa ≤3,0 x GGN (lub ≤5,0 x GGN, jeżeli obecne są przerzuty do wątroby), aminotransferaza alaninowa ≤3,0 x GGN (lub ≤5,0 x GGN, jeżeli obecne są przerzuty do wątroby), bilirubina całkowita aminotransferaza asparaginowa ≤1,5 x GGN (pacjenci z zespołem Gilberta ≤3,0 x GGN); 7) mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat; 8) potwierdzony brak ciąży u kobiet na 24 h przed rozpoczęciem leczenia; 9) stosowanie wymaganej protokołem antykoncepcji przez okres trwania leczenia oraz przez odpowiedni okres po jego zakończeniu; 10) brak karmienia piersią u kobiet; 11) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania wymagań związanych z uczestnictwem w badaniu; 12) dopuszczano ponowne włączenie do badania pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu (przed randomizacją)
KRYTERIA WYKLUCZENIA
1) potwierdzony status HER2-dodatni; 2) nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (dopuszczano włączanie pacjentów odpowiednio leczonych, przy czym warunkiem był brak stosowania sterydów lub ich dawka ≤10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu na co najmniej 2 tyg. przed randomizacją); 3) niekontrolowane wodobrzusze; 4) inne nowotwory w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem miejscowych i uleczonych nowotworów: podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, pęcherza moczowego, in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi); 5) aktywna znana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (dopuszczano włączanie pacjentów z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy lub zapaleniem tarczycy wymagającym wyłącznie hormonoterapii oraz chorobami skórnymi, jak bielactwo, łuszczyca, łysienie, niewymagające leczenia systemowego); 6) leczenie systemowymi kortykosterydami w dawce >10 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu lub inna immunosupresja w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (sterydy wziewne i miejscowe oraz nadnerczozastępcze w dawce >10 mg było dozwolone pod warunkiem braku czynnej choroby autoimmunologicznej); 7) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami oddziaływującymi na kostymulację limfocytów T lub punkty kontrolne; 8) toksyczność związana z wcześniejszą chemioterapią stopnia >1 (za wyjątkiem utraty słuchu, łysienia i zmęczenia); 9) neuropatia obwodowa stopnia >1; 10) inne ciężkie lub niekontrolowane choroby mogące mieć wpływ na uczestnictwo w badaniu w opinii badacza; 11) zakażenie HIV lub AIDS; 12) leczenie mieszankami roślinnymi w ciągu 2 tyg. przed randomizacją/rozpoczęciem leczenia; 13) przyjęcie żywych lub atenuowanych szczepionek w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia; 14) wyn ki badań laboratoryjnych wskazujące na aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby B lub C; 15) alergia lub nadwrażliwość na składniki leków; 16) jakiekolwiek przeciwwskazania do chemioterapii CAPOX lub FOLFOX; 17) więźniowie lub osoby więzione przymusowo; 18) osoby przymusowo przetrzymywane w celu leczenia choroby psychicznej lub fizycznej (np. zakaźnej)

POPULACJA		CPS ≥5		Ogólna	
		NIV+CT	CT	NIV+CT	CT
Liczebność		473	482	789	792
Wiek	**Mediana [IQR] w latach**	63 [54–69]	62 [54–68]	62 [54–69]	61 [53–68]
	<65 lat, n (%)	266 (56)	286 (59)	473 (60)	488 (62)
	≥65 lat, n (%)	207 (44)	196 (41)	316 (40)	304 (38)
Płeć męska, n (%)		331 (70)	349 (72)	540 (68)	560 (71)

CheckMate 649					
Rasa, n (%)	Azjaci	119 (25)	117 (24)	186 (24)	189 (24)
	Biała	328 (69)	327 (68)	556 (70)	541 (68%)
	Indianie	10 (2)	10 (2)	12 (2)	14 (2)
	Czarna lub Afroamerykanie	2 (<1)	7 (1)	7 (1)	11 (1)
	Inna	14 (3)	21 (4)	28 (4)	36 (5)
Region geograficzny, n (%)	Azja	117 (25)	111 (23)	178 (23)	178 (22)
	USA i Kanada	67 (14)	70 (15)	131 (17)	132 (17)
	Reszta świata	289 (61)	301 (62)	480 (61)	482 (61)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	194 (41)	203 (42)	326 (41)	336 (42)
	1	279 (59)	278 (58)	462 (59)	452 (57)
	2	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (<1)
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Żołądek	333 (70)	334 (69)	554 (70)	556 (70)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	84 (18)	86 (18)	132 (17)	128 (16)
	Gruczolakorak przełyku	56 (12)	62 (13)	103 (13)	108 (14)
Ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	363 (77)	362 (75)	663 (84)	664 (84)
	≥1%	110 (23)	120 (25)	126 (16)	127 (16)
Status HER2, n (%)	Pozytywny	bd	bd	3 (<1)	4 (<1)
	Negatywny	bd	bd	459 (58)	472 (60)
	Niezaraportowany	bd	bd	322 (41)	312 (39)
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)		97 (21)	105 (22)	160 (20)	176 (22)
Stadium choroby, n (%)	Przerzutowe	454 (96)	461 (96)	757 (96)	756 (95)
	Miejscowo zaawansowane	16 (3)	20 (4)	27 (3)	34 (4)
	Miejscowo nawracające	3 (1)	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)
Liczba narządów z przerzutami, n (%)	1	98 (21)	105 (22)	164 (21)	183 (23)
	≥2	361 (76)	362 (75)	602 (76)	583 (74)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wątroba	191 (40)	217 (45)	301 (38)	314 (40)
	Otrzewna	101 (21)	96 (20)	188 (24)	188 (24)
	Ośrodkowy układ nerwowy	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Rak sygnetowatokomórkowy, n (%)		72 (15)	69 (14)	145 (18)	136 (17)
Klasyfikacja guza wg Laurena, n (%)	Typ jelitowy	171 (36)	176 (37)	272 (34)	267 (34)
	Typ rozlany	137 (29)	141 (29)	254 (32)	273 (34)
	Typ mieszany	37 (8)	30 (6)	58 (7)	48 (6)
	Nieznany	128 (27)	135 (28)	205 (26)	204 (26)
Status niestabilności mikrosatelitarnej, n (%)	Stabilny (MSS)	423 (89)	423 (88)	695 (88)	682 (86)
	Wysoka niestabilność (MSI-H)	18 (4)	16 (3)	23 (3)	21 (3)
	Nieznany	32 (7)	43 (9)	71 (9)	89 (11)
Schemat chemioterapii, n (%)	FOLFOX	237 (51)	242 (52)	422 (54)	406 (53)
	CAPOX	231 (49)	223 (48)	360 (46)	361 (47)
Albumina, n (%)	<DGN	106 (22)	116 (24)	179 (23)	178 (22)
	≥DGN	351 (74)	347 (72)	578 (73)	581 (73)
	Nieznana	16 (3)	19 (4)	32 (4)	33 (4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Adjuwantowe	39 (8)	27 (6)	63 (8)	56 (7)
	Neoadjuwantowe	26 (5)	37 (8)	48 (6)	61 (8)
	Choroby przerzutowej	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)

CheckMate 649	
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	• **Niwolumab+CAPOX**: niwolumab w dawce 360 mg, podawany dożylnie przez 30 min. w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu; oksaliplatyna w dawce 130 mg/m2 podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu; kapecytabina w dawce 1 000 mg/m2 podawana doustnie, 2 razy na dobę, w dniach 1–14 każdego 3-tyg. cyklu • **Niwolumab+FOLFOX**: niwolumab w dawce 240 mg, podawany dożylnie przez 30 min. w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu; oksaliplatyna w dawce 85 mg/m2 podawana dożylnie, leukoworyna w dawce 400 mg/m2 podawana dożylnie i fluorouracyl w dawce 400 mg/m2 podawany dożylnie w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu; fluorouracyl w dawce 1 200 mg/m2, dożylny wlew ciągły przez 24 h (lub wg lokalnych standardów) w dniach 1–2 każdego 2-tyg. cyklu Leczenie kontynuowano do progresji choroby (dopuszczano leczenie niwolumabem po progresji w oparciu o decyzję badacza), nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, zakończenia badania lub w innych przypadkach wymienionych w protokole. Maksymalny czas leczenia niwolumabem wynosił 2 lata. W przypadku zaprzestania jakiegokolwiek składnika chemioterapii, leczenie mogło być kontynuowane z wykorzystaniem pozostałych składników – dopuszczano stosowanie niwolumabu w monoterapii i chemioterapii bez niwolumabu. Zmniejszenie dawki niwolumabu nie było dopuszczalne; modyfikacje dawkowania chemioterapii ze względu na toksyczność były dopuszczalne, zgodnie z lokalnymi standardami.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	• **CAPOX**: oksaliplatyna w dawce 130 mg/m2 podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu; kapecytabina w dawce 1 000 mg/m2 podawana doustnie, 2 razy na dobę, w dniach 1–14 każdego 3-tyg. cyklu • **FOLFOX**: oksaliplatyna w dawce 85 mg/m2 podawana dożylnie, leukoworyna w dawce 400 mg/m2 podawana dożylnie i fluorouracyl w dawce 400 mg/m2 podawany dożylnie w 1. dniu każdego 2-tyg. cyklu; fluorouracyl w dawce 1 200 mg/m2, dożylny wlew ciągły przez 24 h (lub wg lokalnych standardów) w dniach 1–2 każdego 2-tyg. cyklu Leczenie kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, zakończenia badania lub w innych przypadkach wymienionych w protokole. W przypadku zaprzestania jakiegokolwiek składnika chemioterapii, leczenie mogło być kontynuowane z wykorzystaniem pozostałych. Modyfikacje dawkowania chemioterapii ze względu na toksyczność były dopuszczalne, zgodnie z lokalnymi standardami.
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	• Mediana okresu leczenia: NIV+CT: 6,8 mies. [IQR: 3,7–13,3], CT: 4,9 mies. [IQR: 2,5–8,4]
Okres obserwacji	• **Analiza I:** Mediana okresu obserwacji dla NIV+CT: 13,1 mies. [IQR: 6,7–19,1], CT: 11,1 mies. [IQR: 5,8–16,1]; minimalny okres obserwacji: 12,1 mies. (data odcięcia: 27 maja / 10 czerwca 2020 r.) • **Analiza II:** minimalny okres obserwacji: 19,4 mies. (data odcięcia: 4 stycznia / 16 lutego 2021) • **Analiza III:** Mediana okresu obserwacji dla NIV+CT: 13,1 mies. (zakres: 0,1–49,5), CT: 11,2 mies. (zakres: 0–47,9); minimalny okres obserwacji 24,0 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Kierunek badania	Prospektywny
Testowana hipoteza	*Superiority*
Randomizacja	Tak, prawidłowa, w stosunku 1:1, metodą blokową (wielkość bloku = 6) z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (*interactive web response technology*) i stratyfikacją ze względu na status ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1% vs nieokreślony), region geograficzny (Azja vs USA i Kanada vs reszta świata), stan sprawności ogólnej wg ECOG (0 vs 1) i typ chemioterapii (CAPOX vs FOLFOX)

CheckMate 649	
Ukrycie kodu randomizacji	Tak, prawidłowe, alokacja przeprowadzona przez firmę zewnętrzną za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi, która zapewniła utajnienie alokacji aż do czasu zakończenia przydziału do grup
Zaślepienie	Badanie niezaślepione (pacjenci i badacze), zaślepieniu podlegały jedynie osoby oceniające odpowiedź na leczenie (niezależna komisja)
Analiza wyników	• **Analiza skuteczności:** populacja podstawowa (*primary population*) – wszyscy zrandomizowani pacjenci z CPS ≥5; odpowiedź na leczenie oceniana u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których wyjściowo przynajmniej jedna zmiana miała charakter mierzalny; jakość życia (FACT-Ga) oceniana u pacjentów (wszyscy zrandomizowani i z CPS ≥5), którzy mieli wyjściowy wynik oraz co najmniej 1 przeprowadzony pomiar w trakcie trwania badania; czas do pogorszenia objawów zgodnie z intencją leczenia (wszyscy zrandomizowani i z CPS ≥5); biomarkery oceniane u wszystkich pacjentów z dostępnością danych • **Analiza bezpieczeństwa**: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii w trakcie trwania badania
Utrata z badania, n (%)	NIV+CT: 5 (<1); CT: 7 (<1)
Ocena ryzyka błędu systematycznego	Przedstawiono w Rozdz. A.1
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe, 175 ośrodków w 29 krajach (Azja, Australia, Europa, Ameryka Północna i Południowa)
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceuticals Co
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU	
I-rzędowy punkt końcowy: OS lub PFS u pacjentów z ekspresją CPS ≥5 **II-rzędowe punkty końcowe:** OS u pacjentów z ekspresją CPS ≥1 i u wszystkich pacjentów, PFS i odpowiedź na leczenie u wszystkich pacjentów i przy różnych punktach odcięcia CPS **Eksploracyjne punkty końcowe**: czas trwania odpowiedzi, wskaźniki przeżycia, biomarkery laboratoryjne potencjalne predykcyjne dla skuteczności, jakość życia, bezpieczeństwo wg kryteriów NCI-CTCAE ver. 4.0 i MeDRA ver. 23.0	
KOMENTARZ	
• Badanie CheckMate 649 zaprojektowano jako badanie trójramienne z trzecim ramieniem otrzymującym niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Ze względu na zakres poniższej analizy klinicznej odstąpiono od prezentacji jakichkolwiek informacji dla ramienia niwolumabu z ipilimumabem. • Ze względu na zakres niniejszej analizy, wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla pacjentów z populacji docelowej niniejszego raportu HTA tj. z CPS ≥5, natomiast bezpieczeństwa – dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	

B.2. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 30.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu COMET

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CheckMate 649

Projekt badania

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

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Niwolumab+chemioterapia | Komparator: Chemioterapia

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	OS, PFS w populacji CPS ≥5
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OS: 0,70 [0,61; 0,81]; PFS: 0,70 [0,60; 0,81]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

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

☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

■ Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
■ Protokół badania
■ Plan analizy statystycznej (SAP)
■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
■ Abstrakty konferencyjne dot. badania
■ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐ Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja prawidłowa, w stosunku 1:1, metodą blokową (wielkość bloku = 6) z wykorzystaniem technologii interaktywnej i stratyfikacją ze względu na status ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1% vs nieokreślony), region geograficzny (Azja vs USA i Kanada vs reszta świata), stan sprawności ogólnej wg ECOG (0 vs 1) i typ chemioterapii (CAPOX vs FOLFOX)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja przeprowadzona przez firmę zewnętrzną za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi, która zapewniła utajnienie alokacji aż do czasu zakończenia przydziału do grup	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepione	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Częstość naruszenia protokołów była porównywalna pomiędzy ramionami badania (1,3% vs 1,4%). Niedozwolone protokołem terapie zastosowano u 8 pacjentów z grupy interwencji oraz 4 z grupy komparatora; różnica ta nie była istotna statystycznie (RR = 2,01 [0,61; 6,64], RD = 0,01 [-0,003; 0,01])	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	W badaniu zastosowano analizę ITT/ mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci z CPS≥5)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania mniejsza niż 5%.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	OS i PFS definiowano i oceniano zgodnie z przyjętymi kryteriami dla terapii przeciwnowotworowych. Metoda pomiaru nie różniła się pomiędzy grupami.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	OS oceniał niezaślepiony badacz, ocena PFS była przeprowadzona przez niezależną, zaślepioną komisję.	T/N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę wystąpienia zgonu.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analizy przeprowadzone zgodnie z protokołem i jego poprawkami, w których uzasadniono konieczność zmian oraz planem analizy statystycznej	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…		
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak możliwości selekcji pomiaru dla OS i PFS, wyniki przedstawiono w zaplanowanych punktach odcięcia danych, a wyniki z kolejnych analiz cząstkowych były porównywalne	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 31.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Da Silva 2021	Whooley 2021
15. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
16. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE
17. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE
18. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK
19. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK
20. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK
21. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE
22. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	Częściowo TAK
23. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
24. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
25. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
26. 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?	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
27. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	NIE
28. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE
29. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
30. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	**>1xNIE**	**>1xNIE**
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	**>1xNIE**	**>1xNIE**
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	**Kryt. niska**	**Kryt. niska**

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. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej

C.1. Dodatkowe dane do analizy bezpieczeństwa

Tabela 32.
Kolejne linie leczenia w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 [8]

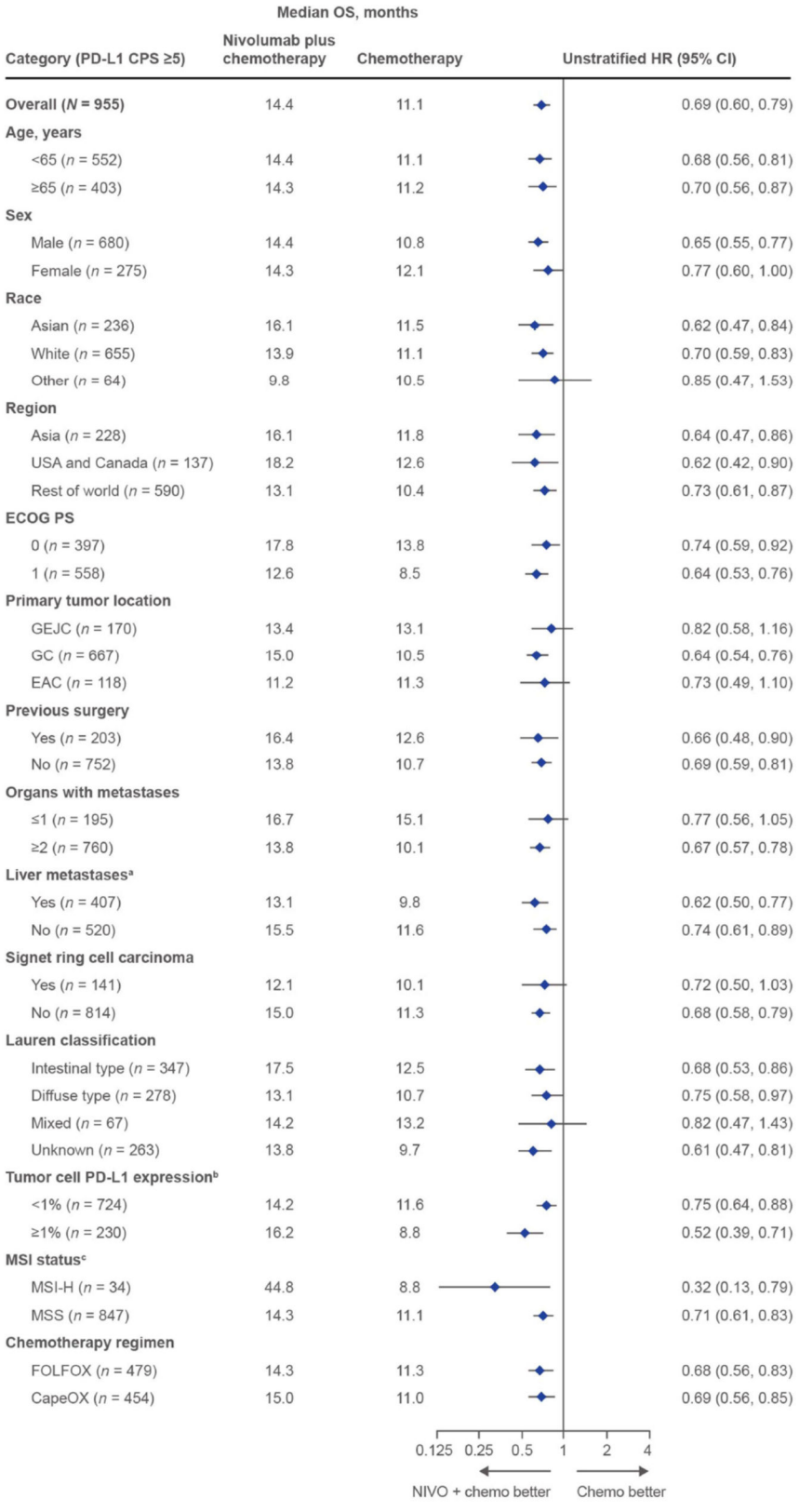
Terapia		OB	NIV+CT	CT
			n/N (%)	n/N (%)
Kolejna linia leczenia		12,1	176/473 (37)	194/482 (40)
Radioterapia		12,1	22/473 (5)	25/482 (5)
Leczenie operacyjne		12,1	11/473 (2)	6/482 (1)
Leczenie systemowe		12,1	158/473 (33)	186/482 (39)
Taksany	**Paklitaksel**	12,1	87/473 (18)	101/482 (21)
	Docetaksel	12,1	10/473 (2)	18/482 (4)
CT oparta o fluoropirymidynę	**Fluorouracyl**	12,1	42/473 (9)	68/482 (14)
	Kapecytabina	12,1	13/473 (3)	12/482 (2)
	Fluoropirymidyna	12,1	0/473 (0)	2/482 (<1)
CT oparta o pochodną platyny	**Oksaliplatyna**	12,1	17/473 (4)	27/482 (6)
	Karboplatyna	12,1	5/473 (1)	4/482 (<1)
	Cisplatyna	12,1	9/473 (2)	13/482 (3)
Terapie celowane	**Ogółem**	12,1	62/473 (13)	68/482 (14)
	Ramucyrumab	12,1	46/473 (10)	46/482 (10)
Immunoterapia	**Niwolumab**	12,1	3/473 (<1)	15/482 (3)
	Pembrolizumab	12,1	1/473 (<1)	20/482 (4)
	Topiralimab	12,1	1/473 (<1)	2/482 (<1)
	Atezolizumab	12,1	0/473 (0)	4/482 (<1)
	Inne	12,1	1/473 (<1)	1/482 (<1)

Tabela 33.
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące i co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup badania CheckMate 649 [8]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	OB	NIV+CT, n/N (%)				CT, n/N (%)			
		Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5	Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 5
Nudności	12,1	303/782 (39)	20/782 (3)	0/782 (0)	0/782 (0)	273/767 (36)	19/767 (2)	0/767 (0)	0/767 (0)
Biegunka	12,1	218/782 (28)	33/782 (4)	2/782 (<1)	0/782 (0)	182/767 (24)	23/767 (3)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Neuropatia obwodowa	12,1	190/782 (24)	29/782 (4)	2/782 (<1)	0/782 (0)	168/767 (22)	22/767 (3)	0/767 (0)	0/767 (0)
Wymioty	12,1	178/782 (23)	17/782 (2)	0/782 (0)	0/782 (0)	142/767 (19)	24/767 (3)	0/767 (0)	0/767 (0)
Zmęczenie	12,1	172/782 (22)	30/782 (4)	0/782 (0)	0/782 (0)	156/767 (20)	16/767 (2)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Anemia	12,1	156/782 (20)	44/782 (6)	3/782 (<1)	0/782 (0)	150/767 (20)	20/767 (3)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Zmniejszenie apetytu	12,1	143/782 (18)	14/782 (2)	0/782 (0)	0/782 (0)	126/767 (16)	12/767 (2)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Tromboytopenia	12,1	138/782 (18)	15/782 (2)	4/782 (1)	0/782 (0)	132/767 (17)	12/767 (2)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	12,1	136/782 (17)	17/782 (2)	3/782 (<1)	0/782 (0)	96/767 (13)	15/767 (2)	4/767 (1)	0/767 (0)
Obwodowa neuropatia czuciowa	12,1	121/782 (15)	16/782 (2)	0/782 (0)	0/782 (0)	105/767 (14)	14/767 (2)	0/767 (0)	0/767 (0)
Podwyższenie AspAT	12,1	110/782 (14)	12/782 (2)	0/782 (0)	0/782 (0)	64/767 (8)	5/767 (1)	0/767 (0)	0/767 (0)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	12,1	89/782 (11)	20/782 (3)	3/782 (<1)	0/782 (0)	64/767 (8)	12/767 (2)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Podwyższenie AlAT	12,1	83/782 (11)	6/782 (1)	0/782 (0)	0/782 (0)	45/767 (6)	5/767 (1)	0/767 (0)	0/767 (0)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	12,1	83/782 (11)	11/782 (1)	0/782 (0)	0/782 (0)	75/767 (10)	6/767 (1)	0/767 (0)	0/767 (0)
Zmniejszenie liczby neutrofili	12,1	75/782 (10)	60/782 (8)	23/782 (3)	0/782 (0)	51/767 (7)	50/767 (7)	17/767 (2)	0/767 (0)
Neutropenia	12,1	73/782 (9)	87/782 (11)	31/782 (4)	0/782 (0)	88/767 (11)	70/767 (9)	23/767 (3)	0/767 (0)
Astenia	12,1	66/782 (8)	7/782 (1)	0/782 (0)	0/782 (0)	71/767 (9)	9/767 (1)	1/767 (<1)	0/767 (0)
Podwyższenie lipazy	12,1	44/782 (6)	34/782 (4)	11/782 (1)	0/782 (0)	18/767 (2)	14/767 (2)	2/767 (<1)	0/767 (0)

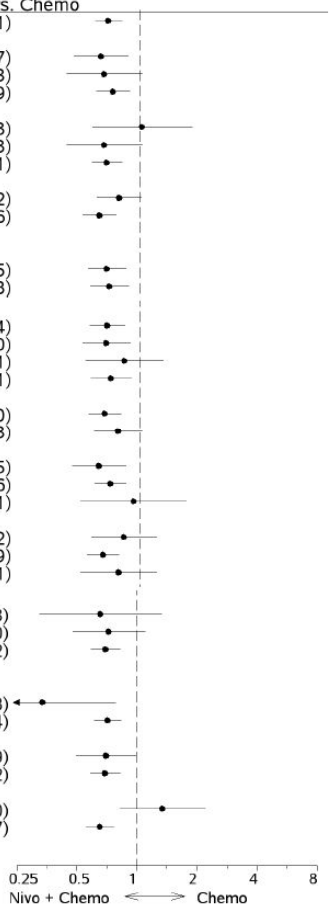
C.2. Wyniki OS i PFS w podgrupach

Wykres 9.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 24-mies. okresu obserwacji [17]

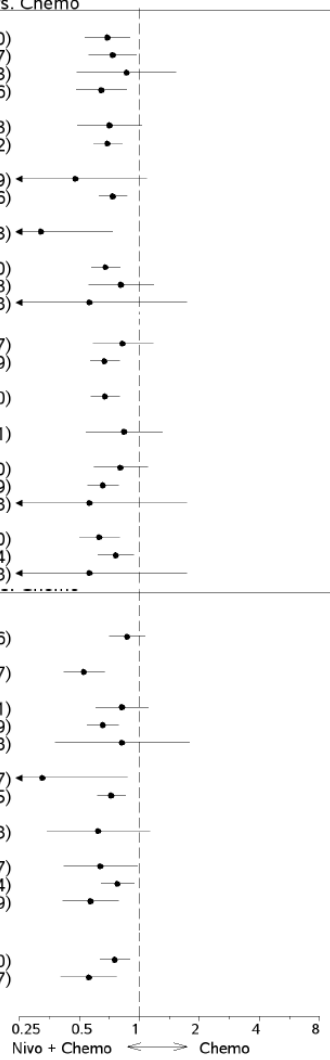


Wykres 10.
Uzupełniające wyniki przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 12-mies. okresu obserwacji [7]

		Nivo + Chemo		Chemo		Unstratified
	N	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Overall	955	309 (473)	14.39 (13.11, 16.23)	362 (482)	11.10 (10.02, 12.09)	0.70 (0.60, 0.81)
Region 1						
Asia	228	74 (117)	15.64 (12.94, 21.09)	86 (111)	11.79 (9.00, 13.93)	0.64 (0.47, 0.87)
US	137	37 (67)	16.79 (11.79, 25.99)	47 (70)	12.55 (11.24, 15.15)	0.67 (0.43, 1.03)
Rest of World	590	198 (289)	13.57 (11.37, 15.67)	229 (301)	10.38 (9.13, 11.56)	0.74 (0.61, 0.89)
Region 2						
Asia [without China]	72	28 (42)	16.30 (11.56, 23.95)	20 (30)	16.82 (12.52, 24.77)	1.03 (0.58, 1.83)
US	137	37 (67)	16.79 (11.79, 25.99)	47 (70)	12.55 (11.24, 15.15)	0.67 (0.43, 1.03)
RoW [including China]	746	244 (364)	13.83 (12.09, 15.64)	295 (382)	10.15 (9.00, 11.33)	0.69 (0.58, 0.81)
ECOG Performance Status						
0	397	114 (194)	17.64 (14.98, 20.50)	131 (203)	13.77 (12.48, 16.23)	0.79 (0.61, 1.02)
1	557	195 (279)	12.62 (11.14, 14.26)	230 (278)	8.77 (7.82, 10.12)	0.63 (0.52, 0.76)
Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	7.00 (N.A., N.A.)	
Chemotherapy Regimen						
XELOX	454	158 (231)	15.01 (12.94, 16.46)	172 (223)	11.01 (9.23, 12.58)	0.69 (0.55, 0.85)
FOLFOX	479	147 (237)	14.32 (12.06, 16.79)	178 (242)	11.27 (10.05, 12.62)	0.71 (0.57, 0.88)
Age Categorization						
< 65	552	170 (266)	14.82 (12.39, 16.46)	215 (286)	11.04 (9.92, 12.52)	0.69 (0.56, 0.84)
>= 65 and < 75	298	100 (151)	14.16 (11.86, 17.54)	109 (147)	11.24 (8.77, 13.17)	0.68 (0.52, 0.90)
>= 75	105	39 (56)	14.26 (9.86, 16.59)	38 (49)	11.02 (6.90, 13.77)	0.84 (0.54, 1.31)
>= 65	403	139 (207)	14.26 (12.19, 16.79)	147 (196)	11.24 (9.33, 12.71)	0.72 (0.57, 0.91)
Sex						
Male	680	210 (331)	14.42 (13.11, 16.79)	261 (349)	10.78 (9.72, 11.96)	0.67 (0.56, 0.80)
Female	275	99 (142)	14.39 (11.24, 16.43)	101 (133)	12.09 (9.82, 13.08)	0.78 (0.59, 1.03)
Race						
Asian	236	75 (119)	16.10 (13.77, 23.06)	90 (117)	11.48 (8.48, 13.93)	0.63 (0.46, 0.85)
White	655	216 (328)	14.00 (12.19, 16.23)	246 (327)	11.07 (9.95, 12.39)	0.71 (0.59, 0.86)
Other	64	18 (26)	9.79 (5.36, 23.92)	26 (38)	10.55 (7.56, 13.73)	0.93 (0.51, 1.71)
Primary Tumor Location at Initial Diagnosis						
GEJ Cancer (A)	170	53 (84)	14.19 (11.76, 20.50)	57 (86)	13.08 (10.84, 16.23)	0.84 (0.57, 1.22)
Gastric Cancer	667	219 (333)	14.98 (13.14, 16.59)	259 (334)	10.48 (9.00, 11.96)	0.66 (0.55, 0.79)
Esophageal Adenocarcinoma (B)	118	37 (56)	11.24 (8.38, 16.79)	46 (62)	11.27 (8.48, 12.91)	0.78 (0.51, 1.21)
Disease Stage at Initial Diagnosis						
Stage I-II	46	12 (19)	14.46 (7.13, N.A.)	22 (27)	12.58 (7.00, 17.05)	0.66 (0.33, 1.33)
Stage III	131	43 (66)	15.67 (11.76, 20.04)	46 (65)	12.09 (10.78, 15.74)	0.72 (0.48, 1.10)
Stage IV	776	254 (387)	14.16 (12.39, 16.30)	294 (389)	10.81 (9.66, 11.96)	0.70 (0.59, 0.82)
Not Reported	2	0 (1)	N.A.	0 (1)	N.A.	
Disease Status						
Locally Recurrent/Advanced	40	9 (19)	23.92 (12.09, N.A.)	17 (21)	11.56 (6.90, 16.23)	0.34 (0.14, 0.78)
Metastatic	915	300 (454)	14.26 (12.94, 15.97)	345 (461)	11.07 (9.92, 12.09)	0.72 (0.61, 0.84)
Prior Surgery Related to Current Cancer						
Yes	202	59 (97)	16.23 (14.29, 20.17)	74 (105)	12.65 (11.10, 15.74)	0.70 (0.50, 0.99)
No	753	250 (376)	13.83 (11.86, 15.97)	288 (377)	10.48 (9.30, 11.63)	0.69 (0.59, 0.82)
Prior Radiotherapy						
Yes	86	34 (44)	9.79 (5.62, 13.96)	30 (42)	12.25 (10.94, 16.46)	1.34 (0.82, 2.20)
No	869	275 (429)	15.51 (13.57, 16.72)	332 (440)	10.84 (9.76, 12.09)	0.65 (0.56, 0.77)

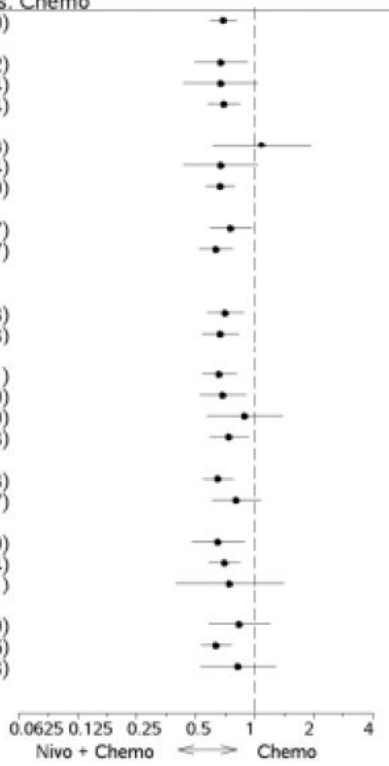


	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mOS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Lauren Classification						
Intestinal Type	347	102 (171)	16.79 (13.96, 20.17)	127 (176)	12.48 (10.78, 13.54)	0.69 (0.53, 0.90)
Diffuse Type	278	96 (137)	13.11 (9.69, 16.13)	109 (141)	10.48 (7.98, 12.52)	0.73 (0.56, 0.97)
Mixed	67	26 (37)	14.16 (9.82, 17.15)	22 (30)	13.17 (10.02, 15.70)	0.86 (0.49, 1.53)
Unknown	263	85 (128)	14.19 (11.24, 16.66)	104 (135)	9.92 (7.89, 11.56)	0.65 (0.48, 0.86)
WHO Histologic Classification Presence of Signet Ring Cell						
Yes	141	55 (72)	12.06 (8.61, 15.51)	57 (69)	9.00 (6.87, 12.52)	0.71 (0.49, 1.03)
No	814	254 (401)	15.11 (13.54, 16.79)	305 (413)	11.27 (10.05, 12.52)	0.69 (0.59, 0.82)
TNM Classification Metastasis						
M0	37	9 (18)	16.85 (10.25, N.A.)	16 (19)	12.25 (6.90, 17.31)	0.48 (0.21, 1.09)
M1	869	284 (428)	14.16 (12.32, 15.97)	328 (441)	11.10 (9.99, 12.48)	0.74 (0.63, 0.86)
Unknown/Mx	12	5 (8)	22.19 (8.05, N.A.)	3 (4)	11.45 (4.04, N.A.)	
Not Reported	37	11 (19)	20.50 (10.87, N.A.)	15 (18)	7.20 (5.29, 13.14)	0.32 (0.14, 0.73)
At Least One Target Lesion per BICR						
Yes	770	248 (379)	14.19 (12.32, 16.23)	299 (391)	10.64 (9.40, 11.37)	0.68 (0.57, 0.80)
No	156	54 (80)	14.98 (11.76, 18.83)	55 (76)	12.98 (10.12, 15.74)	0.81 (0.56, 1.18)
Not Reported	29	7 (14)	25.66 (4.70, N.A.)	8 (15)	19.09 (9.89, 24.87)	0.56 (0.18, 1.73)
Number of Organs with Baseline Lesion Outside Primary Location (Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophagus) per BICR						
<= 1	196	61 (99)	16.59 (14.26, 19.84)	65 (97)	15.38 (12.88, 17.31)	0.83 (0.58, 1.17)
>= 2	759	248 (374)	13.93 (11.86, 15.64)	297 (385)	10.05 (9.00, 11.20)	0.67 (0.57, 0.79)
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization						
< 6 Months	805	260 (399)	14.16 (12.39, 16.33)	308 (406)	10.64 (9.40, 11.63)	0.67 (0.57, 0.80)
6 Months -< 1 Year	30	7 (9)	10.32 (1.77, N.A.)	17 (21)	13.73 (11.24, 17.74)	
>= 1 Year	120	42 (65)	15.64 (12.62, 19.52)	37 (55)	12.91 (10.15, 18.04)	0.84 (0.54, 1.31)
Peritoneal Metastases						
Yes	197	82 (101)	11.37 (7.89, 13.80)	81 (96)	8.25 (6.18, 10.12)	0.81 (0.59, 1.10)
No	729	220 (358)	15.67 (13.83, 17.81)	273 (371)	11.56 (10.68, 12.58)	0.66 (0.55, 0.79)
Not Reported	29	7 (14)	25.66 (4.70, N.A.)	8 (15)	19.09 (9.89, 24.87)	0.56 (0.18, 1.73)
Liver Metastases						
Yes	408	125 (191)	13.08 (11.24, 16.10)	172 (217)	9.82 (8.15, 11.37)	0.63 (0.50, 0.80)
No	518	177 (268)	15.51 (13.57, 16.79)	182 (250)	11.96 (10.64, 12.98)	0.76 (0.62, 0.94)
Not Reported	29	7 (14)	25.66 (4.70, N.A.)	8 (15)	19.09 (9.89, 24.87)	0.56 (0.18, 1.73)
HER-2 Status at Study Entry						
Positive	7	0 (3)	N.A.	3 (4)	13.34 (7.00, 18.10)	
Negative	543	184 (272)	14.46 (13.14, 16.46)	189 (271)	13.14 (11.56, 14.42)	0.87 (0.71, 1.06)
Unknown	5	1 (2)	N.A. (2.04, N.A.)	2 (3)	3.58 (3.19, N.A.)	
Not Reported	400	124 (196)	13.93 (11.14, 16.85)	168 (204)	8.48 (7.52, 9.95)	0.53 (0.42, 0.67)
Baseline Albumin						
< LLN	222	82 (106)	9.82 (7.62, 12.55)	88 (116)	8.25 (6.37, 9.33)	0.82 (0.60, 1.11)
>= LLN	698	215 (351)	16.13 (14.26, 18.00)	260 (347)	12.09 (11.07, 13.08)	0.66 (0.55, 0.79)
Not Reported	35	12 (16)	12.12 (7.39, 16.23)	14 (19)	9.13 (6.31, 16.82)	0.82 (0.38, 1.78)
Microsatellite Instability						
MSI-H	34	7 (18)	N.A. (5.39, N.A.)	12 (16)	8.80 (3.71, 16.46)	0.33 (0.12, 0.87)
MSS	846	279 (423)	14.39 (13.04, 16.23)	313 (423)	11.14 (10.05, 12.48)	0.73 (0.62, 0.85)
Invalid	14	5 (6)	11.37 (3.38, 18.83)	7 (8)	14.14 (6.34, 19.32)	
Not Reported	61	18 (26)	11.79 (8.28, 14.39)	30 (35)	10.25 (6.67, 12.71)	0.62 (0.34, 1.13)
H.Pylori						
Yes	126	39 (65)	16.33 (8.74, 24.57)	50 (61)	12.16 (9.89, 14.42)	0.64 (0.42, 0.97)
No	608	199 (290)	13.80 (12.09, 15.51)	232 (318)	11.01 (9.72, 12.39)	0.78 (0.64, 0.94)
Unknown	220	71 (117)	15.64 (12.62, 21.62)	80 (103)	11.24 (7.69, 12.91)	0.57 (0.41, 0.79)
Not Reported	1	0 (1)	N.A.	0 (0)	N.A.	
Tumor Cell PD-L1 Status						
< 1%	724	245 (363)	14.19 (12.55, 16.10)	269 (361)	11.56 (10.64, 12.65)	0.75 (0.63, 0.90)
>= 1%	230	64 (110)	16.23 (11.76, 23.72)	92 (120)	8.77 (6.34, 11.24)	0.56 (0.40, 0.77)
Indeterminate/Unevaluable/Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	12.25 (N.A., N.A.)	

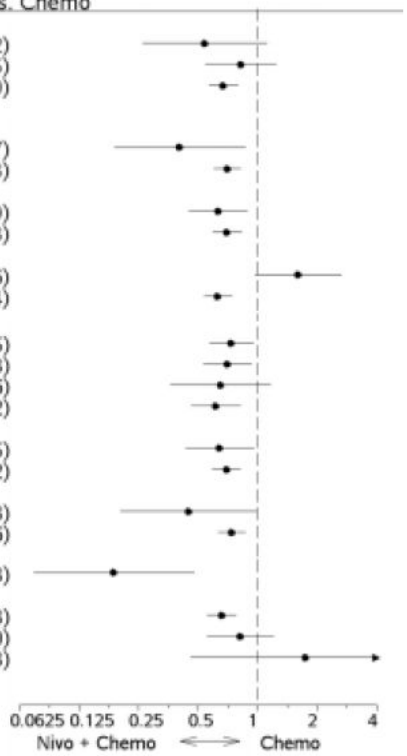


Wykres 11.
Przeżycie wolne od progresji całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 649 w populacji CPS≥5 w podgrupach – dane dla 12-mies. okresu obserwacji [7]

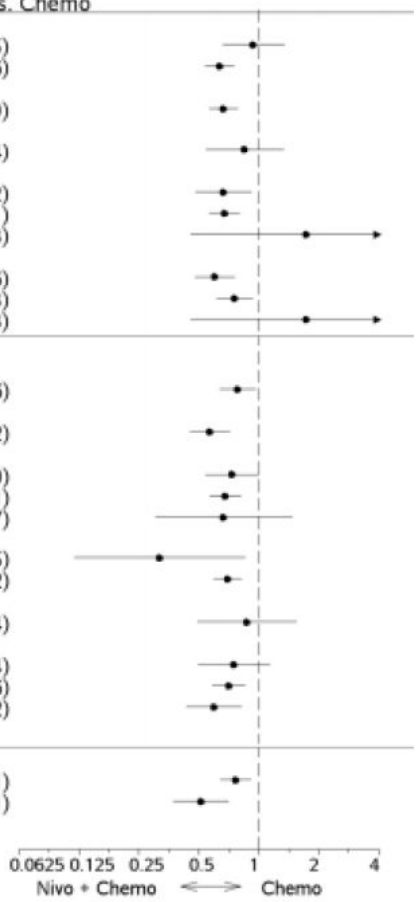
		Nivo + Chemo		Chemo		Unstratified
	N	N of Events (N of Subjects)	mPFS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mPFS (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Overall	955	328 (473)	7.69 (7.03, 9.17)	350 (482)	6.05 (5.55, 6.90)	0.69 (0.59, 0.80)
Region 1						
Asia	228	79 (117)	8.54 (6.90, 11.56)	81 (111)	5.78 (4.50, 7.16)	0.67 (0.49, 0.92)
US	137	42 (67)	9.69 (6.60, 13.63)	43 (70)	6.08 (5.29, 7.26)	0.67 (0.43, 1.04)
Rest of World	590	207 (289)	7.26 (6.87, 8.57)	226 (301)	5.98 (5.45, 6.93)	0.70 (0.58, 0.84)
Region 2						
Asia [without China]	72	28 (42)	8.51 (5.59, 13.90)	20 (30)	10.94 (6.93, 13.66)	1.08 (0.61, 1.93)
US	137	42 (67)	9.69 (6.60, 13.63)	43 (70)	6.08 (5.29, 7.26)	0.67 (0.43, 1.04)
RoW [including China]	746	258 (364)	7.43 (6.93, 8.57)	287 (382)	5.68 (5.06, 6.80)	0.67 (0.56, 0.79)
ECOG Performance Status						
0	397	126 (194)	9.49 (7.62, 11.43)	134 (203)	7.46 (6.67, 8.97)	0.76 (0.59, 0.97)
1	557	202 (279)	7.00 (6.18, 8.31)	215 (278)	5.55 (4.67, 5.91)	0.64 (0.52, 0.77)
Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	7.00 (N.A., N.A.)	
Chemotherapy Regimen						
XELOX	454	169 (231)	7.62 (6.74, 9.46)	169 (223)	5.55 (4.67, 6.83)	0.71 (0.57, 0.88)
FOLFOX	479	157 (237)	8.31 (7.03, 9.82)	174 (242)	6.67 (5.68, 7.06)	0.67 (0.54, 0.83)
Age Categorization						
< 65	552	177 (266)	7.52 (6.93, 9.56)	210 (286)	5.68 (5.32, 6.67)	0.66 (0.54, 0.81)
>= 65 and < 75	298	111 (151)	8.44 (6.97, 10.02)	102 (147)	6.34 (5.36, 7.72)	0.69 (0.53, 0.90)
>= 75	105	40 (56)	7.00 (5.19, 9.89)	38 (49)	7.10 (4.63, 9.76)	0.89 (0.57, 1.39)
>= 65	403	151 (207)	7.69 (6.97, 9.79)	140 (196)	6.90 (5.55, 7.98)	0.74 (0.59, 0.93)
Sex						
Male	680	232 (331)	8.51 (7.26, 9.79)	256 (349)	5.91 (5.49, 6.83)	0.65 (0.54, 0.78)
Female	275	96 (142)	6.67 (5.68, 8.31)	94 (133)	6.80 (5.36, 8.28)	0.81 (0.61, 1.07)
Race						
Asian	236	80 (119)	8.54 (7.03, 12.32)	85 (117)	5.75 (4.24, 7.03)	0.65 (0.48, 0.89)
White	655	233 (328)	7.43 (6.97, 9.17)	237 (327)	6.21 (5.55, 6.93)	0.70 (0.59, 0.84)
Other	64	15 (26)	7.00 (4.27, 19.84)	28 (38)	5.85 (4.24, 7.98)	0.75 (0.40, 1.41)
Primary Tumor Location at Initial Diagnosis						
GEJ Cancer (A)	170	61 (84)	7.10 (6.28, 10.02)	61 (86)	6.97 (5.55, 8.25)	0.84 (0.58, 1.19)
Gastric Cancer	667	225 (333)	8.34 (7.10, 9.76)	249 (334)	5.82 (5.49, 6.87)	0.64 (0.53, 0.76)
Esophageal Adenocarcinoma (B)	118	42 (56)	5.88 (4.47, 9.56)	40 (62)	5.45 (4.21, 6.93)	0.82 (0.53, 1.28)



	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mPFS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Disease Stage at Initial Diagnosis						
Stage I-II	46	12 (19)	9.69 (5.55, 24.64)	20 (27)	7.13 (5.32, 9.72)	0.54 (0.26, 1.12)
Stage III	131	48 (66)	6.97 (5.68, 9.92)	45 (65)	6.93 (5.06, 8.41)	0.83 (0.55, 1.25)
Stage IV	776	267 (387)	7.69 (7.03, 9.40)	285 (389)	5.75 (5.45, 6.54)	0.67 (0.57, 0.80)
Not Reported	2	1 (1)	2.89 (N.A., N.A.)	0 (1)	N.A.	
Disease Status						
Locally Recurrent/Advanced	40	11 (19)	10.02 (5.45, N.A.)	18 (21)	6.93 (3.02, 9.72)	0.41 (0.19, 0.87)
Metastatic	915	317 (454)	7.56 (6.97, 9.00)	332 (461)	5.95 (5.55, 6.83)	0.71 (0.61, 0.83)
Prior Surgery Related to Current Cancer						
Yes	202	65 (97)	9.63 (6.77, 11.30)	71 (105)	6.67 (4.53, 7.03)	0.64 (0.45, 0.89)
No	753	263 (376)	7.52 (6.97, 8.54)	279 (377)	5.98 (5.55, 6.90)	0.70 (0.59, 0.83)
Prior Radiotherapy						
Yes	86	37 (44)	6.28 (4.11, 6.93)	27 (42)	8.25 (6.93, 11.37)	1.61 (0.98, 2.66)
No	869	291 (429)	8.34 (7.26, 9.72)	323 (440)	5.78 (5.52, 6.67)	0.63 (0.54, 0.74)
Lauren Classification						
Intestinal Type	347	115 (171)	8.57 (7.03, 10.94)	124 (176)	6.80 (5.65, 8.25)	0.74 (0.57, 0.95)
Diffuse Type	278	96 (137)	7.62 (6.67, 9.69)	103 (141)	6.34 (5.06, 7.59)	0.70 (0.53, 0.93)
Mixed	67	22 (37)	9.63 (5.62, 19.48)	24 (30)	6.93 (5.26, 10.41)	0.65 (0.36, 1.16)
Unknown	263	95 (128)	6.97 (5.82, 8.34)	99 (135)	4.76 (4.17, 6.14)	0.61 (0.46, 0.82)
WHO Histologic Classification Presence of Signet Ring Cell						
Yes	141	50 (72)	7.49 (5.75, 10.94)	51 (69)	6.14 (4.86, 7.03)	0.64 (0.43, 0.95)
No	814	278 (401)	8.31 (7.03, 9.46)	299 (413)	6.05 (5.55, 6.93)	0.70 (0.59, 0.82)
TNM Classification Metastasis						
M0	37	11 (18)	10.02 (4.70, N.A.)	15 (19)	6.98 (2.86, 9.76)	0.45 (0.20, 0.98)
M1	869	303 (428)	7.33 (6.93, 8.51)	318 (441)	6.05 (5.55, 6.87)	0.74 (0.63, 0.86)
Unknown/Mx	12	6 (8)	8.57 (4.21, 19.84)	2 (4)	7.11 (4.67, 9.56)	
Not Reported	37	8 (19)	13.11 (7.52, 22.31)	15 (18)	5.03 (1.74, 7.20)	0.19 (0.07, 0.48)
At Least One Target Lesion per BICR						
Yes	770	266 (379)	7.10 (6.83, 8.44)	296 (391)	5.59 (5.03, 6.28)	0.66 (0.56, 0.78)
No	156	53 (80)	9.69 (7.69, 11.37)	51 (76)	7.33 (5.78, 10.94)	0.82 (0.56, 1.20)
Not Reported	29	9 (14)	13.16 (4.70, 25.66)	3 (15)	24.87 (6.28, 24.87)	1.74 (0.46, 6.63)



	N	Nivo + Chemo N of Events (N of Subjects)	Nivo + Chemo mPFS (95% CI)	Chemo N of Events (N of Subjects)	Chemo mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo + Chemo vs. Chemo
Number of Organs with Baseline Lesion Outside Primary Location (Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophagus) per BICR						
<= 1	196	70 (99)	9.17 (7.10, 11.20)	55 (97)	8.57 (6.93, 11.10)	0.94 (0.66, 1.35)
>= 2	759	258 (374)	7.33 (6.93, 8.54)	295 (385)	5.55 (4.93, 6.14)	0.64 (0.54, 0.76)
Time from Initial Disease Diagnosis to Randomization						
< 6 Months	805	273 (399)	8.31 (7.03, 9.49)	299 (406)	5.78 (5.49, 6.54)	0.67 (0.57, 0.79)
6 Months -< 1 Year	30	6 (9)	6.97 (1.77, 13.93)	18 (21)	5.65 (4.24, 16.76)	
>= 1 Year	120	49 (65)	7.10 (5.98, 9.72)	33 (55)	7.26 (6.93, 8.38)	0.86 (0.55, 1.34)
Peritoneal Metastases						
Yes	197	74 (101)	6.08 (5.39, 8.34)	77 (96)	5.32 (4.17, 6.83)	0.67 (0.48, 0.92)
No	729	245 (358)	8.31 (7.10, 9.59)	270 (371)	6.24 (5.59, 6.93)	0.68 (0.57, 0.81)
Not Reported	29	9 (14)	13.16 (4.70, 25.66)	3 (15)	24.87 (6.28, 24.87)	1.74 (0.46, 6.63)
Liver Metastases						
Yes	408	131 (191)	6.97 (6.28, 8.31)	172 (217)	5.26 (4.21, 5.75)	0.61 (0.48, 0.76)
No	518	188 (268)	8.41 (7.43, 9.79)	175 (250)	6.93 (5.82, 7.59)	0.76 (0.62, 0.93)
Not Reported	29	9 (14)	13.16 (4.70, 25.66)	3 (15)	24.87 (6.28, 24.87)	1.74 (0.46, 6.63)
HER-2 Status at Study Entry						
Positive	7	1 (3)	N.A. (2.83, N.A.)	1 (4)	6.93 (N.A., N.A.)	
Negative	543	184 (272)	8.28 (6.80, 9.56)	186 (271)	6.93 (5.68, 7.33)	0.78 (0.64, 0.96)
Unknown	5	2 (2)	1.69 (0.49, 2.89)	2 (3)	9.71 (2.66, 16.76)	
Not Reported	400	141 (196)	7.69 (6.97, 9.79)	161 (204)	5.55 (4.50, 6.24)	0.57 (0.45, 0.72)
Baseline Albumin						
< LLN	222	82 (106)	5.88 (4.47, 7.69)	88 (116)	5.06 (3.78, 6.34)	0.74 (0.54, 1.00)
>= LLN	698	234 (351)	8.44 (7.23, 9.79)	249 (347)	6.67 (5.75, 6.97)	0.68 (0.57, 0.81)
Not Reported	35	12 (16)	7.62 (5.55, 13.83)	13 (19)	6.28 (3.38, 11.37)	0.66 (0.30, 1.47)
Microsatellite Instability						
MSI-H	34	9 (18)	12.48 (2.89, N.A.)	12 (16)	4.27 (1.97, 7.13)	0.32 (0.12, 0.85)
MSS	846	294 (423)	8.31 (7.06, 9.46)	303 (423)	6.21 (5.59, 6.93)	0.70 (0.59, 0.82)
Invalid	14	5 (6)	4.24 (0.30, 9.99)	6 (8)	5.55 (1.41, 13.83)	
Not Reported	61	20 (26)	6.54 (4.24, 8.28)	29 (35)	5.78 (3.55, 8.97)	0.87 (0.49, 1.54)
H.Pylori						
Yes	126	46 (65)	7.00 (5.59, 13.83)	45 (61)	5.91 (4.24, 8.54)	0.75 (0.50, 1.14)
No	608	194 (290)	8.31 (6.97, 9.40)	230 (318)	6.34 (5.55, 6.93)	0.71 (0.58, 0.86)
Unknown	220	88 (117)	7.69 (6.51, 10.84)	75 (103)	5.55 (4.34, 6.93)	0.59 (0.43, 0.82)
Not Reported	1	0 (1)	N.A.	0 (0)	N.A.	
Tumor Cell PD-L1 Status						
< 1%	724	258 (363)	7.52 (6.97, 8.57)	261 (361)	6.67 (5.78, 6.97)	0.76 (0.64, 0.91)
>= 1%	230	70 (110)	9.89 (6.97, 13.83)	88 (120)	4.76 (4.04, 5.68)	0.51 (0.37, 0.71)
Indeterminate/Unevaluable/Not Reported	1	0 (0)	N.A.	1 (1)	7.13 (N.A., N.A.)	



Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 34.
Definicje punktów końcowych w badaniu CheckMate 649

Punkt końcowy		Definicja
OS		Czas od randomizacji do zgonu.
PFS		Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby w ocenie niezależnej komisji w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1.
Odpowiedź na leczenie	**ORR**	Liczba pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie jako najlepszą odpowiedzią wg kryteriów RECIST ver. 1.1. w ocenie niezależnej komisji, dzielona przez liczbę wszystkich pacjentów z wyjściową chorobą mierzalną.
	CR	Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie jako najlepszą odpowiedzią wg kryteriów RECIST ver. 1.1. w ocenie niezależnej komisji, dzielona przez liczbę wszystkich pacjentów z wyjściową chorobą mierzalną.
	Trwająca odpowiedź	Liczba pacjentów z trwającą odpowiedzią dzielona przez liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
	Zmniejszenie guza	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem wymiarów guza o zdefiniowany procent (50%, 80%).
	TTR	Czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub całkowitej) w ocenie niezależnej komisji w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1.
	DOR	Czas od randomizacji od uzyskania pierwszej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) na leczenie w ocenie niezależnej komisji w oparciu o kryteria RECIST ver. 1.1. do progresji lub zgonu.
Jakość życia	**FACT-Ga**	Kwestionariusz FACT-Ga składa się z ogólnego kwestionariusza dla oceny jakości życia w chorobach nowotworowych – FACT-G oraz specyficznego dla choroby kwestionariusza GaCS. FACT-G to 27-elementowy kwestionariusz, w ramach którego oceniane są objawy i związane z leczeniem skutki uboczne wpływające na samopoczucie fizyczne (7 elementów), dobrostan społeczny/rodzinny (7 elementów), dobrostanu emocjonalny (6 elementów) i dobrostan czynnościowy (7 elementów). Kwestionariusz GaCS składa się z 19 elementów i ocenia dodatkowe objawy specyficzne dla choroby, w tym związanych z bólem, refluksem, dysfagią, trudnościami w jedzeniu, zmęczeniem, osłabieniem, zakłóceniami i trudnościami w planowaniu. Każdy element kwestionariusza FACT-Ga jest oceniany w pięciostopniowej skali od 0 (wcale) do 4 (bardzo). W celu uzyskania łącznego wyniku FACT-Ga, wyniki dla poszczególnych domen FACT-G są sumowane, a następnie dodawany jest wyn k GaCS. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia. Za istotną klinicznie poprawę przyjmuję się poprawę wyników kwestionariusza o 15,1 punktu.
	TTSD	Czas od randomizacji do istotnego klinicznie pogorszenia wyników kwestionariusza FACT-Ga o 8,2 pkt.
	Q-TWiST	W analizie Q-TWiST przeżycie całkowite pacjentów dzielone jest na 3 stany: 1) czas z toksycznością leczenia stopnia 3-4 od randomizacji do progresji (TOX), 2) czas bez objawów progresji lub toksyczności (TWiST) oraz 3) czas od nawrotu lub progresji do zgonu (REL). Średni Q-TWiST obliczany jest przez przemnożenie czasu spędzonego w każdym stanie przez jego użyteczność (U[TWiST] = 1; U[TOX] = 0,5; U[REL] = 0,5).

Aneks E. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 35.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Autor, rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Publikacja
1.	**Takada 2022**	Interwencja	Brak informacji o tym czy niwolumab stosowany był w I linii w monoterapii czy w skojarzeniu z chemioterapią	Identifying Early Predictive Markers for Immune-Related Adverse Events in Nivolumab-Treated Patients with Renal Cell Carcinoma and Gastric Cancer.	Asian Pac J Cancer Prev. 2022 Feb 1;23(2):695-701.
2.	**Komoda 2022**	Interwencja	Brak szczegółowych informacji nt. linii i rodzaju leczenia	P73-2 A retrospective study of advanced gastric cancer patients treated with nivolumab monotherapy: 4 years of experience	Annals of Oncology. 2022;33:S540-S541
3.	**Sonoda 2022**	Interwencja	Brak szczegółowych informacji nt. linii i rodzaju leczenia	P9-3 Efficacy and safety of nivolumab therapy for esophageal cancers	Annals of Oncology. 2022;33:S515
4.	**Le 2020**	Interwencja	Niwolumab w I linii stosowany u 2 pacjentów (brak wyników w tej podgrupie)	Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer	Clinical Colorectal Cancer. 2020;19:32-38.e3
5.	**Matsunaga 2022**	Interwencja	Niwolumab w monoterapii	CA19-9 in combination with P-CRP as a predictive marker of immune-related adverse events in patients with recurrent or unresectable advanced gastric cancer treated with nivolumab.	BMC Cancer. 2022 Apr 15;22(1):418.
6.	**Komatsu 2022**	Interwencja	Niwolumab w monoterapii w II i III linii leczenia	Treatment Pattern for Advanced Gastric Cancer in Japan and Factors Associated with Sequential Treatment: A Retrospective Administrative Claims Database Study.	Adv Ther. 2022 Jan;39(1):296-313.
7.	**Pauligk 2020**	Interwencja	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i FOLFOX	Modified FOLFOX versus modified FOLFOX plus nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction â€“ Safety Results from AIO-STO-0417: a randomized phase II trial of the German Gastric Group of the AIO	Annals of Oncology. 2020;31:S908â€
8.	**Shu 2022**	Metodyka	Analiza kosztowa	Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Chemotherapy vs. Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer/Esophagel Adenocarcinoma in China	Frontiers in Oncology. 2022;12: 851522
9.	**Boku 2019**	Populacja	Brak informacji o statusie CPS pacjentów	Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4).	Annals of Oncology. 2019 Feb 1;30(2):250-258.

Lp.	Autor, rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Publikacja
10.	**Boku 2020**	Populacja	Brak informacji o statusie CPS pacjentów	Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study	Annals of Oncology. 2020;31(S4):S1192
11.	**Kang 2017**	Populacja	Brak informacji o statusie CPS pacjentów	Interim safety and clinical activity of nivolumab (Nivo) in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients (pts) with previously untreated unresectable advanced or recurrent gastric/ gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: part 1 study of ATTRACTION-04 (ONO-4538-37)	Annals of oncology. 2017;28(S5):v228-v229
12.	**Kang 2022**	Populacja	Brak informacji o statusie CPS pacjentów	Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):234-247.
13.	**Ogata 2019**	Populacja	Brak informacji o uprzednim leczeniu populacji	The combination of the changes and the value of neutrophil-tolymphocyte ratio is useful for prediction of response for advanced gastric cancer treated with nivolumab: A multicenter retrospective study	Journal of Clinical Oncology. 2019;37(S4):150
14.	**Li 2020**	Populacja	Jeden pacjent z CPS ≥5	Effect of Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy on Advanced Gastric Cancer Patients with Elevated Serum AFP or Hepatoid Adenocarcinoma.	Cancer Manag Res. 2020 Nov 2;12:11113-11119..
15.	**Gao 2022**	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii i rodzaju leczenia	Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker in Unresectable or Metastatic Esophageal Cancer Patients With Anti-PD-1 Therapy	Frontiers in Oncology. 2022;12: 834564
16.	**Gou 2021**	Populacja	Mieszana populacja pod względem linii i rodzaju leczenia	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts PD-1 Inhibitor Survival in Patients with Metastatic Gastric Cancer	Journal of Immunology Research. 2021;2021: 2549295
17.	**Allaire 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Use of PD-1 and PD-L1 inhibitors after first-line therapy in esophageal cancer patients in the US.	Curr Med Res Opin. 2021 Aug;37(8):1403-1407.
18.	**Booka 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Impact of Immune-related Adverse Events on Nivolumab Efficacy in Patients With Upper Gastrointestinal Cancer.	In Vivo. 2021 Jul-Aug;35(4):2321-2326.
19.	**Chen 2019**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Efficacy and safety of immune checkpoint inh bitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis	OncoImmunology. 2019;8(5): e1581547
20.	**Chen 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	The Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Gastric Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis and Literature Review	Cancer Control. 2021;28:1073274821997430
21.	**Kono 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Association Between Immune-Related Adverse Events and the Prognosis of Patients with Advanced Gastric Cancer Treated with Nivolumab.	Target Oncol. 2021 Mar;16(2):237-248.
22.	**Pan 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials.	Ann Transl Med. 2021 Feb;9(4):290.

Lp.	Autor, rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Publikacja
23.	**Sato 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	The new prognostic score for unresectable or recurrent gastric cancer treated with nivolumab: A multi-institutional cohort study.	Ann Gastroenterol Surg. 2021 Jul 13;5(6):794-803.
24.	**Soni 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Nivolumab in gastric/gastroesophageal junction cancer: real-world data from UK Early Access to Medicines Scheme.	Future Oncol. 2021 Aug;17(24):3163-3174
25.	**Tokuyama 2021**	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni	Pretreatment Glasgow prognostic score as a predictor of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced gastric cancer.	PLoS One. 2021 Feb 26;16(2):e0247645. 1.
26.	**Zhao 2022**	Populacja	Pacjenci z CPS 1-4	Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma.	J Clin Oncol. 2022 Feb 1;40(4):392-402.
27.	**Yang 2020**	Populacja	Przegląd systematyczny nie uwzględniający badania CheckMate 649	Efficacy and safety of anti-PD-1/anti-PD-L1 ant body therapy in treatment of advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer: A meta-analysis	World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2020;12:1346-1363
28.	**Hindson 2022**	Populacja	Rak płaskonabłonkowy	Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab for advanced oesophageal squamous cell carcinoma.	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr;19(4):216.
29.	**EUCTR2016-001514-20-PL 2017**	Punkty końcowe	Brak wyn ków	A Study to Evaluate Efficacy in Subjects with Esophageal Cancer Treated with Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001514-20-PL
30.	**EUCTR2017-002080-18-DE 2018**	Punkty końcowe	Brak wyn ków	Comparison of a standard chemotherapy with additional medications for patients with inoperable gastric cancer	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002080-18-DE
31.	**EUCTR2017-004896-30-IE 2018**	Punkty końcowe	Brak wyn ków	A study comparing immunotherapy combinations with chemotherapy and chemotherapy alone in participants with advanced LAG-3 positive gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancers	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004896-30-IE
32.	**Chen L 2017**	Punkty końcowe	Brak wyników (dotyczy metodyki badania ATTRACTION-4)	ATTRACTION-04 (ONO-4538-37): a randomized, multicenter, phase 2/ 3 study of nivolumab (Nivo) plus chemotherapy in patients (Pts) with previously untreated advanced or recurrent gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer	Annals of Oncology. 2017;28(S5):v266
33.	**Janjigian 2017**	Punkty końcowe	Brak wyników (dotyczy metodyki badania CheckMate 649)	Checkmate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) versus oxaliplatin plus fluoropyrimidine in patients (Pts) with previously untreated advanced or metastatic gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer	Journal of clinical oncology. 2017;35(4_suppl):TPS213

Lp.	Autor, rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Publikacja
34.	**Moehler 2017**	Punkty końcowe	Brak wyników (dotyczy metodyki badania CheckMate 649)	CheckMate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) or nivo + chemotherapy (CTX) vs CTX alone in pts with previously untreated advanced (adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer	Journal of clinical oncology. 2017(4_suppl);35:TPS192
35.	**Moehler 2018**	Punkty końcowe	Brak wyników (dotyczy metodyki badania CheckMate 649)	CheckMate 649: a randomized, multicenter open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer	Journal of clinical oncology. 2018(4_suppl);36:TPS192
36.	**Yang 2022**	Punkty końcowe	Wyn ki dotyczące farmakokinetyki	Population pharmacokinetic (PPK) and exposure-response evaluation of nivolumab with chemotherapy as first line treatment in patients with gastric/ gastroesophageal junction/esophageal adenocarcinoma (CheckMate-649: CM649)	Clinical pharmacology and therapeutics. 2022;111:S58
37.	**Fong 2021**	Typ publikacji	Komentarz	Chemotherapy with nivolumab in advanced gastro-oesophageal adenocarcinoma.	Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):2-3.
38.	**Hindson 2021**	Typ publikacji	Notka prasowa	Nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric cancer and oesophageal adenocarcinoma.	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;18(8):523.
39.	**Fontana 2022**	Typ publikacji	Praca poglądowa	Combination immune checkpoint blockade in advanced untreated gastroesophageal adenocarcinoma: Seeking biomarkers for durable benefit.	Cancer Cell. 2022 Jun 13;40(6):606-608.
40.	**Ozdemir 2019**	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego	Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immune checkpoint inhibitors for firstâ€ or secondâ€ line treatment of advanced gastric and gastroâ€ esophageal junction cancer	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 2019(7): CD013369
41.	**Grevinga 2022**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	POSB276 Network Meta-Analyses of Nivolumab Plus Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy Versus Recommended Treatment Regimens in 1L Gastroesophageal Adenocarcinoma	Value in Health. 2022;25:S180-S181
42.	**Akyala 2018**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Immune checkpoint inhibition in gastric cancer: A systematic review	Journal of Cellular Immunotherapy. 2018;4:49-55
43.	**Catenacci 2021**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Toward a Treatment Sequencing Strategy: A Systematic Review of Treatment Regimens in Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma	Oncologist. 2021;26:e1704-e1729
44.	**Formica 2021**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	A systematic review and meta-analysis of PD-1/PD-L1 inhibitors in specific patient subgroups with advanced gastro-oesophageal junction and gastric adenocarcinoma	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;157: 103173
45.	**Gu 2021**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitor in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis	Frontiers in Oncology. 2021;11: 777686

Lp.	Autor, rok	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Tytuł	Publikacja
46.	**Li 2022**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Int Immunopharmacol. 2022 Apr 30;109:108790.
47.	**Lu 2021**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	The efficacy and safety of antibodies targeting PD-1 for treatment in advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis	Translational Oncology. 2021;14(6):101083
48.	**Xiang 2022**	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań z wyn kami dla ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji	Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis	Frontiers in Pharmacology. 2022;13: 83655.

Aneks F. Formularze użyte w analizie klinicznej

F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 36.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ “Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	**Komentarz**	**Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)**
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T /PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z…	
5.2. …wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal,	T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

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

F.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 37.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** □ Populacja □ Interwencja □ Komparator □ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** □ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	□ Tak □ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: □ pytanie / pytania badawcze □ strategię wyszukiwania □ kryteria włączenia/wykluczenia □ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: □ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) *oraz* □ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności □ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT □ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI □ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	□ Tak □ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) □ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania □ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań □ Przeszukano rejestry badań klinicznych □ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny □ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) □ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu □ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalif kował jeden z analityków	□ Tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań □ 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	□ Tak □ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** □ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalif kujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** □ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? **„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):** □ opisano populację □ opisano interwencję □ opisano komparatory □ opisano punkty końcowe □ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie **„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):** □ szczegółowo opisano populację □ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) □ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) □ opisano warunki/lokalizację danego badania □ określono ramy czasowe okresu obserwacji (*follow-up*)	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? **RCT** **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:** □ braku ukrycia kodu alokacji *oraz* □ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:** □ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa □ selektywnego raportowania wyn ków spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie NRSI
NRSI **Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie**: □ czynników zakłócających *oraz* □ selektywnego doboru badań **Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie** □ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki *oraz* □ selektywnego raportowania wyn ków spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie □ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak"*.	□ Tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? **RCT** **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje □ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI **„Tak" jeśli:** □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyn ki 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 uzasadnianie kumulacji wyn ków na podstawie danych surowych □ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
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? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ 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	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyn ków □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ 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? **„Tak" jeśli:** □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publ kacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów □ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla un knięcia potencjalnego konfliktu interesów	□ Tak □ Nie

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

F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 38.
Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 **Formularz 2a: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS**				
Nazwa badania:				
Lek badany:	**Wskazanie:**			
Pierwszy autor:	**Rok:**	**Czasopismo:**		
Imię oceniającego:				
JEŻELI mediana OS dla standardowego leczenia jest ≤12 mies.				**Zaznacz X, jeśli dotyczy**
GRADE 4				
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥3 mies.				
Wzrost w 2-letnim przeżyciu ≥10%				
GRADE 3				
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥2, <3 mies.				
GRADE 2				
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥1,5, <2 mies.				
HR > 0,65-0,70 ORAZ zysk ≥1,5 mies.				
GRADE 1				
HR > 0,70 LUB zysk <1,5 mies.				
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)				
4	**3**	**2**	**1**	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4				
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?				
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*				
Dodatkowe punkty: 1. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie. 2. Należy przyznać jeszcze jeden dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia oraz korzystny wpływ na OS w ciągu 5 lat.				
Finalna ocena korzyści klinicznej				
5	**4**	**3**	**2**	**1**

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

F.4. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Akronim badania			
Opis + cel badania			
KRYTERIA WŁĄCZENIA			
1)			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1)			
POPULACJA		**Interwencja**	**Komparator**
Liczebność			
Wiek	**Mediana [IQR] w latach**		
	<65 lat, n (%)		
	≥65 lat, n (%)		
Płeć męska, n (%)			
Rasa, n (%)	**Azjaci**		
	Biała		
	Indianie		
	Czarna lub Afroamerykanie		
	Inna		
Region geograficzny, n (%)	**Azja**		
	USA i Kanada		
	Reszta świata		
Stan sprawności ECOG, n (%)	**0**		
	1		
	2		
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	**Żołądek**		
	Połączenie przełykowo-żołądkowe		
	Gruczolakorak przełyku		
Ekspresja PD-L1, n (%)	**<1%**		
	≥1%		
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)			
Stadium choroby, n (%)	**Przerzutowe**		
	Miejscowo zaawansowane		
	Miejscowo nawracające		
Liczba narządów z przerzutami, n (%)	**1**		
	≥2		
Lokalizacja przerzutów, n (%)	**Wątroba**		
	Otrzewna		
	Ośrodkowy układ nerwowy		
Rak sygnetowatokomórkowy, n (%)			
Klasyfikacja guza wg Laurena, n (%)	**Typ jelitowy**		
	Typ rozlany		
	Typ mieszany		
	Nieznany		

Akronim badania	
Status niestabilności mikrosatelitarnej, n (%)	**Stabilny (MSS)**
	Wysoka niestabilność (MSI-H)
	Nieznany
Schemat chemioterapii, n (%)	**FOLFOX**
	CAPOX
Albumina, n (%)	**<DGN**
	≥DGN
	Nieznana
Wcześniejsze leczenie, n (%)	**Adjuwantowe**
	Neoadjuwantowe
	Choroby przerzutowej
SCHEMAT BADANIA	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Kointerwencje	
Okres leczenia	
Okres obserwacji	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Kierunek badania	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu randomizacji	
Zaślepienie	
Analiza wyników	
Utrata z badania, n (%)	
Ocena ryzyka błędu systematycznego	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU	
I-rzędowy punkt końcowy: **II-rzędowe punkty końcowe:** **Eksploracyjne punkty końcowe**:	
KOMENTARZ	

Tabela 39.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 40.
Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem

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

Tabela 41.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p	Ref.
		N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	MD [95% CI]		