

Produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup>  
(niwolumab) w terapii raka przełyku  
lub połączenia żołądkowo-  
przełykowego  
– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, luty 2023



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol-Myers Squibb	
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022 r.	
DATA AKTUALIZACJI ANALIZY	Luty 2023r.	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

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

## EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę **Bristol-Myers Squibb**  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	2
SPIS TREŚCI .....	3
Indeks skrótów .....	8
Streszczenie .....	10
1. Metodyka .....	22
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	22
1.2. Pytanie kliniczne .....	23
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	24
1.4. Metody identyfikacji badań .....	26
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	26
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	27
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	28
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	29
1.6. Ocena jakości danych .....	29
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	29
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	31
1.7. Analiza ilościowa .....	31
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	31
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	31
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	32
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i> ) .....	32
2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	33
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	34
3.1. Uzupełniająca terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego .....	34
3.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) .....	35
4. Analiza efektywności klinicznej niwolumabu vs placebo w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-Przełykowego .....	36
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	36
4.2. Ocena heterogeniczności badań .....	38
4.3. Skuteczność kliniczna .....	38
4.3.1. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) .....	39
4.3.2. Przeżycie bez przerzutów odległych .....	42
4.3.3. Nawrót choroby .....	43
4.3.4. Ekspozycja na badane leczenie .....	44
4.3.5. Zastosowanie kolejnej terapii .....	45
4.3.6. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i> ) .....	46
4.3.6.1. Jakość życia wg EQ-5D-3L .....	46

4.3.6.1.1.	Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS) .....	47
4.3.6.1.2.	Jakość życia wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia) .....	48
4.3.6.2.	Jakość życia wg FACT-E.....	49
4.3.6.3.	Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E i EQ-5D-3L .....	51
4.4.	Bezpieczeństwo.....	52
4.4.1.	Przerwanie leczenia .....	53
4.4.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	54
4.4.3.	Zdarzenia niepożądane .....	55
4.4.4.	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	57
4.4.5.	Immunologiczne zdarzenia niepożądane .....	59
5.	Analiza efektywności klinicznej niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia w 1. linii leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC) .....	61
5.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	61
5.2.	Ocena heterogeniczności badań.....	63
5.3.	Skuteczność kliniczna .....	63
5.3.1.	Przeżycie całkowite (OS) .....	64
5.3.2.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) .....	65
5.3.3.	Odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) .....	66
5.3.4.	Trwająca odpowiedź na leczenie .....	67
5.3.5.	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	67
5.3.6.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	68
5.3.7.	Ekspozycja na badane leczenie .....	68
5.3.8.	Zastosowanie kolejnej terapii .....	69
5.3.9.	Jakość życia związana z chorobą.....	71
5.3.9.1.	Skala EQ-5D-3L - wizualna skala analogowa (VAS) .....	72
5.3.9.2.	Skala EQ-5D-3L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia .....	73
5.3.9.3.	Kwestionariusz FACT-E.....	74
5.3.9.3.1.	Kwestionariusz FACT-E oraz FACT-E ESC .....	74
5.3.9.3.2.	Kwestionariusz FACT-G7 .....	76
5.3.9.3.3.	Kwestionariusz FACT-E (podskale PWD, EWB, FWB, SWB) .....	76
5.3.9.3.4.	Kwestionariusz FACT-E GP 5 .....	77
5.3.9.3.5.	Czas do pogorszenia jakości życia w skali FACT-E ECS.....	78
5.4.	Bezpieczeństwo.....	79
5.4.1.	Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ....	80
5.4.2.	Przerwanie leczenia .....	80
5.4.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu .....	81
5.4.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	82
5.4.5.	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	82

5.4.6.	Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii .....	86
6.	Analiza efektywności klinicznej niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem vs chemioterapia w 1. linii leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC) .....	88
6.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	88
6.2.	Ocena heterogeniczności badań .....	88
6.3.	Skuteczność kliniczna .....	88
6.3.1.	Przeżycie całkowite (OS) .....	89
6.3.2.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) .....	90
6.3.3.	Odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) .....	91
6.3.4.	Trwająca odpowiedź na leczenie .....	92
6.3.5.	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) .....	93
6.3.6.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) .....	93
6.3.7.	Ekspozycja na badane leczenie .....	94
6.3.8.	Zastosowanie kolejnej terapii .....	94
6.3.9.	Jakość życia związana z chorobą .....	97
6.3.9.1.	Skala EQ-5D-3L – wizualna skala analogowa (VAS).....	97
6.3.9.2.	Skala EQ-5D-3L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia .....	97
6.3.9.3.	Kwestionariusz FACT-E.....	98
6.3.9.3.1.	Kwestionariusz FACT-E oraz FACT-E ESC .....	99
6.3.9.3.2.	Kwestionariusz FACT-G7 .....	100
6.3.9.3.3.	Kwestionariusz FACT-E (podskale PWD, EWB, FWB, SWB) .....	100
6.3.9.3.4.	Kwestionariusz FACT-E GP 5 .....	101
6.3.9.3.5.	Czas do pogorszenia jakości życia w skali FACT-E ECS.....	102
6.4.	Bezpieczeństwo .....	103
6.4.1.	Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ..	104
6.4.2.	Przerwanie leczenia .....	104
6.4.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu .....	105
6.4.4.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	105
6.4.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	106
6.4.6.	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	107
6.4.7.	Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii .....	110
7.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....	113
7.1.	Cel .....	113
7.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa .....	113
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opdivo® .....	114
7.3.1.	Monoterapia niwolumabem.....	114
7.3.2.	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią .....	117
7.3.3.	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem .....	119

7.3.4.	Charakterystyka działań niepożądanych ogółem .....	121
7.3.4.1.	Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego .....	121
7.3.4.1.1.	Monoterapia .....	121
7.3.4.1.2.	Leczenie skojarzone .....	121
7.3.4.2.	Reakcje związane z wlewem .....	123
7.3.4.3.	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych .....	124
7.3.4.4.	Środki ostrożności specyficzne dla leczenia uzupełniającego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego .....	124
7.3.4.5.	Środki ostrożności specyficzne dla pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku .....	124
7.3.4.6.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....	125
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA .....	125
8.	OGRANICZENIA .....	131
9.	Dyskusja .....	132
9.1.	Wyszukiwanie .....	132
9.2.	Wybór komparatora .....	133
9.2.1.	Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) .....	134
9.2.2.	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) .....	134
9.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	134
9.3.1.	Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) .....	134
9.3.2.	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) .....	136
9.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	137
9.4.1.	Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) .....	137
9.4.2.	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) .....	138
9.5.	Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami .....	139
9.5.1.	Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) .....	139
9.5.2.	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) .....	142
10.	WNIOSKI .....	144
10.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	144
10.2.	Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa .....	145
11.	Załączniki .....	146
11.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – terapia adjuwantowa .....	146
11.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – 1 linia leczenia ESCC .....	148

11.3. Diagram wyszukiwania publikacji – terapia adjuwantowa .....	154
11.4. Diagram wyszukiwania publikacji – pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC .....	155
11.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	156
11.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy .....	170
11.6.1. Ocena wg Cochrane Collaboration .....	170
11.6.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 .....	173
11.7. Dodatkowe dane dla subpopulacji badania <i>CheckMate 577</i> .....	178
11.8. Dodatkowe dane dla subpopulacji badania <i>CheckMate 648</i> .....	179
11.8.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	179
11.9. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla NIVO+CHT i NIVO+CHT vs CHT z badania <i>CheckMate 648</i> (analiza w podgrupach) .....	180
11.9.1. Skuteczność kliniczna .....	181
11.9.1.1.1. Przeżycie całkowite (OS) .....	181
11.9.1.1.2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) .....	184
11.9.1.1.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) .....	184
11.9.2. Bezpieczeństwo .....	185
12. Piśmiennictwo .....	188
12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja .....	188
12.2. Analiza główna - badania włączone .....	189
12.3. Przeglądy systematyczne .....	189
12.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....	190
12.5. Badania wyłączone z analizy – terapia adjuwantowa .....	190
12.6. Badania wyłączone z analizy – pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC .....	192
13. Spis tabel .....	195
14. Spis wykresów .....	199

## INDEKS SKRÓTÓW

AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i> )
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CIS	cisplatyna
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
DFS	Przeżycie bez objawów choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 3 Levels (3L)</i> )
ESC	Podskala kwestionariusza FACT, specyficzną dla raka przełyku ESC (ang. <i>esophageal cancer subscale</i> )
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i> )
FACT-E	Kwestionariusz jakości życia FACT-E (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy- Esophageal</i> ), specyficznego dla choroby, w tym przypadku dla raka przełyku
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FLU	fluorouracyl
GEJ	Połączenie żołądkowe-przełykowe (ang. <i>Gastroesophageal Junction</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
m <sup>2</sup>	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i> )
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
MPM	Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i> )
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie oszacowano (not applicable)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )



NIVO	niwolumab
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p	Prawdopodobieństwo
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	placebo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i> )
SAE/SAE	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse evant</i> )
tyg.	Tygodnie
UI	Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>Health State Utility Index Value</i> )
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale</i> )
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) w następujących wskazaniach terapeutycznych:

➤ **Wskazanie 1:**

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;

➤ **Wskazanie 2:**

- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$ , z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15- C16)” [17].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15- C16)” [16].

Wnioskowana populacja docelowa jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*), dotyczącą w szczególności ograniczonego dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej terapii uzupełniającej u dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wydłużającej oraz poprawiającej jakość życia pacjentów.

Komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w zależności od wskazania jest:

- **Wskazanie 1:** Uzupełniająca terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ): **placebo (PL)**;
- **Wskazanie 2:** 1 linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : **chemioterapia oparta na fluoropirymidynie oraz pochodnych platyny, tj. fluorouracyl+cisplatyna (FLU+CIS)**

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danych wskazaniach [12, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych). Szczegółowe dane dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla niwolumabu [3].

### Metodyka

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

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

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

## Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

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

### Wyniki wyszukiwania – przeglądy systematyczne

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne oceniających efektywność kliniczną niwolumabu w analizowanych wskazaniach terapeutycznych:

- **Wskazanie 1:** Uzupełniająca terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ): *Liu 2021* [28], *Whooley 2021* [29];
- **Wskazanie 2:** 1 linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ : *Li 2022* [30], *Leone 2022* [31].

### Wyniki wyszukiwania – badania kliniczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 opublikowane badania kliniczne z randomizacją:

- Wskazanie 1: Uzupełniająca terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) badanie – *CheckMate 577* [18, 19, 20, 21, 22, 23];
- Wskazanie 2: 1 linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  – badanie *CheckMate 648* [24, 25, 26, 27].

Pod względem metodologicznym badania *CheckMate 577* oraz *CheckMate 648* reprezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu m.in. na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Opdivo® w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) oraz w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ESCC z u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ .

## Wyniki analizy głównej

### WSKAZANIE 1: Uzupełniająca (adjuwantowa) terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

#### Niwolumab vs placebo

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu NIVO w porównaniu z placebo (PL) na podstawie badania *CheckMate 577* podczas mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca wskazuje na:

#### ➤ Przeżycie bez objawów choroby (DFS)

##### Populacja ogółem

- **Wydłużenie mediany przeżycia bez objawów choroby (DFS)** o 11,4 miesiąca. Mediana przeżycia bez objawów choroby wyniosła 22,4 mies. w grupie NIVO oraz 11,0 mies. w grupie stosującej placebo (PL) oraz **istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 31%**, względem pacjentów stosujących placebo; HR=0,69 (96,4% CI:0,56; 0,86),  $p<0,001$  (data odcięcia danych: 12 maj 2020 r.);
- Dodatkowo, podczas dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.), analogicznie jak dla krótszego okresu obserwacji obserwowano **ponad 2-krotnie dłuższą medianę przeżycia bez objawów choroby** w grupie leczonej NIVO względem pacjentów stosujących placebo (22,4 mies. vs 10,4 mies.) oraz **istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu o 33%**, względem osób leczonych placebo: HR= 0,67 (96,4% CI:0,55; 0,81), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu jest o 33% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

*Subpopulacja pacjentów w zależności od histologii (gruczolakorak vs płaskonabłonkowy)*

- Zastosowanie leczenia NIVO zarówno wśród pacjentów z gruczolakorakiem, jak również rakiem płaskonabłonkowym **wydłuża** względem placebo medianę przeżycia bez objawów choroby (DFS) o odpowiednio:
  - Gruczolakorak (AC): **8,3 miesiąca** (19,4 mies. w grupie NIVO vs 11,1 mies. w grupie PL);
  - Rak płaskonabłonkowy (SCC): **18, 7 miesiąca** (29,7 mies. w grupie NIVO vs 11,0 mies. w grupie PL).
  - **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów z gruczolakorakiem o 25%**, względem pacjentów stosujących placebo (HR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,96));
  - **Istotną statystycznie redukują ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym o 39%**, względem pacjentów stosujących placebo (HR=0,61 (95% CI:0,42; 0,88)).

W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż niwolumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego zarówno wśród pacjentów z gruczolakorakiem oraz rakiem płaskonabłonkowym. Należy podkreślić, iż korzyść z terapii NIVO w zakresie wydłużenia mediany przeżycia bez objawów choroby jest szczególnie widoczna wśród pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub GEJ.

➤ **Przeżycie bez przerzutów odległych**

- Zastosowanie leczenia NIVO **wydłuża** względem placebo medianę przeżycia bez przerzutów do narządów odległych o **10,7 miesiąca**. Mediana przeżycia bez przerzutów odległych wyniosła 28,3 miesiąca w grupie chorych stosujących NIVO oraz 17,6 miesiąca w grupie chorych stosujących placebo. Leczenie NIVO **istotnie statystycznie redukuje ryzyko** wystąpienia przerzutów do narządów odległych o **26%** względem pacjentów stosujących placebo; HR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,92) [data odcięcia danych: 12 maj 2020 r.];
- Dodatkowo, podczas dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.) mediana przeżycia pacjentów bez przerzutów odległych jest o **12,8 miesiąca dłuższa** wśród pacjentów leczonych NIVO względem osób stosujących placebo. Obliczony przez autorów badania *CheckMate 577* hazard względny wynosi 0,71 (95% CI: 0,58; 0,87), co oznacza, iż wśród osób leczonych NIVO ryzyko wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu jest o **29% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL)**. Wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych niwolumabem, analogicznie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji wynoszącego 24,4 miesiąca [data odcięcia danych: 12 maj 2020 r.].

➤ **Nawrót choroby**

- Szansa wystąpienia nawrotu odległego wśród pacjentów stosujących NIVO **jest niższa i stanowi 63%** analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych NIVO [OR=0,63 (95% CI: 0,46; 0,86); p=0,003];
- Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano **niższe** względem placebo odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy (29% vs 39%), jak również nawrót miejscowo-regionalny (12% vs 17%). Obliczony iloraz szans wynosi OR=0,69 (95% CI:0,46; 1,04), nie wykazuje jednak istotności statystycznej.

➤ **Ekspozycja na badane leczenie**

- Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano **dłuższą** względem PL medianę leczenia (10,1 vs 9,0 miesiąca). W związku z powyższym terapia NIVO jest bezpieczną i skuteczną terapią przekładającą się m.in. na **wydłużenie przeżycia bez objawów choroby, jak również przeżycia bez przerzutów odległych względem placebo**;
- Odsetek pacjentów u których wskaźnik intensywności dawki (RDI) wynosi  $\geq 90\%$  **jest wysoki** i wynosi 86%, co oznacza, iż w przypadku **86% pacjentów leczonych niwolumabem zostaje zapewniona odpowiednia intensywność dawki**, co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii;
- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy NIVO vs PL w szansie opóźnienia stosowania  $\geq 1, 1, 2, 3, 4$  dawek leku, co wskazuje na fakt, że leczenie NIVO jest bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz nie wymaga stosowania opóźnień w dawkowaniu z powodu toksyczności terapii. Brak istotnych statystycznie różnic dla ocenianego punktu końcowego dla NIVO względem braku aktywnego leczenia (placebo) świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa NIVO w analizowanej populacji pacjentów.

**Zastosowanie kolejnej terapii**

- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) odnotowano **istotną statystycznie różnicę** w szansie zastosowania kolejnej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Obliczony iloraz szans wynosi 0,57 (95% CI: 0,42; 0,77); a zatem szansa zastosowania kolejnej terapii w grupie NIVO jest mniejsza i stanowi 43% analogicznej szansy w grupie PL ( $p < 0,001$ ). Biorąc powyższe pod uwagę, leczenie NIVO stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w docelowej populacji pacjentów.
- Należy podkreślić, iż wybór kolejnej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, zależy od wielu czynników, przede wszystkim od stanu zdrowia pacjenta. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia u niemal ¼ pacjentów zastosowano inne leczenie systemowe/chemioterapię może świadczyć o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów.

**Ocena jakości życia**➤ **EQ-5D-3L**

- Terapia niwolumabem **poprawia** jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas całego analizowanego okresu obserwacji;
- Różnica średnich zmian (NIVO vs PL) w liczbie punktów wg EQ-5D-3L (VAS) jak również EQ-5D-3L (UI) nie wykazuje istotności statystycznej oraz klinicznej. Niemniej jednak zastosowanie niwolumabu, wśród pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego **poprawia jakość życia** pacjentów oraz **pozwala na utrzymanie korzystnego trendu** w zakresie uzyskanej poprawy jakości życia podczas 53-tygodniowego okresu terapii.

➤ **FACT-E**

- Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs PL) różnica w średniej zmianie liczby punktów po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej w zakresie podskali FACT, specyficznej dla raka przełyku, tj. ESC (ang. *esophageal cancer subscale*) oraz indeksu wyników badania (FACT-TOI), będącego sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanów (samopoczucia) fizycznego i funkcjonalnego oraz części swoistej dla raka przełyku (ESC) wynoszą kolejno -1,2 (95% CI: -2,2; -0,2);  $p=0,020$  oraz -2,0 (95% CI: -3,8; -0,2);  $p=0,033$ . Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących placebo, nie wykazują jednak istotności klinicznej;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie oraz klinicznie zmian w średniej zmianie liczby punktów wg kwestionariusza FACT-E ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych domen FACT-E (dobrostan: fizyczny, socjalny, emocjonalny, funkcjonalny), jak również skali FACT-G (ang. *general*) i FACT-G7;
- W przypadku obu ocenianych grup pacjentów (NIVO vs PL) obserwowano **korzystny trend**, wskazujący na **poprawę jakości życia wg FACT-E** w przypadku większości analizowanych okresów obserwacji;

➤ **Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E i EQ-5D-3L**

- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) **nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia pogorszenia jakości życia zarówno wg EQ-5D-3L, jak również FACT-E ogółem oraz z uwzględnieniem poszczególnych domen w ocenianych skalach. Przedstawione przez autorów badania w sposób graficzny hazardy względne dla wszystkich ocenianych obszarów jakości życia wg EQ-5D-3L oraz FACT-E nie wykazują istotności statystycznej.

**Ocena bezpieczeństwa**➤ **Przerwanie leczenia**

- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano **zbliżoną częstość** przerwania leczenia ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans **nie wykazują istotności statystycznej**;
- Terapia NIVO związana jest z **istotnie statystycznie niższą** względem PL częstością występowania przerwania leczenia z powodu progresji choroby (OR=0,51; 95%CI: 0,38; 0,70) w porównaniu z chorymi stosującymi PL ( $p < 0,001$ );
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z PL rejestrowano przerwanie leczenia z powodu

zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Należy podkreślić, iż grupę kontrolną dla niwolumabu nie stanowiło leczenie aktywne (placebo).

➤ **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w stopniu 3-4;
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z PL występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (OR=2,94; 95% CI:1,30; 6,65), jak również w stopniu 3-4 (OR=4,94; 95% CI: 1,49; 16,37). Należy podkreślić, iż grupę kontrolną dla niwolumabu stanowiło placebo;
- Dodatkowo, podczas dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.) obliczone ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również występujących w 3-4 stopniu nasilenia **są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych placebo** [OR=3,02 (95% CI: 1,33; 6,82) oraz OR=5,30 (95% CI: 1,61; 17,50); analogicznie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji (tj. 24,4 mies.: data odcięcia danych 15 maj 2020 r.).

➤ **Zdarzenia niepożądane**

- Przeprowadzona analiza nie wykazała **statystycznie istotnych różnic** pomiędzy grupami NIVO vs PL w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4;
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z PL rejestrowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem i prowadzące do przerwania leczenia ogółem. Należy podkreślić, iż powyższe zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3-4 **nie wykazują istotności statystycznej**. Biorąc powyższe po uwagę, należy wnioskować, iż zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia miały przebieg o nasileniu **łagodnym do umiarkowanego** (1-2 stopień);
- Wśród pacjentów leczonych NIVO **istotnie statystycznie częściej** obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również w stopniu 3-4. Należy podkreślić, iż grupę kontrolną dla NIVO stanowi placebo;
- Dodatkowo, podczas dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.) profili bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych NIVO vs PL (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia) jest zbliżony.

➤ **Poszczególne zdarzenia niepożądane**

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w szansie wystąpienia biegunki oraz wzrostu poziomu AST zarówno ogółem, jak również w stopniu 3-4;
- Terapia NIVO związana jest z **istotnie statystycznie wyższą** względem PL częstością występowania następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: zmęczenie, świąd, wysypka oraz ból stawów. Powyższe zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3-4 nie wykazują istotności statystycznej. W związku z powyższym należy wnioskować, iż zdarzenia takie jak zmęczenie, świąd, wysypka oraz ból stawów charakteryzowały się przebiegiem od łagodnego do umiarkowanego;
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z PL obserwowano wystąpienie niedoczynności oraz nadczynności tarczycy, nudności, astenii oraz zmniejszonego apetytu. **Nie odnotowano** wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia.

➤ **Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii**

- Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii, związanych z leczeniem charakteryzowała się **nasileniem łagodnym do umiarkowanego** (stopień 1-2). Częstość występowania niniejszych zdarzeń w stopniu 3-4 była **bardzo niska i wynosiła ≤ 1%**. **Nie odnotowano** żadnego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii, występującego w stopniu 5 (zgon);
- W grupie NIVO **istotnie statystycznie częściej** w porównaniu z PL rejestrowano endokrynologiczne zdarzenia niepożądane ogółem, jak również zdarzenia niepożądane w obrębie skóry. Powyższe zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii, związane z leczeniem w stopniu 3-4 **nie są istotne statystycznie**;
- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w szansie wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych w obrębie wątroby, płuc oraz nerek (ogółem i w 3-4 stopniu nasilenia).

**WSKAZANIE 2: pierwsza linia leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ .****Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl + cisplatynę (NIVO+CHT) vs CHT**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu NIVO+CHT w porównaniu CHT na podstawie badania *CheckMate 648* podczas mediany obserwacji wynoszącej 9,5-12,1 miesiąca wskazuje na:

➤ **Przeżycie całkowite (OS)**

- **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego** w grupie NIVO+CHT o 6,3 miesiąca względem pacjentów leczonych CHT (mediana OS w grupie NIVO+CHT: 15,4 mies. vs 9,1 mies. w grupie CHT);
- Zastosowanie terapii z niwolumabem **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 46%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,54; 99,5% CI: 0,37; 0,80);

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

- **Wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 2,5 miesięcy**. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 6,9 mies. w grupie NIVO+CHT oraz 4,4 mies. w grupie CHT.
- Zastosowanie terapii z niwolumabem **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 35%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,65; 98,5% CI: 0,46; 0,92);

➤ **Odpowiedź na leczenie**

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano **istotnie statystycznie wyższą** względem CHT szansę wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem [OR=4,61 (95%CI: 2,79; 7,62)], całkowitej odpowiedzi na leczenie [OR=3,67 (95% CI: 1,61; 8,38)], jak również częściowej odpowiedzi na leczenie [OR=3,38 (95% CI: 1,95; 5,85)]. Uzyskane wyniki są **korzystne dla pacjentów leczonych NIVO+CHT**;
- Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia progresji choroby (14% vs 15%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,90 (95% CI: 0,48; 1,68) i **nie jest znamieny statystycznie**;
- Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem odnotowano znacznie wyższe względem pacjentów stosujących CHT odsetki pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie podczas analizowanego okresu obserwacji (13% vs 3%). Niemniej jednak obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans **nie wykazuje istotności statystycznej** ( $p=0,157$ ).

➤ **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), zastosowanie kolejnej terapii, czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)**

- Schemat NIVO+CHT **jest skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem CHT w zakresie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (8,4 vs 5,7 miesiąca) oraz **istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania** kolejnej terapii u pacjentów z ESCC [OR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,89)];
- W obu ocenianych grupach pacjentów czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 1,5 miesiąca;

➤ **Ocena jakości życia**

- W ocenianych grupach terapeutycznych **nie odnotowano istotnych klinicznie oraz statystycznie** różnic w zakresie oceny jakości życia pacjentów z ESCC wg EQ-5D-3L, zarówno w oparciu o wskaźnik użyteczności stanu zdrowia [MD= 0,011 (95% CI: -0,036; 0,058)], jak również wizualną skalą analogową [MD=1,950 (95% CI: -1,564; 5,463)];
- Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO+CHT vs CHT) nie odnotowano istotnych klinicznie oraz statystycznie różnic w średniej zmianie liczby punktów wg FACT-E ogółem [MD=2,45 (95% CI:-2,09; 6,99)], FACT-E ESC [MD=1,71 (95% CI: -0,46; 3,87)], FACT-G7 [MD=0,64 (95% CI: -0,23; 1,52)], jak również w podskalach FACT-E oceniających samopoczucie fizyczne [MD=0,97 (95% CI:-0,01; 1,95)], samopoczucie emocjonalne [MD=0,09 (95% CI:-0,66; 0,84)], samopoczucie funkcjonalne [MD=0,41 (95% CI:-0,75; 1,58)], samopoczucie społeczne [MD=0,05 (95% CI:-1,01; 1,12)]. Biorąc pod uwagę fakt, iż ocenianą interwencją stanowi schemat trójlekowy (NIVO+CHT) względem 2-lekowej grupy kontrolnej (CHT), należy wnioskować, iż dodanie niwolumabu do chemioterapii pozwala na utrzymanie **korzystnego trendu** w zakresie uzyskanej poprawy jakości życia;

- W obu porównywanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów odczuwających niepokój w związku z stosowaną terapią był zbliżony (65,3% w grupie NIVO+CHT vs 66,5% w grupie CHT). Obliczony przez autorów badania iloraz szans **nie jest istotny statystycznie** ( $p=0,614$ ).
- Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem obserwowano wydłużenie mediany czasu do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS o niemal 8 miesięcy względem pacjentów leczonych chemioterapią (16,9 mies. w grupie NIVO+CHT vs 9,0 mies. w grupie CHT);
- Zastosowanie leczenia NIVO+IPI pozwala na **24% redukcję ryzyka pogorszenia jakości życia** pacjentów wg skali FACT-E ECS w związku z stosowaną terapią względem grupy CHT [HR=0,762 (95% CI: 0,536; 1,085)]. Uzyskany wynik **nie jest istotny statystycznie**.

#### Ocena bezpieczeństwa

##### ➤ Rezygnacja z badania z powodu TRAEs, przerwanie leczenia (ogółem oraz z powodu różnych przyczyn)

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIVO+CHT vs CHT wykazała, iż pacjenci stosujący niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią **istotnie statystycznie** częściej zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem [OR=2,16 (95% CI: 1,49; 3,12)] jak również zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia [OR=2,14 (95% CI: 1,11; 4,13)];
- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów **nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic w szansie przerwania leczenia ogółem [OR=0,63 (95% CI: 0,37; 1,09), z powodu progresji choroby [OR=0,91 (95% CI: 0,67; 1,25), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [OR=0,81 (95% CI: 0,50; 1,33)], decyzji pacjenta [OR=0,57 (95% CI: 0,32; 1,04)] oraz innych przyczyn [OR=0,92 (95% CI: 0,50; 1,69)];
- Leczenie NIVO+CHT związane było z **istotnie statystycznie wyższą** względem CHT szansą przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem ( $p=0,010$ );

##### ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic między grupami w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu [OR= 0,81 (95% CI: 0,25; 2,70)];

##### ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT **istotnie częściej** obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem i w stopniu 3-4) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3/4 stopnia). Obliczone ilorazy szans są **istotne statystycznie**;

##### ➤ Poszczególne zdarzenia niepożądane

- Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi odnotowano **istotne statystycznie** różnice w szansie wystąpienia zapalenia jamy ustnej (ogółem i w stopniu 3-4), anemii (ogółem), wysypki (ogółem), świądu (ogółem) oraz niedoczynności tarczycy (ogółem). Uzyskane wyniki są korzystane dla pacjentów leczonych CHT;
- Przeprowadzona analiza **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiedzy porównywanymi grupami (NIVO+CHT vs CHT) w zakresie: nudności (ogółem i w stopniu 3-4), zmniejszonego apetytu (ogółem i w stopniu 3-4), anemii (3-4 stopień), zmniejszonej liczby neutrofilii (ogółem i w stopniu 3-4), zmęczenia (ogółem i w stopniu 3-4), biegunki (ogółem i w stopniu 3-4), zaparc (ogółem i w stopniu 3-4), wymiotów (ogółem i w stopniu 3-4), złego samopoczucia (ogółem i w stopniu 3-4), zmniejszonej liczby białych krwinek (ogółem i w stopniu 3-4), czkawki (ogółem, zdarzenie nie wystąpiło w 3/4 stopniu nasilenia), podwyższonego poziomu kreatyniny we krwi (ogółem i w stopniu 3-4), zmniejszonej liczby płytek krwi (ogółem i w stopniu 3-4), zapalenia błony śluzowej (ogółem i w stopniu 3-4), łysienia (ogółem, zdarzenie nie wystąpiło w 3-4 stopniu nasilenia) oraz wysypki (3-4 stopnia);

##### ➤ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano **istotnie statystycznie** wyższą względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) o potencjalnie immunologicznej etiologii: endokrynologiczne zdarzenia niepożądane ogółem [OR=39,81 (95% CI: 5,42 ;292, 33)], wątrobowe TRAEs ogółem [OR =2,80 (95% CI: 1,41; 5,55) oraz płucne TRAEs ogółem [OR= 9,31 (95% CI: 2,14; 40,47)]. Ilorazy szans wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia nie wykazują istotności statystycznej;



- Obliczone ilorazy szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych TRAEs, jak również zdarzeń niepożądanych w obrębie nerek oraz skóry ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia **nie wykazują istotności statystycznej**.

**WSKAZANIE 2: pierwsza linia leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ .**

#### NIWOLUMAB W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (NIVO+IPI) VS CHEMIOTERAPIA (FLUOROURACYL + CISPLATYNA)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu NIVO+CHT w porównaniu CHT na podstawie badania *CheckMate 648* podczas mediany obserwacji wynoszącej 9,5-12,1 miesiąca wskazuje na:

##### ➤ **Przeżycie całkowite (OS)**

- **Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego** w grupie NIVO+IPI o 4,6 miesiąca względem pacjentów leczonych CHT (mediana OS w grupie NIVO+CHT: 13,7 mies. vs 9,1 mies. w grupie CHT);
- Zastosowanie terapii z niwolumabem **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 36%**, względem pacjentów leczonych CHT (HR=0,64; 98,5% CI: 0,46; 0,90);

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

- **Wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 0,4 miesiąca**. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 4,0 mies. w grupie NIVO+IPI oraz 4,4 mies. w grupie CHT;
- Hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 1,02 (98,6% CI: 0,73; 1,43), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest porównywalne od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik **nie jest istotny statystycznie** ( $p=0,90$ ).

##### ➤ **Odpowiedź na leczenie**

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano **istotnie statystycznie wyższą** względem CHT szansę wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem [OR=2,23 (95%CI: 1,43; 3,72)] oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie [OR=4,01 (95% CI: 1,77; 9,11)]. Uzyskane wyniki **są korzystne** dla pacjentów leczonych NIVO+IPI;
- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (18% vs 15%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,25 (95% CI: 0,69; 2,29) i **nie jest znamieny statystycznie**;
- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano **znacznie wyższe** względem pacjentów stosujących CHT odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (30% vs 15%), jak również niższe odsetki pacjentów ze stabilizacją choroby (27% vs 46%). Uzyskane wyniki **są znamienne statystycznie**;
- Zastosowanie leczenia NIVO+IPI związane było z **wyższą** względem pacjentów leczonych CHT szansą wystąpienia trwającej odpowiedzi na leczenie podczas analizowanego okresu obserwacji. Iloraz szans wynosi 10,0 (95% CI: 1,25; 80,22) i jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną NIVO+IPI;

##### ➤ **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), zastosowanie kolejnej terapii, czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)**

- Schemat NIVO+IPI jest **skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem CHT w zakresie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (11,8 vs 5,7 miesiąca) oraz istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania kolejnej terapii u pacjentów z ESCC [OR=0,55 (95% CI: 0,35; 0,87)];
- W obu ocenianych grupach pacjentów czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 1,5 miesiąca;

##### ➤ **Ocena jakości życia**

- W ocenianych grupach terapeutycznych **nie odnotowano istotnych klinicznie oraz statystycznie różnic** w zakresie oceny jakości życia pacjentów z ESCC wg EQ-5D-3L, zarówno w oparciu o wskaźnik użyteczności stanu zdrowia [MD=0,011 (95% CI: -0,038; 0,061)], jak również wizualną skalą analogową [MD=2,696 (95% CI: -0,960; 6,351)];
- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI obserwowano **istotną statystycznie różnicę** w średniej zmianie liczby punktów w podskali FACT-E, oceniającej samopoczucie fizyczne pacjentów [MD=1,89 (95% CI: 0,87; 2,91)]. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI, nie jest on jednak istotny klinicznie;
- Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs CHT) **nie odnotowano istotnych klinicznie oraz statystycznie różnic** w średniej zmianie liczby punktów wg FACT-E ogółem [MD=1,51 (95% CI: -3,18; 18; 6,920),

FACT-E ESC [MD=0,59 (95% CI: -1,65; 2,82)], FACT-G7 [MD=0,80 (95% CI:-0,11; 1,71)], jak również w podskalach FACT-E oceniających samopoczucie emocjonalne [MD=0,48 (95% CI :-0,30; 1,25)], samopoczucie funkcjonalne [MD=0,16 (-1,04; 1,37)], samopoczucie społeczne [MD=-0,84 (95% CI:-1,95; 0,27)];

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI rejestrowano **niższe** względem pacjentów stosujących CHT odsetki pacjentów odczuwających niepokój w związku z leczeniem (40,5% w grupie NIVO+CHT vs 66,5% w grupie CHT). Obliczony przez autorów badania iloraz szans jest **istotny statystycznie** ( $p < 0,001$ ) na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI;
- Zastosowanie NIVO+IPI **wydłuża** względem CHT medianę czasu do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS o 7,6 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią [16,6 mies. w grupie NIVO+IPI vs 9,0 mies. (w grupie CHT);
- Hazard względny pogorszenia jakości życia pacjentów wg FACT-E ECS wynosi 0,909 (95% CI: 0,642; 1,287). Uzyskany wynik **nie jest istotny statystycznie**.

#### Ocena bezpieczeństwa

##### ➤ Rezygnacja z badania z powodu TRAEs, przerwanie leczenia (ogółem oraz z powodu różnych przyczyn)

- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem [OR=0,89 (95% CI: 0,60; 1,34)];
- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI rejestrowano **wyższe** względem pacjentów leczonych CHT odsetki rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących w 3-4 stopniu nasilenia (13% vs 5%). Obliczony iloraz szans wynosi 3,02 (95% CI: 1,61; 5,67) i jest **istotny statystycznie**;
- Analizowane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem częstości przerwania leczenia ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem oraz z powodu innych przyczyn;
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIVO+IPI vs CHT wykazała, iż pacjenci stosujący niwolumab w skojarzeniu z IPI **istotnie statystycznie** częściej rezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [OR= 1,57 (95% CI: 1,02; 2,43)];
- Obliczony iloraz szans przerwania leczenia w wyniku decyzji pacjenta wynosi 0,47 (95% CI: 0,25; 0,88) i jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI;

##### ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu

- **Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** między grupami w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu [OR= 1,27 (95% CI: 0,43; 3,69)];

##### ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI **istotnie rzadziej** obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem). Obliczony iloraz szans wynosi 0,41 (95% CI: 0,26; 0,65) i jest **istotny statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego w 3-4 stopniu nasilenia nie wykazuje znamienności statystycznej ( $p=0,308$ );
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również w 3-4 stopniu nasilenia wynoszą kolejno 2,41 (95% CI: 1,64; 3,55) oraz 2,03 (95% CI: 1,32; 3,11). Uzyskane wyniki są **istotne statystycznie**;

##### ➤ Poszczególne zdarzenia niepożądane

- Iloraz szans wystąpienia złego samopoczucia, czkawki oraz łysienia ogółem są **istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Niniejsze punkty końcowe nie występowały w stopniu 3-4 wskazując na łagodny charakter zdarzeń;
- Ilorazy szans wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, zaparcia, zmniejszona liczba białych krwinek, podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zmniejszona liczba płytek krwi, zapalenie błony śluzowej wykazują **znamienność statystyczną** na korzyść grupy NIVO+IPI. Ilorazy szans dla powyższych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3-4 **nie wykazują istotności statystycznej**;

- W grupie NIVO+IPI obserwowano **istotnie statystycznie niższą** względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia nudności, anemii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii ogółem, jak również w stopniu 3-4. Uzyskane wyniki są **korzystne** dla pacjentów leczonych NIVO+IPI;

➤ **Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii**

- Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI rejestrowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii ogółem oraz w 3/4 stopniu nasilenia: endokrynologiczne zdarzenia niepożądane, wątrobowe oraz płucne zdarzenia niepożądane;
- W grupie NIVO+IPI odnotowano niższą względem pacjentów stosujących CHT częstość występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz wyższą częstość występowania skórnych zdarzeń niepożądanych ogółem. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie. Ilorazy szans wystąpienia nerkowych oraz skórnych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia nie są istotne statystycznie.
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych TRAEs, jak również zdarzeń niepożądanych w obrębie nerek oraz skóry ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia **nie wykazują istotności statystycznej**.

## Podsumowanie

### WSKAZANIE 1: Uzupełniająca (adjuwantowa) terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

#### *Niwolumab vs placebo*

Zastosowanie niwolumabu **jest skuteczniejszą** względem placebo opcją terapeutyczną w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niezależnie od typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy/gruczolowy), co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie** mediany przeżycia bez objawów choroby (DFS) oraz **istotną statystycznie redukcję ryzyka** wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu. Leczenie niwolumabem **wydłuża** względem placebo medianę przeżycia bez przerzutów do narządów odległych oraz **istotnie statystycznie redukuje ryzyko** wystąpienia przerzutów do narządów odległych. Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano **istotnie statystycznie niższą** względem placebo szansę wystąpienia nawrotu odległego. Terapia niwolumabem nie powodowała pogorszenia jakości życia pacjentów w porównaniu z placebo. Leczenie niwolumabem pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu podczas całego okresu leczenia.

Terapia niwolumabem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem **dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi**. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie (17%), biegunka (17%), świąd (10%) oraz wysypka (10%). Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały endokrynologiczne oraz żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (17%). Należy jednak pokreślić, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była **bardzo niska i wynosiła ≤1%**. Wysoki wskaźnik intensywności dawki (RDI) wśród pacjentów leczonych NIVO pozwala na odpowiednią intensywność dawki, co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii. Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w opóźnieniach dawkowaniu interwencji, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa niwolumabu w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

### WSKAZANIE 2: pierwsza linia leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥1%.

#### *Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl + cisplatynę (NIVO+CHT) vs CHT*

Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl oraz cisplatynę **jest skuteczniejszą** względem chemioterapii (fluorouracyl+cisplatyna) opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC). Leczenie NIVO+CHT prowadzi do **wydłużenia względem CHT** mediany przeżycia całkowitego, jak również mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz **istotnej statystycznie redukcji ryzyka** wystąpienia zgonu lub progresji choroby. Ponadto, zastosowanie NIVO+CHT związane jest z **znacznie wyższymi** w porównaniu z CHT odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (53% vs 20%), odpowiedź całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie – wynik jest znamieny statystycznie. Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CHT mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 2,7 miesiąca dłuższa

w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (8,4 vs 5,7 miesiąca). Dodanie niwolumabu do CHT **istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania** kolejnej terapii u pacjentów z ESCC, co wskazuje na skuteczność niniejszej terapii. Leczenie niwolumabem pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu podczas całego okresu leczenia. Zastosowanie leczenia NIVO+CHT związane jest z wyższą względem CHT częstością rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w obu porównywanych grupach terapeutycznych była niska i wynosiła 2%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (59% w grupie NIVO+CHT vs 52% w grupie CHT) oraz zmniejszony apetyt (43% w obu grupach terapeutycznych). Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego. Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały endokrynologiczne oraz żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Należy podkreślić, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była **niska i wynosiła poniżej 2%**, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa schematu leczenia NIVO+CHT.

#### **NIWOLUMAB W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (NIVO+IPI) VS CHEMIOTERAPIA (FLUOROURACYL+CISPLATYNA)**

Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem **jest skuteczniejszą** względem chemioterapii (fluorouracyl+cisplatyna) opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC). Leczenie NIVO+CHT prowadzi do **wydłużenia względem CHT mediany przeżycia całkowitego oraz istotnej statystycznie redukcji ryzyka** wystąpienia zgonu.

Zastosowanie NIVO+IPI związane jest z **znacznie wyższymi** w porównaniu z CHT odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (35% vs 20%) oraz odpowiedź całkowita (18% vs 5%) – wynik jest znamieny statystycznie. Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 6,1 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (11,8 vs 5,7 miesiąca). Dodanie niwolumabu do IPI **istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania** kolejnej terapii u pacjentów z ESCC, co wskazuje na skuteczność niniejszej terapii. Leczenie niwolumabem pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu podczas całego okresu leczenia, w szczególności w zakresie samopoczucia fizycznego (wyniki znamienne statystycznie).

Leczenie NIVO+IPI związane jest z istotnie statystycznie niższą względem CHT częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem. Porównywane grupy pacjentów są zbliżone pod względem rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. Zastosowanie NIVO+IPI związane jest z wyższą względem CHT częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – wynik istotny statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (8% w grupie NIVO+IPI vs 52% w grupie CHT) oraz zmniejszony apetyt (6% w grupie NIVO+IPI vs 43% w grupie CHT). Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego. Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe oraz skórne zdarzenia niepożądane. Należy podkreślić, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była **niska i wynosiła poniżej 6%**, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa schematu leczenia NIVO+IPI.

#### **Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa**

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest **niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) stosowany w monoterapii zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego lub w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem** wykazała, że niwolumab **jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.**

- **Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Opdivo®:**
  - w monoterapii wiązało się z bardzo częstym wystąpieniem zakażeń górnych dróg oddechowych, neutropenii, biegunki, nudności, wysypki, świądu, uczucia zmęczenia oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie, aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie, aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny,

hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia);

- w skojarzeniu z chemioterapią skutkowało bardzo częstym wystąpieniem zaburzeń krwi i układu chłonnego (neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, limfocytopenia, małopłytkowość), zaburzeniami metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie łaknienia, hypoalbuminemia, hiperglikemia, hipoglikemia), zaburzeniami układu nerwowego (neuropatia obwodowa, bóle głowy), kaszlu, zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie), wysypką, bólami mięśniowo-szkieletowymi, uczuciem zmęczenia, gorączką oraz obrzękiem (w tym obrzękiem obwodowym), jak również nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych (hipokalcemia, zwiększona aktywność aminotransferaz, hiponatremia, zwiększona aktywność amylazy, hipomagnezemia, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipokaliemia, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększona aktywność lipazy, hiperkaliemia, zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, hipernatremia);
- w skojarzeniu z ipilimumabem wiązało się z bardzo częstym wystąpieniem zapalenia płuc, zaburzeń krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, limfocytopenia, małopłytkowość), niedoczynnością tarczycy, zmniejszeniem łaknienia, hiperglikemią/hipoglikemią, zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, zaparcie), wysypką świądem, uczuciem zmęczenia, gorączką oraz nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych (hiponatremia, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipokaliemia, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy);
- **W wyniku przeszkukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA)** odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- **Na stronie MHRA** odnaleziono informacje, iż do najczęściej stosowanych zdarzeń niepożądanych w związku z leczeniem Opdivo® należała biegunka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Opdivo® w ramach WHO *Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia.
- Na stronach FDA oraz URPLW MiPB nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opdivo®.

Dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Opdivo® stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że niwolumab (Opdivo®) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub ipilimumabem w leczeniu raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz w leczeniu zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w 2 wskazaniach terapeutycznych będących przedmiotem niniejszej analizy:

- **Wskazanie 1:**
  - Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- **Wskazanie 2:**
  - Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$  z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [17].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15- C16)” [16].

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

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>❖ <b>Wskazanie 1:</b> Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;</p> <p>❖ <b>Wskazanie 2:</b> Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą <math>\geq 1\%</math> z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [16].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	<p>❖ <b>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC</b> Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [9]. <b>Niwolumab (NIVO)</b> w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIVO stosowano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.</p> <p>❖ <b>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</b> <b>Niwolumab + chemioterapia (NIVO+CHT):</b> Niwolumab (NIVO) dawkowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [9], tj. we wlewie dożylnym w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (chemioterapia stosowana zgodnie z praktyką kliniczną). <b>Niwolumab+ipilimumab (NIVO+IPI):</b> Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [9]. Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<p>❖ <b>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC</b> <b>Placebo (PL)</b> w schemacie dawkowania analogicznym jak dla leczenia aktywnego (NIVO)</p> <p>❖ <b>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</b> <b>Chemioterapia (CHT):</b> Dawkowanie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 dniu cyklu*</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>❖ <b>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC</b> Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie bez objawów choroby(DFS);</li> <li>▪ Przeżycie bez przerzutów odległych;</li> <li>▪ Nawrót choroby;</li> <li>▪ Ekspozycja na leczenie;</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwanie leczenia;</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia.</li> </ul> <p>❖ <b>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</b></p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS);</li> <li>▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS);</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate, ORR);</li> <li>▪ Trwająca odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR);</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi na leczenie(ang. duration of response, DOR);</li> <li>▪ Ekspozycja na badanie leczenie;</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;</li> <li>▪ Przerwanie leczenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej; etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia.</li> </ul>	
Typ badań	<p><b>Analiza główna efektywności klinicznej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pierwotne badania z randomizacją (RCT).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	<p><b>Przegląd badań wtórnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	<p><b>Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeśli będą dostępne);</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa wg ChPL;</li> <li>▪ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIPB, EMA, FDA, WHO-UMC.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej#.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

\*Schemat chemioterapii wskazywany przez ekspertów klinicznych jako powszechna praktyka kliniczna [3, 14]

# Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna analiza subpopulacji) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

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

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

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

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy OPDIVO® (niwolumab) w adjuwanowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowego-przełykowego (GEJ) oraz w pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

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

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 20.05.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

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

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.P., M.Z.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (I.C.O.) Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

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

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.P., M.Z.) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to: 20.05.2022 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

## Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

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

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 44 badania (32 badania w bazie [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) oraz 12 badań w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu)).

Zidentyfikowano 2 badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria PICOS:

- próba *CheckMate 577 (NCT 02743494)* - adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego;
- próba *CheckMate 648 (NCT 03134153)* – pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Dane dotyczące niniejszej próby przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych (data wyszukiwania: 28.06.2022 r.)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
<b>Nivolumab and esophageal cancer</b>				
<b>NCT 03134153</b> <i>EudraCT Number:</i> <b>2016-001514-20</b>	RCT, bez zaślepienia, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem ESCC (pierwsza linia leczenia (N=970)	NIVO+CHT vs NIVO+ IPI vs NIVO	Badanie <i>CheckMATE 648</i> (badanie opublikowane), <b>Włączone do analizy głównej raportu</b>
<p>*<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03134153?cond=Nivolumab+and+esophageal+cancer&amp;draw=8&amp;rank=10">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03134153?cond=Nivolumab+and+esophageal+cancer&amp;draw=8&amp;rank=10</a></p> <p>*<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001514-20/PL">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001514-20/PL</a></p>				

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
<b>Nivolumab and esophageal cancer</b>				
<b>NCT02743494</b> <i>EudraCT Number:</i> <b>2015-005556-10</b>	RCT, double blind, III fazy/ zakończone	Dorośli pacjenci z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej	NIVO vs PL	Badanie <i>CheckMate 577</i> (badanie opublikowane), <b>Włączone do analizy głównej raportu</b>
<p>*<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743494?cond=nivolumab+and+esophageal+cancer+or+gastroesophageal+junction&amp;draw=2&amp;rank=7">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743494?cond=nivolumab+and+esophageal+cancer+or+gastroesophageal+junction&amp;draw=2&amp;rank=7</a></p> <p>*<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005556-10/DE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005556-10/DE</a></p>				

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem

na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

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

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

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

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

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

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

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

Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych – jeśli będą dostępne [6].

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

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

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 7, 8].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

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

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

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

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

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



## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 20.05.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **4 przeglądy systematyczne:**

### Terapia uzupełniająca (adjuwantowa) raka przełyku lub GEJC

- **Liu 2021:** Liu P., et al. *Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. Frontiers in Oncology (2021) [28];*
- **Whooley 2021:** Whooley, J., et al. *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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus (2021) [29].*

### Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku

- **Li 2022:** Li, Z. C., Sun, Y. T., Lai, M. Y., Zhou, Y. X. and Qiu, M. Z. *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. 109(108790 [30];*
- **Leone 2022:** Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. *Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. ESMO Open. 2022 Feb;7(1):100380. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100380. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35093742; PMCID: PMC8804258 [31].*

Niniejsze przeglądy zostały szczegółowo opisane w rozdziale 9: „Dyskusja z innymi przeglądami.”

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowanego w dwóch wskazaniach terapeutycznych będących przedmiotem niniejszej analizy:

➤ **Wskazanie 1:**

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej;

➤ **Wskazanie 2:**

- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$  z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem

#### 3.1. Uzupełniająca terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Wnioskowana populacja docelowa jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*), dotyczącą ograniczonego dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wydłużającej oraz poprawiającej jakość życia pacjentów.

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

- Brak leczenia (placebo; PL)

Brak leczenia aktywnego (placebo) ze względu na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną w niniejszym wskazaniu stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów, co zostało potwierdzone opinią ekspertów klinicznych [3].

Zasadność wyboru placebo (PL) jako komparatora dla monoterapii niwolumabem umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat efektywności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – *CheckMate 577*).

#### Wyniki wyszukiwania publikacji NIVO vs PL

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące efekty leczenia niwolumabem w monoterapii względem placebo w adjuwantowej terapii płaskonabłonkowego lub gruczołowego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) w stadium II i III, u których zastosowano neoadjuwantową chemioradioterapię, a następnie nowotwór usunięto chirurgicznie – *CheckMate 577* [18, 19, 20, 21, 22, 23].

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 577* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu m.in. na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Opdivo® w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [12, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinia ekspertów klinicznych).

### 3.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją *CheckMate 648*, w którym uczestniczyli pacjenci z nieleczonym uprzednio, zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC).

W badaniu *CheckMate 648* bezpośrednio porównano efektywność kliniczną:

- Niwolumabu stosowanego w schemacie z chemioterapią [NIVO+CHT (fluorouracyl oraz cisplatyna)] względem chemioterapii (CHT: fluorouracyl+cisplatyna);
- Niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) względem chemioterapii (CHT: fluorouracyl+cisplatyna).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz aktualne Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie leków refundowanych, chemioterapia oparta na fluoropirymidynie oraz pochodnych platyny stanowi adekwatny komparator dla ocenianych interwencji w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ESCC [3].

**Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 648* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu m.in. na terenie Unii Europejskiej produktu leczniczego Opdivo® w pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).**

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [12, 15], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów klinicznych).

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIWOLUMABU VS PLACEBO W UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII RAKA PRZEŁYKU LUB POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO

### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *CheckMate 577*. W badaniu oceniono efektywność kliniczną niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w porównaniu z placebo w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia przełykowego-żołądkowego (GEJ), u pacjentów, u których zastosowano uprzednio terapię neoadjuwantową, a następnie nowotwór został usunięty chirurgicznie. W badaniu uczestniczyli pacjenci z płaskonabłonkowym oraz gruczolowym rakiem przełyku lub GEJ w stadium II lub III.

Wyniki badania *CheckMate 577* zostały przedstawione w publikacji *Kelly 2021* [18] oraz materiałach konferencyjnych - prezentacji *Cutsem 2021*, przedstawiającej wyniki dotyczące jakości życia pacjentów [19]. Mediana okresu obserwacji dla której przedstawiono wyniki w publikacji *Kelly 2021* oraz prezentacji *Cutsem 2021* wynosi 24,4 miesiące (*data odcięcia danych*: 12 maj 2020 r.).

Dodatkowo, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *Kelly 2021* [21] przedstawiający dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa NIVO vs PL w zakresie ciężkich immunologicznych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii [21].

W abstrakcie *Moehler 2021* [20] zaprezentowano wyniki dotyczące efektywności klinicznej NIVO vs placebo podczas dłuższego okresu obserwacji (*data odcięcia danych*: luty 2021).

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 577* prezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

#### Charakterystyka populacji docelowej

W badaniu *CheckMate 577* po zastosowanej uprzednio chemioradioterapii neoadjuwantowej oraz w ciągu od 4 do 16 tygodni po chirurgicznym usunięciu guza przeprowadzono randomizację blokową pacjentów (2:1) do grupy leczonej niwolumabem oraz do grupy placebo. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1% oraz nieokreśloną lub niemożliwą do oceny), przerzuty to węzłów chłonnych (≥ypN1 vs yp N0), typ histopatologiczny (gruczolak vs rak płaskonabłonkowy).

Łącznie 794 pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej NIVO (N<sub>NIVO</sub>=532) lub do grupy placebo (N<sub>PL</sub>=262 pacjentów).

#### Główne kryteria włączenia do badania *CheckMate 577* to:

- Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z gruczolowym lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niezależnie od ekspresji PD-L1;
- Pacjenci w II lub III stadium zaawansowania nowotworu (zdefiniowanego zgodnie z wytycznymi 7. edycji *Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer; AJCC*);
- Dominującym w badaniu typem histopatologicznym nowotworu był rak gruczolowy (71% pacjentów);
- Zastosowanie uprzednio chemioradioterapii neoadjuwantowej, a następnie chirurgiczne usunięcie nowotworu;
- Obecność choroby resztkowej (brak odpowiedzi całkowitej) oraz głębokość naciekania nowotworu sklasyfikowana jako co najmniej ypT1 lub obecność przerzutów do węzłów ypN1c w oparciu o pobrane wycinki tkanek (oznaczenie yp oznacza cechy nowotworu po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej);

- Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1 (stopień sprawności w niniejszej skali zawiera się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższa liczba punktów świadczy o mniejszej sprawności pacjenta);
- Resekcja guza wykonana w ciągu od 4 do 16 tygodniu przed randomizacją pacjentów do badania.

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

- Pacjenci z rakiem przełyku którzy nie otrzymali chemioradioterapii przed zabiegiem chirurgicznym lub pacjenci którzy przed chirurgicznym usunięciem guza otrzymali wyłącznie chemioterapię lub wyłącznie radioterapię oraz pacjenci z nowotworem operacyjnym w stadium IV;
- Pacjenci z rozpoznanymi uprzednio nowotworami złośliwymi, za wyjątkiem pacjentów u których całkowita remisja obserwowana była od co najmniej 5 lat przed przystąpieniem do badania i nie była wymagana lub przewidywana dodatkowa terapia (z wyjątkiem nowotworów skóry poza czerniakiem, nowotworem pęcherza *in situ*, nowotwora okrężnicy *in situ*, nowotworem szyjki macicy *in situ*/dysplazją lub nowotworem piersi *in situ*);
- Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy, wymagający jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego;
- Pacjenci wymagający systemowego leczenia jednym z kortykosteroidów (>10 mg/dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym, z wyjątkiem sterydów wziewnych lub stosowanych miejscowo lub steroidowej terapii zastępczej nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu;
- Pacjenci z śródmiąższową chorobą płuc, ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz toksycznością związaną z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, a także Ci którzy otrzymali przeciwciała anty-PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, anty CD137-lub anty-CTLA-4 .

W przypadku większości pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 577*, tj. u 71% osób dominował rak gruczołowy oraz u 58% pacjentów obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych, skalsyfikowane jako ypN1. U 17% pacjentów w grupie NIVO oraz u 15% osób w grupie placebo obserwowano ekspresję PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ . Mediana wieku pacjentów była zbliżona i wynosiła 62 lata w grupie NIVO oraz 61 lat w grupie PL. Większość pacjentów badania *CheckMate 577* stanowili mężczyźni (84% w grupie NIVO vs 85% w grupie PL).

U większości pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu rozpoznano nowotwór przełyku (60% w grupie NIVO oraz 59% w grupie placebo), w przypadku pozostałej części pacjentów nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (40% vs 41%). III stopień zaawansowania nowotworu obserwowano u 66% pacjentów w grupie NIVO oraz 62% w grupie kontrolnej. Około 1/3 pacjentów uczestniczących w badaniu pochodziła ze Stanów Zjednoczonych lub Kanady, 1/3 z Europy oraz 1/3 z Azji oraz reszty świata.

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

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

- ❖ **Niwolumab (NIVO)** w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIVO stosowano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.
- ❖ **Placebo:** placebo zastosowano w schemacie analogicznym jak dla niwolumabu.

Leczenie kontynuowano do nawrotu choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Maksymalny czas trwania leczenia w badaniu *CheckMate577* wynosił jeden rok. Modyfikacja dawki nie była dozwolona, niemniej jednak protokół badania przewidywał przerwanie stosowania ocenianych interwencji lub ich opóźnienie wynoszące maksymalnie 6 tygodni w ciągu pierwszych 16 cykli leczenia lub maksymalnie 10 tygodni w czasie pozostałego okresu badania.

### Oceniane punkty końcowe

W badaniu *CheckMate 577* pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez objawów choroby (ang. *disease free survival; DFS*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu, bez względu na fakt które zdarzenie wystąpi jako pierwsze.

Nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie  $\geq 1$  nowej zmiany (miejscowa, regionalna lub odległa względem operowanego, pierwotnego miejsca nowotworu, potwierdzona na podstawie badania obrazowego lub cytologicznej/patologicznej oceny), na podstawie opinii badacza.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: przeżycie całkowite, przeżycie bez przerzutów do narządów odległych, bezpieczeństwo czy jakość życia pacjentów.

**Badanie *CheckMate 577* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

## 4.2. Ocena heterogeniczności badań

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

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (*CheckMate 577*), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *CheckMate 577* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

## 4.3. Skuteczność kliniczna

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

- Przeżycie wolne od objawów choroby (ang. *disease free survival, DFS*);
- Przeżycie bez przerzutów odległych;
- Nawrót choroby;

Eksploacyjnymi punktami końcowymi (dostarczającymi dodatkowych informacji na temat efektywności klinicznej, ale nie stanowiącymi głównego celu badania klinicznego) były:

- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PROs*):
  - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L; (VAS, wskaźnik użyteczności);
  - Jakość życia wg kwestionariusza FACT-E;
  - Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L i FACT-E (ang. *time to deterioration*).

Dodatkowo w badaniu analizowano ekspozycję pacjentów na badane leczenie oraz konieczność oraz rodzaj stosowania kolejnej terapii.

W badaniu *CheckMate 577* pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez objawów choroby (ang. *disease free survival; DFS*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu, bez względu na fakt które zdarzenie wystąpi jako pierwsze.

Wyniki dotyczące głównego punktu końcowego (DFS) ocenione zostały przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

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

Ocena skuteczności klinicznej z wyjątkiem punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz ekspozycji na oceniane leczenie została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz włączeni do badania.

W publikacji *Kelly 2021* przedstawiono wyniki z badania *CheckMate 577* dla mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca (data odcięcia *cut-off* na 12.05.2020 r.).

Dodatkowo w przypadku przeżycia bez objawów choroby (DFS), jak również przeżycia bez przerzutów do narządów odległych uwzględniono dane dla dłuższego okresu obserwacji przedstawione w postaci abstraktu oraz materiałów udostępnionych przez Zleceniodawcę, tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r. [20, 23].

Należy zaznaczyć, iż w abstrakcie *Moehler 2021* [20] nie uwzględniono informacji odnośnie daty odcięcia, dla której przedstawiono dane, niemniej jednak biorąc pod uwagę dane dla głównego punktu końcowego (DFS) udostępnione przez Zleceniodawcę (model ekonomiczny), tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r., założono iż pozostałe punkty końcowe przedstawione w abstrakcie *Moehler 2021* [20] dotyczą tego samego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.)

#### 4.3.1. Przeżycie bez objawów choroby (DFS)

Wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia bez objawów choroby (DFS), w populacji ogółem, jak również w zależności od histopatologicznego typu nowotworu (rak gruczołowy lub płaskonabłonkowy) zostały przedstawione dla mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca (data odcięcia: 12.05.2020 r.), dane przedstawione w publikacji *Kelly 2021* [18].

Dodatkowo, w abstrakcie *Moehler 2021* [20] przedstawione zostały dane DFS podczas dłuższego względem publikacji *Kelly 2021* okresu obserwacji, tj. dla data odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r. Niniejsze dane zostały również uwzględnione w modelu ekonomicznym udostępnionym przez Zleceniodawcę [23].

Przeżycie bez objawów choroby (DFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu bez względu na fakt, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w docelowej populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Przeżycie bez objawów choroby (DFS): NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18, 20, 23]

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]*±	Różnica median [mies.]**	HR, p*^
<b>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)†</b>					
Ogółem	NIVO	532	22,4 (16,6; 34,0)	11,4	0,69 (96,4 % CI: 0,56; 0,86) p<0,001
	PL	262	11,0 (8,3; 14,3)		
Rak gruczołowy (AC)	NIVO	376	19,4 (15,9; 29,4)	8,3	0,75 (95% CI: 0,59; 0,96)
	PL	187	11,1 (8,3; 16,8)		
Rak płaskonabłonkowy (SCC)	NIVO	155	29,7 (11,4; nie oszacowano)	18,7	0,61 (95% CI: 0,42; 0,88)
	PL	75	11,0 (7,6; 17,8)		
<b>Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.</b>					
Ogółem	NIVO	532	22,4 (16,9; 33,6)	12	0,67 (95% CI: 0,55; 0,81)
	PL	262	10,4 (8,3; 13,9)		

Odsetek pacjentów bez wznowy choroby (data odcięcia danych: luty 2021 r.)		
Parametr (populacja ogółem)	Niwolumab	PL
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 6 miesięcy (95% CI)	72,6 (68,9; 76,6)	61,5 (55,8; 67,7)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 12 miesięcy (95% CI)	61,8 (57,7; 66,1)	45,5 (39,8; 52,0)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 18 miesięcy (95% CI)	53,9 (49,7; 58,5)	40,4 (34,8; 47,0)
Odsetek pacjentów bez wznowy choroby: 24 miesiące (95% CI)	48,3% (44,0; 53,1)	36,0 (30,4; 42,5)

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

†W przypadku danych dla daty odcięcia: lipiec 2020 r. uzyskano spójne wyniki z danymi opublikowanymi tj. HR (95% CI) dla DFS wyniósł HR=0,69 (95% CI: 0,56; 0,85); mediany DFS (95% CI): 22,41 (16,62; 34,00) dla NIVO vs 11,04 (8,34; 14,32) dla PL;

± Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^HR oszacowany za pomocą proporcjonalnych hazardów modelu Coxa

### Populacja ogółem

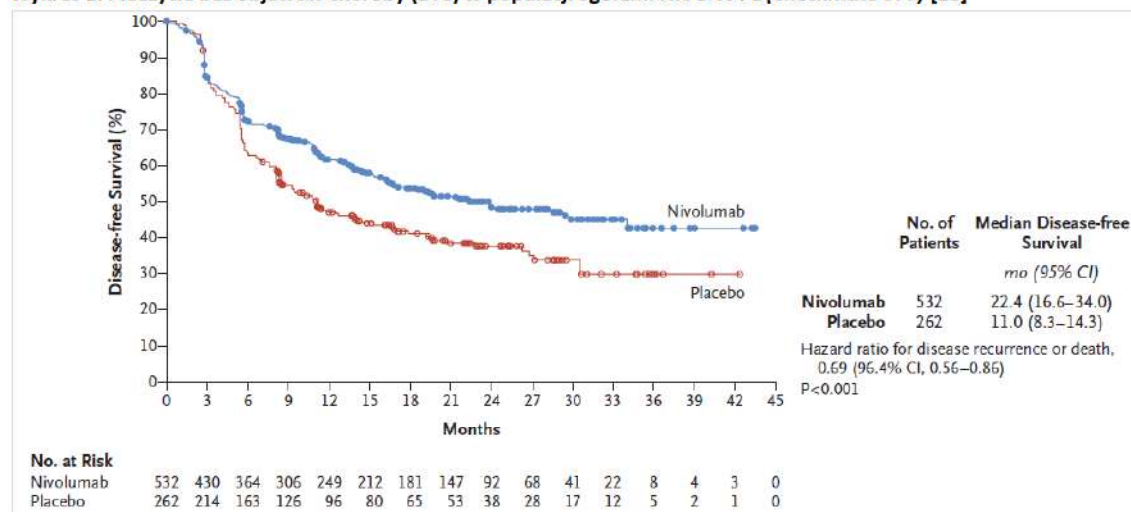
Spośród 396 obserwowanych w badaniu przypadków nawrotu choroby lub zgonu, 366 dotyczyło nawrotu choroby, natomiast w przypadku 30 pacjentów obserwowano wystąpienie zgonu.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano ponad 2-krotnie dłuższą względem osób stosujących placebo medianę przeżycia bez objawów choroby (22,4 miesiąca w grupie NIVO vs 11,0 miesiąca w grupie PL). Zastosowanie leczenia NIVO wydłuży względem placebo medianę przeżycia bez objawów choroby o 11,4 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 577* hazard względny wynosi 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu jest o 31% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem ( $p < 0,001$ ).

Dane dotyczące mediany oraz prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu lub zgonu w populacji ogółem, podczas mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w populacji ogółem: NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18]



Data cut-off: 12 maj 2020; mediana follow up 24,4 miesiąca

Podczas dłuższego okresu obserwacji, tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r., analogicznie jak dla krótszego okresu obserwacji obserwowano ponad 2-krotnie dłuższą medianę przeżycia bez objawów choroby w grupie leczonej NIVO względem pacjentów stosujących placebo (22,4 mies. vs 10,4 mies.).

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 577* hazard względny wynosi 0,67 (96,4% CI: 0,55; 0,81), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu jest o 33% niższe od



analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 2. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w populacji ogółem: NIVO vs PL (CheckMate 577) [23]**



Podsumowując, terapia NIVO zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji ponad 2-krotnie przedłuża względem braku leczenia (placebo) medianę przeżycia bez objawów choroby oraz pozwala na istotną statystycznie redukcję ryzyka nawrotu choroby lub zgonu w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

#### Histopatologiczny typ nowotworu (AC oraz SCC)

Zastosowanie leczenia NIVO zarówno wśród pacjentów z rakiem gruczołowym, jak również płaskonabłonkowym wydłuża względem placebo medianę przeżycia bez objawów choroby (DFS) o odpowiednio:

- Rak gruczołowy (AC): 8,3 miesiąca (19,4 mies. w grupie NIVO vs 11,1 mies. w grupie PL);
- Rak płaskonabłonkowy (SCC): 18,7 miesiąca (29,7 mies. w grupie NIVO vs 11,0 mies. w grupie PL).

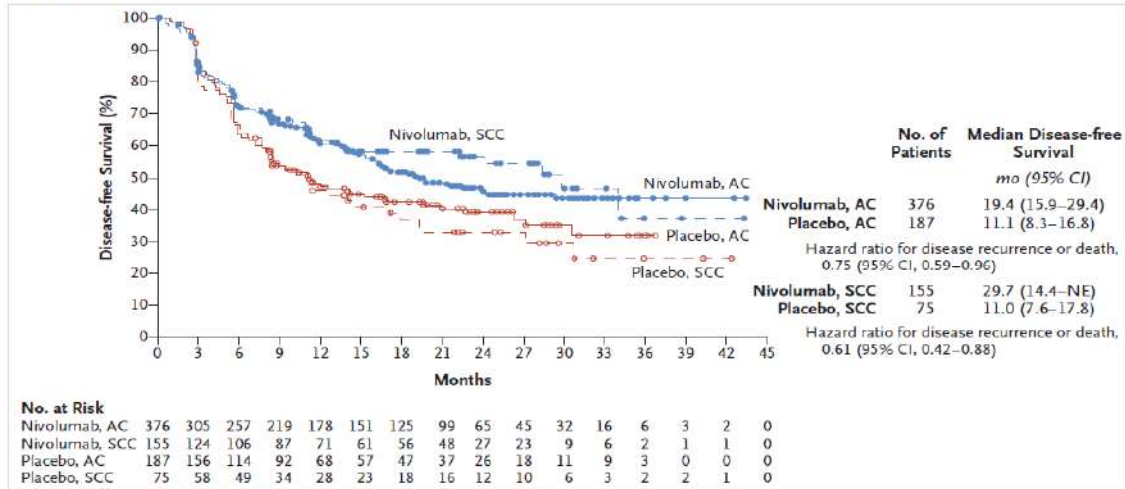
Należy podkreślić, iż korzyść z terapii NIVO w zakresie wydłużenia mediany przeżycia bez objawów choroby jest szczególnie widoczna wśród pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów z rakiem gruczołowym wynosi 0,75 (95% CI: 0,59; 0,96), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu jest o 25% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Hazard względny wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wynosi 0,61 (95% CI: 0,42; 0,88), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu jest o 39% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Dodatkowo, na poniższym wykresie przedstawiono dane dotyczące krzywych przeżycia bez objawów choroby (DFS), w zależności od histopatologicznego typu nowotworu, tj. rak gruczołowy (AC) oraz płaskonabłonkowy (SCC).

Wykres 3. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w zależności od histopatologicznego typu nowotworu (AC i SCC): NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]



Data cut-off: 12 maj 2020; mediana follow up 24,4 miesiąca

Podsumowując, korzyść kliniczna z zastosowania niwolumabu w zakresie przeżycia bez objawów choroby jest szczególnie widoczna w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego.

W ramach badania CheckMate 577 przeprowadzono również analizę przeżycia bez objawów choroby (DFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu m.in. na wiek, płeć, rasę, region geograficzny, stan sprawności ECOG, stopień zaawansowania nowotworu, lokalizację nowotworu, poziom ekspresji PD-L1, przerzuty do węzłów chłonnych, czas od resekcji do randomizacji oraz obecność/brak receptorów HER2.

Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania; HR dla DFS w zakresie od 0,59 do 0,84.

#### 4.3.2. Przeżycie bez przerzutów odległych

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Przeżycie bez przerzutów odległych: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18, 20]

Badanie	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]*±	Różnica median [mies.]**	HR (95%CI), p*^
<b>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)</b>					
CheckMate 577	NIVO	532	28,3 (21,3; nie oszacowano)	10,7	0,74 (0,60; 0,92)
	PL	262	17,6 (12,5; 25,4)		
<b>Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych - luty 2021 r.</b>					
CheckMate 577	NIVO	532	29,4 (23,7; 36,6)	12,8	0,71 (0,58; 0,87)
	PL	262	16,6 (11,4; 24,9)		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ± Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^HR oszacowany za pomocą proporcjonalnych hazardów modelu Coxa

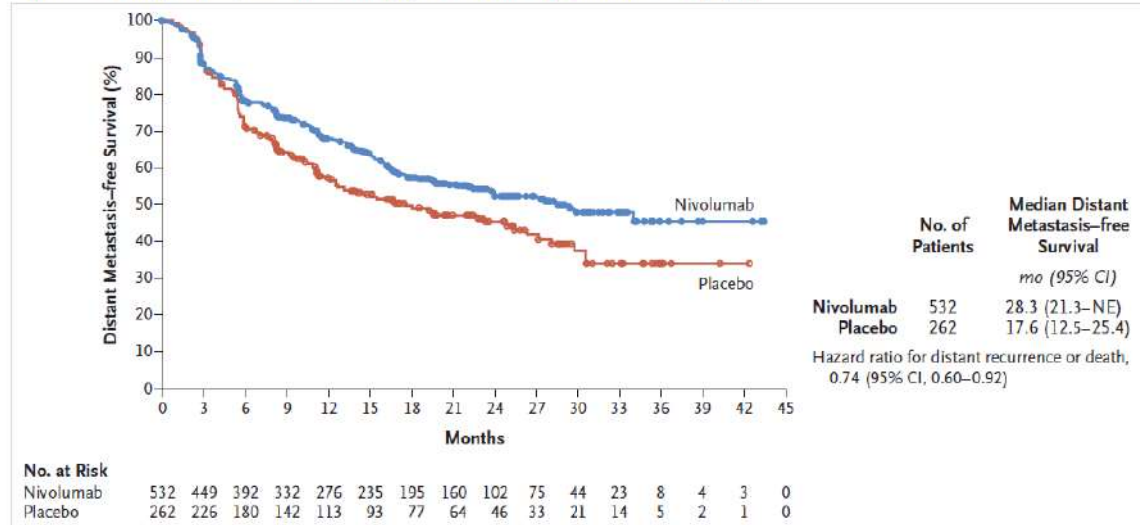
Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano znacznie dłuższą medianę przeżycia bez przerzutów do narządów odległych (28,3 miesiąca w grupie NIVO vs 17,6 miesiąca w grupie PL). Zastosowanie leczenia NIVO wydłuży względem placebo medianę przeżycia bez przerzutów do narządów odległych o 10,7 miesiąca.

Obliczony przez autorów badania CheckMate 577 hazard względny wynosi 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO ryzyko wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu jest o 26% niższe od

analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

Wyniki dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

**Wykres 4. Przeżycie bez przerzutów odległych: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]**



Data cut-off: 12 maj 2020; mediana follow up 24,4miesiąca

Podczas dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych- luty 2021 r.) mediana przeżycia pacjentów bez przerzutów odległych jest o 12,8 miesiąca dłuższa wśród pacjentów leczonych NIVO względem osób stosujących placebo. Obliczony przez autorów badania CheckMate 577 hazard względny wynosi 0,71 (95% CI: 0,58; 0,87), co oznacza, iż wśród osób leczonych NIVO ryzyko wystąpienia przerzutu odległego lub zgonu jest o 29% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (PL). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem, analogicznie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji wynoszącego 24,4 miesiąca.

### 4.3.3. Nawrót choroby

Autorzy badania CheckMate 577 analizowali częstość występowania nawrotów odległych oraz lokoregionalnych.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Nawrót choroby: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)**
Nawrót odległy (ang. distant recurrence)	NIVO	532	154 (29)	0,63 (0,46; 0,86); p=0,003	10 (6; 30)
	PL	262	103 (39)		
Nawrót lokoregionalny (ang. locoregional recurrence)	NIVO	532	65 (12)	0,69 (0,46; 1,04); p=0,079	-
	PL	262	44 (17)		

\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ± Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; \*HR oszacowany za pomocą proporcjonalnych hazardów modelu Coxa

Wśród pacjentów z nowotworem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, leczonych niwolumabem obserwowano niższą względem pacjentów stosujących placebo częstość występowania nawrotów odległych (29% vs 39%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,63 (95% CI: 0,46; 0,86), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 63% analogicznej szansy w grupie placebo. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem (p=0,003). Parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 6; 30), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów

NIVO zamiast PL przez 24,4 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nawrotu odległego.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nawrotu lokoregionalnego; OR=0,69 (95% CI :0,46; 1,04); p =0,079.

#### 4.3.4. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *CheckMate 577* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, względna intensywność dawek oraz opóźnienie w zastosowaniu dawki.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Ekspozycja na badane leczenie: NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18]

Punkt końcowy	Interwencja	Mediana (zakres) [mies.]*	Różnica median [mies.]**	
Czas trwania leczenia	NIVO [N=532]	10,1 (<0,1; 14,2)	1,1	
	PL [N=260]	9,0 (<0,1; 15,0)		
Względna intensywność dawki (RDI), n (%)	Interwencja	n (%)*	OR (95% CI)**	
≥ 90%	NIVO [N=532]	459 (86)	-	
	PL [N=260]	nie dotyczy		
od 70% do <90%	NIVO [N=532]	67 (13)	-	
	PL [N=260]	nie dotyczy		
od 50% do <70%	NIVO [N=532]	4 (<1)	-	
	PL [N=260]	nie dotyczy		
< 50%	NIVO [N=532]	2 (<1)	-	
	PL [N=260]	nie dotyczy		
Opóźnienie w dawkowaniu	Interwencja	n (%)*	OR (95% CI)**	
≥ 1 dawka, n (%)	NIVO [N=532]	226 (42)	0,96 (0,71; 1,30); p=0,739	
	PL [N=260]	113 (43)		
Liczba dawek opóźnionych/pacjenta n, (%)	0	NIVO [N=532]	306 (58)	1,04 (0,77; 1,40); p=0,793
		PL [N=260]	147 (57)	
	1	NIVO [N=532]	148 (28)	1,09 (0,78; 1,52); p=0,621
		PL [N=260]	68 (26)	
	2	NIVO [N=532]	51 (10)	0,81 (0,50; 1,31); p=0,395
		PL [N=260]	30 (12)	
	3	NIVO [N=532]	17 (3)	0,92 (0,40; 2,09); p=0,844
		PL [N=260]	9 (3)	
	≥4	NIVO [N=532]	10 (2)	0,81 (0,29; 2,26); p=0,688
		PL [N=260]	6 (2)	

RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; \*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów

przeгляdu na podstawie dostępnych danych

Mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupie pacjentów leczonych niwolumabem względem placebo (10,1 vs 9,0 miesiąca). W związku z powyższym można wnioskować, iż NIVO jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie przeżycia bez objawów choroby, jak również przeżycia bez przerzutów odległych względem placebo. Z drugiej strony należy pamiętać, iż pacjenci otrzymujący NIVO, w przeciwieństwie do osób w grupie placebo są narażeni na działanie analizowanej interwencji oraz toksyczności z nią związanej, co może mieć wpływ na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów u których wskaźnik intensywności dawki (RDI) wynosi  $\geq 90\%$  jest wysoki i wynosi 86%, co oznacza, iż w przypadku 86% pacjentów leczonych niwolumabem zostaje zapewniona odpowiednia intensywność dawki, co może mieć duże przełożenie na skuteczność leczenia, gdyż jej obniżenie może być przyczyną zmniejszonej skuteczności terapii.

W porównywanych grupach interwencyjnych obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których opóźniono zastosowanie  $\geq 1$  dawki ocenianej interwencji (42% vs 43%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,96 (95% CI: 0,71; 1,30) i nie jest istotny statystycznie.

Obliczone ilorazy szans dla braku opóźnienia w stosowaniu ocenianych interwencji, jak również opóźnień w stosowaniu 2., 3 i  $\geq 4$ . dawek niwolumabu lub placebo nie są istotne statystycznie.

Biorąc pod uwagę fakt, iż interwencją alternatywną dla NIVO w badaniu *CheckMate 577* stanowi placebo, należy wnioskować, iż leczenie NIVO jest bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu nowotworu przełyku/połączenia żołądkowo-przełykowego.

#### 4.3.5. Zastosowanie kolejnej terapii

Autorzy badania *CheckMate 577* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną linię leczenia (ogółem), jak również uwzględniono poszczególne rodzaje leczenia w ramach terapii kolejnej linii.

Tabela 7. Zastosowania kolejnej terapii: NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI), p**	NNT (95% CI)**
Kolejna terapia (ogółem)	NIVO	532	157 (30)	0,57 (0,42; 0,77); p<0,001	8 (6; 18)
	PL	262	111 (42)		
Radioterapia w ramach kolejnej linii	NIVO	532	43 (8)	0,47 (0,30; 0,75); p=0,001	14 (8; 35)
	PL	262	41 (16)		
Chirurgia w ramach kolejnej linii	NIVO	532	28 (5)	0,67 (0,37; 1,22); p=0,190	-
	PL	262	20 (8)		
Terapia systemowa w ramach kolejnej linii	NIVO	532	125 (23)	0,60 (0,43; 0,83); p=0,002	10 (6; 27)
	PL	262	89 (34)		

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

Wśród pacjentów leczonych NIVO obserwowano znacząco niższe w porównaniu z pacjentami w grupie placebo odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię (30% vs 42%).

Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,57 (95% CI: 0,42; 0,77); a zatem szansa zastosowania kolejnej terapii jest mniejsza w grupie NIVO i stanowi 43% analogicznej szansy w grupie PL. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 6; 18), co oznacza, że lecząc 8 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu obserwacji, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej linii terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wśród pacjentów leczonych NIVO odnotowano niższą względem placebo częstość stosowania w ramach kolejnej linii leczenia radioterapii (8% vs 16%) oraz terapii systemowej ogółem (23% vs 34%).

Obliczone ilorazy szans zastosowania w ramach kolejnej linii leczenia radioterapii lub leczenia systemowego ogółem wynoszą kolejno 0,47 (95% CI:0,30; 0,75) oraz 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem.

W porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których zastosowano zabieg chirurgiczny w ramach kolejnej linii leczenia (5% vs 8%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie jest istotny statystycznie.

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

**Tabela 8. Leki zastosowane w ramach kolejnej linii terapii systemowej: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]**

Rodzaj terapii systemowej w ramach kolejnej linii leczenia	NIVO, n (%) [N=532]*	PL, n (%) [N=262]*
Immunoterapia	4 (<1)	19 (7)
Terapia celowana	13 (2)	11 (4)
Inne leczenie systemowe/chemioterapia	123 (23)	85 (32)

\*Wartości raportowane przez autorów badania

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (NIVO vs PL) w ramach kolejnej linii leczenia najczęściej stosowano inne leczenie systemowe/chemioterapię (23% vs 32%).

Należy podkreślić, iż wybór kolejnej linii leczenia pacjentów z rakiem przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego, zależy od wielu czynników, przede wszystkim od stanu zdrowia pacjenta. Fakt, iż w ramach kolejnej linii leczenia u niemal ¼ pacjentów zastosowano inne leczenie systemowe/chemioterapię może świadczyć

o korzystnym wpływie terapii NIVO na stan zdrowia pacjentów.

#### 4.3.6. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*)

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

Wyniki dla omawianych punktów końcowych PRO zostały przedstawione dla populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz u których przeprowadzono kompletną ocenę jakości życia pacjentów przed rozpoczęciem udziału w badaniu (ang. *baseline*) oraz przeprowadzono co najmniej jedną ocenę jakości życia podczas okresu leczenia (ang. *post-baseline assessment*).

##### 4.3.6.1. Jakość życia wg EQ-5D-3L

Autorzy badania *CheckMate 577* przeprowadzili ocenę jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu skali EQ-5D-3L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels*). Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku.

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

W niniejszej skali oceniano następujące obszary jakości życia: **(1)** poruszanie się, **(2)** samoobsługa, **(3)** zwykłe czynności, **(4)** ból/dyskomfort, **(5)** niepokój/przygnębienie.

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

Interpretacja wyniku: im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów.

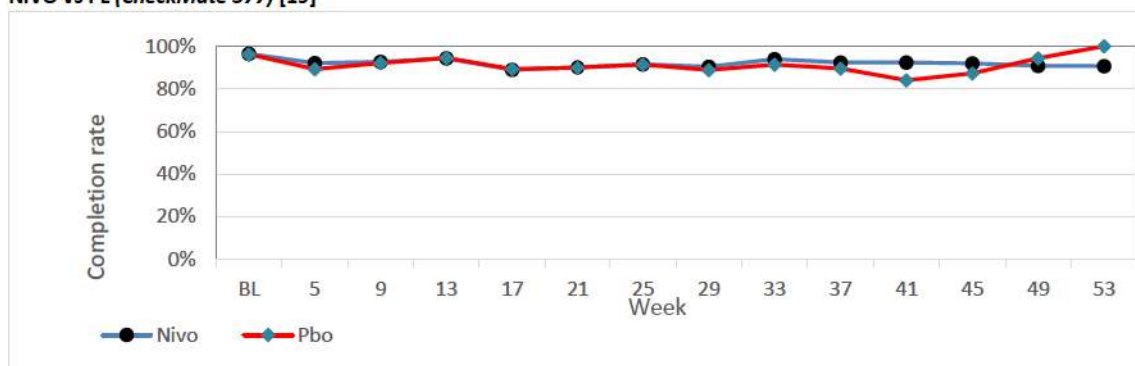
Klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas leczenia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,08 punkta.

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

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

Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki pacjentów, u których ocenę jakości życia według skali EQ-5L-3L, przeprowadzono wyjściowo, jak również podczas poszczególnych tygodni leczenia.

**Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których oceniono jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [19]**



W oparciu o informacje pochodzące z badania *CheckMate 577* wyjściową ocenę jakości życia wg EQ-5D-3L przeprowadzono u co najmniej 95% pacjentów, natomiast po 12 miesiącach leczenia niniejszą ocenę wykonano u około 90% pacjentów.

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

Szczegółowe dane dotyczące średniej wyjściowej liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS), jak również różnicy średnich zmian w liczbie punktów w niniejszej skali, obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square*) przedstawiono w tabeli.

**Tabela 9. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS); NIVO vs PL [19]**

EQ-5D-3L	Interwencja	N*	Średnia wyjściowa liczba punktów w skali (SD)*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej (95% CI)*	Różnica zmian (95% CI), p*
VAS (MID=7 pkt.)	NIVO	501	70,4 (22,4)	6,0 (4,1; 7,9)	-0,2 (-2,8; 2,5); p=0,893
	PL	248	69,2 (23,9)	6,2 (3,8; 8,6)	

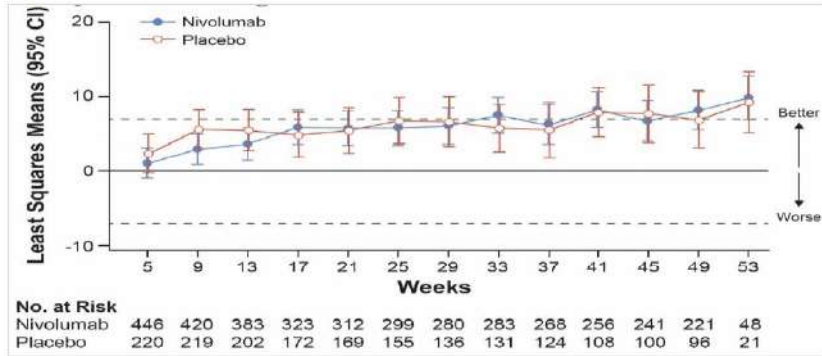
MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \*Wartości raportowane przez autorów badania

Zarówno wśród pacjentów stosujących NIVO, jak również placebo obserwowano zbliżoną wyjściową liczbę punktów wg EQ-5D-3L (VAS).

Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs PL) różnica w zakresie EQ-5D-3L (VAS), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -0,2 (95% CI: -2,8; 2,5). Uzyskana pomiędzy grupami różnica nie jest istotna klinicznie oraz statystycznie (p=0,893).

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

Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]



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

W przypadku obu ocenianych grup pacjentów (NIVO vs PL) obserwowano korzystny trend, wskazujący na poprawę jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS). Autorzy badania *CheckMate 577* zwrócili uwagę na fakt, iż w większości ocenianych punktów czasowych podczas okresu obserwacji wynoszącego 53 tygodnie obserwowana poprawa jakości życia pacjentów była porównywalna. Według autorów badania *CheckMate 577* klinicznie istotna poprawa jakości życia w niniejszej skali, zarówno w grupie NIVO, jak również PL widoczna była w kilku ocenianych punktach czasowych.

Niemniej jednak, w oparciu o powyższe dane należy wnioskować, zastosowanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z nowotworem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego poprawia jakość życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu dotyczącego uzyskanej poprawy podczas 53-tygodniowego okresu terapii.

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

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

Tabela 10. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (UI); NIVO vs PL [19]

EQ-5D-3L	Interwencja	N*	Średnia wyjściowa liczba punktów w skali (SD)*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej (95% CI)*	Różnica zmian (95% CI), p*
UI (ang. <i>utility index</i> ) (MID=0,08 pkt.)	NIVO	501	0,820 (0,18)	0,019 (0,003; 0,035)	-0,008 (-0,030; 0,015); p=0,501
	PL	248	0,831 (0,162)	0,027 (0,006; 0,047)	

MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*)\*Wartości raportowane przez autorów badania

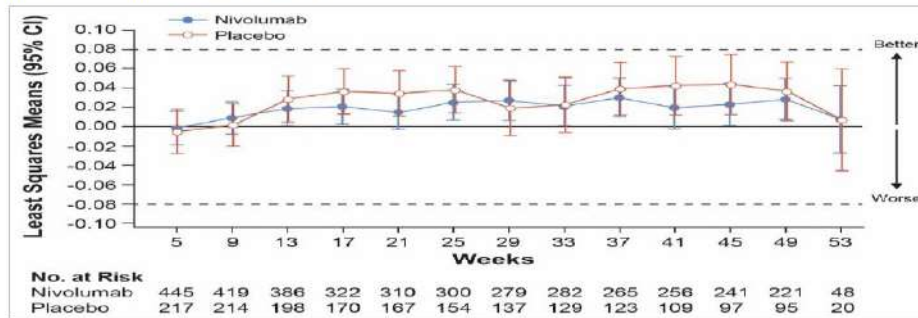
Zarówno wśród pacjentów stosujących NIVO, jak również placebo obserwowano zbliżoną wyjściową liczbę punktów wg EQ-5D-3L (IU).

Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs PL) różnica w zakresie wskaźnika użyteczności stanu zdrowi (UI), po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -0,008 (95% CI: -0,030; 0,015). Uzyskana pomiędzy grupami różnica nie jest istotna klinicznie oraz statystycznie (p=0,501).

Wyniki dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia:UI) podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]



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

W przypadku obu ocenianych grup pacjentów (NIVO vs PL) obserwowano korzystny trend, wskazujący na poprawę jakości życia wg EQ-5D-3L (IU) w większości ocenianych punktów czasowych podczas całego tj. 53 tyg. okresu leczenia.

Zastosowanie leczenia niwolumabem wśród pacjentów z nowotworem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego poprawia jakość życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu w zakresie jakości życia podczas 53-tygodniowego okresu terapii.

#### 4.3.6.2. Jakość życia wg FACT-E

Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariusza **FACT-E** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy- Esophageal*), specyficznego dla choroby, w tym przypadku dla raka przełyku [13].

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem ogólnego kwestionariusza **FACT-G** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy, general*), uzupełnionego o podskale specyficzną dla raka przełyku **ESC** (ang. *esophageal cancer subscale*).

Kwestionariusz **FACT-G** (ang. *general*) zawiera 27 pytań dotyczących **4 obszarów jakości życia**: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4).

Kwestionariusz jakości życia specyficzny dla raka przełyku (**ESC**) zawiera dodatkowo 17 pytaniami specyficznymi dla raka przełyku, które mają na celu ocenę objawów związanych z połykaniem, wokalizacją, oddychaniem jak również innymi objawami takimi jak ból w klatce piersiowej podczas przełykania czy utrata wagi.

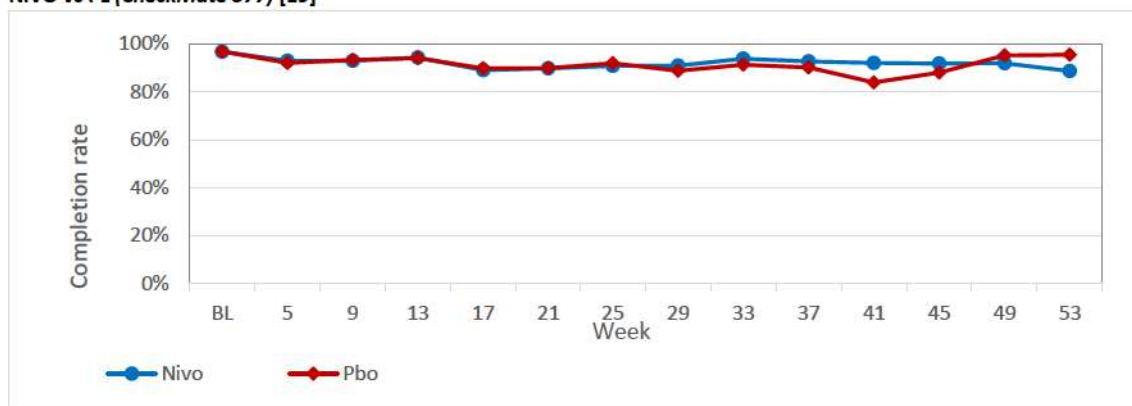
Oceniając jakość życia pacjentów uwzględniono również indeks wyników badania (ang. *trial outcomes index, FACT-TOI*), który jest sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanów fizycznego i funkcjonalnego oraz części swoistej dla raka przełyku (ESC).

Dodatkowo, autorzy badania *CheckMate 577* przeprowadzili ocenę jakości życia z uwzględnieniem podzbioru kwestionariusza FACT-G, tj. **FACT-G7** uwzględniającego 7 pytań w ramach następujących domen: dobrostan fizyczny (brak energii, ból oraz nudności), dobrostan emocjonalny (pogorszenie samopoczucia), dobrostan funkcjonalny (senność, zadowolenie z życia, satysfakcja z jakości życia). Zakres możliwych odpowiedzi dotyczących jakości życia w związku z objawami choroby zawiera się w zakresie od 0 do 4; gdzie 0 oznacza- brak (ang. *not at all*), 1-nieznacznie (ang. *a little bit*), 2-”nieco” (ang. *somewhat*), 3 –trochę (ang. *quite a bit*), 4- bardzo znaczne (ang. *very much*).

Zakres punktów możliwych do zdobycia w skali FACT-E zawiera się w zakresie od 0 do 176 punktów. Zmiana FACT-E na poziomie 9,5 punkta uznana jest za zmianę istotną klinicznie. Wyższa liczba punktów w skali FACT-E świadczy o lepszej jakości życia pacjentów.

Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki pacjentów, u których ocenę jakości życia według skali FACT-E, przeprowadzono wyjściowo, jak również podczas poszczególnych tygodni leczenia.

**Wykres 8. Odsetki pacjentów, u których oceniono jakość życia pacjentów wg FACT-E podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [19]**



W oparciu o informacje pochodzące z badania *CheckMate 577* wyjściową ocenę jakości życia wg FACT-E przeprowadzono u co najmniej 95% pacjentów, natomiast po 12 miesiącach leczenia niniejszą ocenę wykonano u około 90% pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Jakość życia wg FACT-E; NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]**

FACT-E	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej (95% CI)*	Różnica zmian (95% CI)*	P*
<b>Ogólna ocena (MID=9,5 pkt.)</b>	NIVO	501	133,6 (20,8)	2,7 (1,1; 4,4)	-2,1 (-4,4; 0,3)	0,086
	PL	250	134,4 (20,4)	4,8 (2,7; 6,9)		
<b>Samopoczucie fizyczne (ang. physical well-being - PWB) (MID=2 pkt.)</b>	NIVO	501	-	0,3 (-0,1; 0,7)	-0,3 (-0,8; 0,2)	0,220
	PL	250	-	0,6 (0,1; 1,1)		
<b>Samopoczucie społeczne (ang. social well-being - SWB) (MID=2 pkt.)</b>	NIVO	501	-	-0,3 (-0,7; 0,1)	0,1 (-0,4; 0,6)	0,801
	PL	250	-	-0,3 (-0,8; 0,1)		
<b>Samopoczucie emocjonalne (ang. emotional well-being - EWB) (MID=2 pkt.)</b>	NIVO	501	-	0,3 (0,0; 0,7)	-0,3 (-0,7; 0,2)	0,218
	PL	250	-	0,6 (0,2; 1,0)		
<b>Dobre samopoczucie funkcjonalne (ang. functional well-being - FWB) (MID=2 pkt.)</b>	NIVO	501	-	0,7 (0,3; 1,0)	-0,3 (-0,9; 0,3)	0,347
	PL	250	-	0,9 (0,5; 1,4)		
<b>Analiza podskali w ramach oceny FACT-E</b>						
<b>ESC (podskala specyficzna dla raka przełyku) (MID=4 pkt.)</b>	NIVO	501	50,3 (9,2)	2,1 (1,4; 2,8)	-1,2 (-2,2; -0,2)	0,020
	PL	250	50,2 (8,9)	3,3 (2,4; 4,2)		
<b>FACT-G^ (MID=3 pkt.)</b>	NIVO	501	-	1,0 (-0,1; 2,1)	-0,7 (-2,3; 0,8)	0,366
	PL	250	-	1,7 (0,3; 3,1)		

FACT-E	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]*	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowej (95% CI)*	Różnica zmian (95% CI)*	p*
FACT-G7 <sup>^^</sup> (MID=2,5 pkt.)	NIVO	501	-	0,7 (0,3; 1,0)	-0,3 (-0,8; 0,2)	0,307
	PL	250	-	0,9 (0,5; 1,4)		
FACT-TOI <sup>^^^</sup> (ang. trial outcomes index)	NIVO	501	-	2,7 (1,4; 4,0)	-2,0 (-3,8; -0,2)	0,033
	PL	250	-	4,7 (3,1; 6,4)		

<sup>^^</sup> Kwestionariusz FACT-G (ang. general) zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego; <sup>^^</sup> Kwestionariusza FACT-G7 składa się z podzbioru w skali FACT G i uwzględnia 7 pytań w ramach następujących domen: dobrostan fizyczny (brak energii, ból oraz nudności), dobrostan emocjonalny (pogorszenie samopoczucia), dobrostan funkcjonalny (senność, zadowolenie z życia, satysfakcja z jakości życia), ESC- podskala FACT, specyficzna na nowotwory przełyku składa się z 17 dodatkowych pytań celu oceny objawów związanych z polykaniem, wokalizacją, oddychaniem jak również innymi objawami; FACT-TOI- indeks wyników badania (ang. trial outcomes index, FACT-TOI), który jest sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanów fizycznego i funkcjonalnego oraz części swoistej dla raka przełyku (ESC).

Zarówno wśród pacjentów stosujących NIVO, jak również placebo obserwowano zbliżoną wyjściową liczbę punktów wg kwestionariusza FACT-E, jak również w podskali specyficznej dla raka przełyku (ESC).

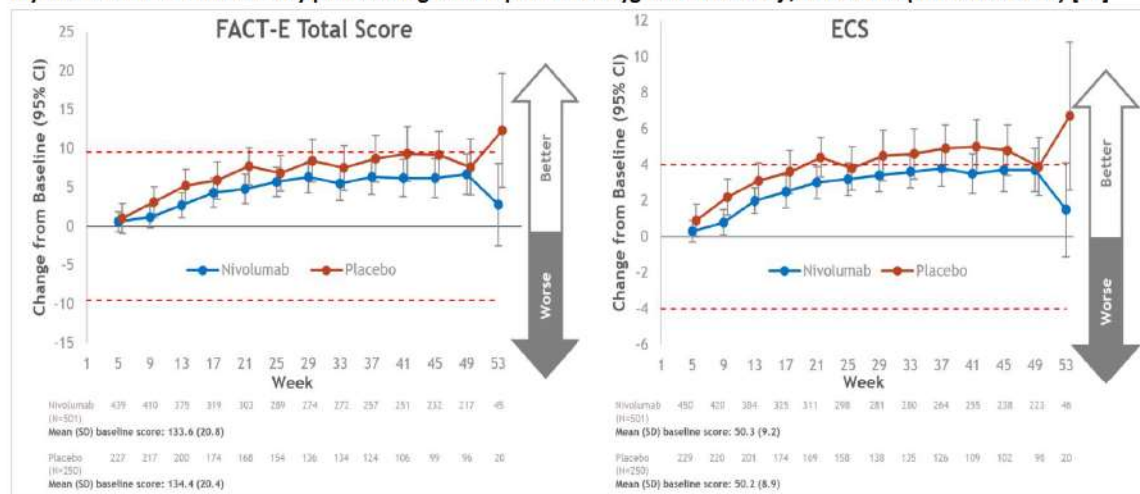
Obliczona pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO vs PL) różnica w średniej zmianie liczby punktów po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej w zakresie kwestionariusza ESC oraz indeksu wyników badania (FACT-TOI) wynoszą kolejno -1,2 (95% CI: -2,2; -0,2) oraz -2,0 (95% CI: -3,8; -0,2). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych placebo, jednak uzyskana poprawa nie jest istotna klinicznie.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie oraz klinicznie zmian w liczbie punktów wg kwestionariusza FACT-E ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych domen FACT-E, jak również FACT-G i podskali FACT-G7.

Niemniej jednak, w przypadku obu ocenianych grup pacjentów (NIVO vs PL) obserwowano korzystny trend, wskazujący na poprawę jakości życia wg FACT-E w przypadku większości analizowanych okresów obserwacji.

Wyniki w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg FACT-E podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [19]

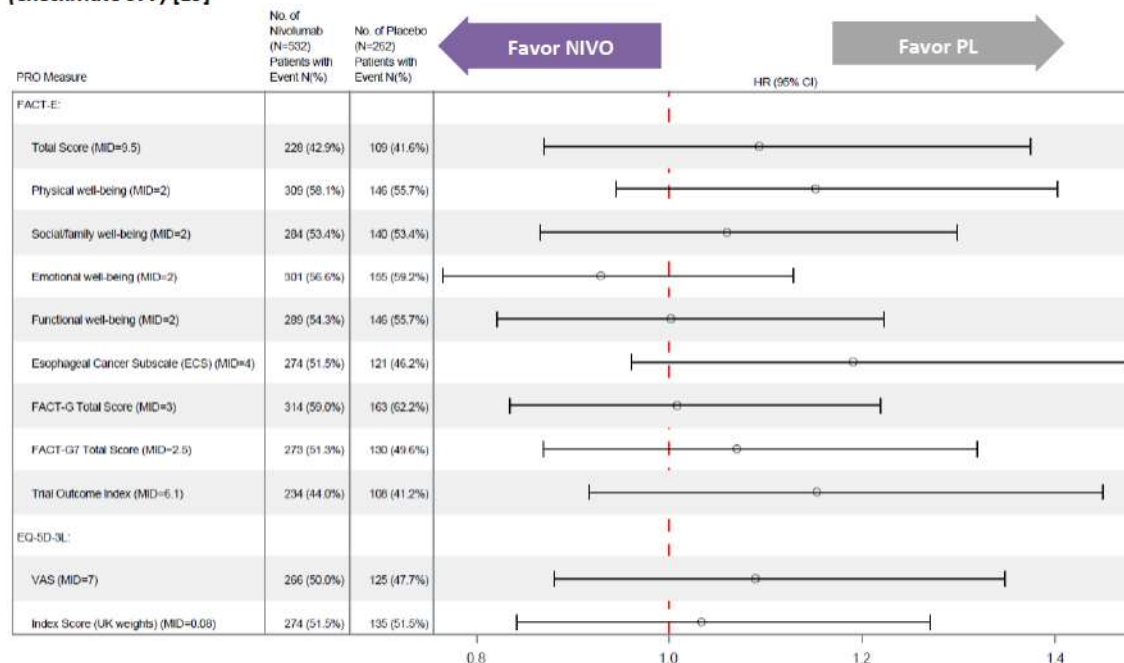


#### 4.3.6.3. Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E i EQ-5D-3L

Autorzy badania CheckMate 577 w sposób opisowy przedstawili wyniki dotyczące czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E. Prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego pogorszenia jakości życia w postaci wartości parametru HR (95% CI) z uwzględnianiem poszczególnych domen w analizowanych skalach jakości życia przedstawiono w postaci graficznej.

Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E i EQ-5D-3L zdefiniowali jako czas od randomizacji pacjentów do udziału w badaniu do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia w opinii pacjentów (PRO), osiągającego lub przekraczającego próg istotności klinicznej (ang. *minimally important difference*; MID).

**Wykres 10. Czas do pierwszego pogorszenia wg EQ-5L-3L i FACT-E i podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL (CheckMate 577) [19]**



W oparciu o powyższe dane należy wnioskować iż, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia pogorszenia jakości życia zarówno wg EQ-5D-L3, jak również FACT-E ogółem oraz z uwzględnieniem poszczególnych domen w ocenianych skalach. Przedstawione przez autorów badania w sposób graficzny hazardy względne dla wszystkich ocenianych obszarów jakości życia wg EQ-5D-3L oraz FACT-E nie wykazują istotności statystycznej.

W oparciu o informacje przedstawione przez autorów badania *CheckMate 577*, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w czasie do pierwszego pogorszenia jakości życia pacjentów, zarówno w skali FACT-E oraz EQ-5D-3L, jak również we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów.

#### 4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa niwolumabu względem placebo przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Przerwanie leczenia ogółem, jak również z powodu progresji choroby, jak również zdarzeń niepożądanych związanych lub niezwiązanych z leczeniem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, jak również związane z leczeniem z uwzględnieniem stopnia nasilenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem, jak również zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, związane z leczeniem oraz związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia (z uwzględnieniem stopnia nasilenia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopnia nasilenia.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{NIVO}=532$  vs  $N_{CHT}=260$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).

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

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.0.

W publikacji *Kelly 2021* przedstawiono wyniki z badania *CheckMate 577* dla mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca (data odcięcia *cut-off* na 12.05.2020 r.).

Dodatkowo, dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym *Kelly 2021* [21].

Dodatkowo w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dane dla dłuższego okresu obserwacji przedstawione w postaci abstraktu *Moehler 2021* [20] oraz materiałach udostępnionych przez Zleceniodawcę, tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r. [23].

#### 4.4.1. Przerwanie leczenia

Autorzy badania *CheckMate 577* analizowali częstość przerwania leczenia ogółem, jak również z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem oraz innych przyczyn.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

**Tabela 12. Przerwanie leczenia: NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18]**

Utrata pacjentów	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT/NNH (95% CI)*
Ogółem	NIVO	532	501 (94,17)*	1,41 (0,79; 2,50) p=0,243	-
	PL	262	241 (91,98)*		
Progresja choroby	NIVO	532	149 (28,01)*	0,51 (0,38; 0,70); p < 0,001	7 (3; 15)
	PL	262	113 (43,13)*		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	NIVO	532	57 (10,71)	3,81 (1,79; 8,11); p < 0,001	14 (10; 26)
	PL	262	8 (3,05)*		
Zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem	NIVO	532	15 (2,82)*	0,82 (0,35; 1,89); p=0,634	-
	PL	262	9 (3,44)*		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano zbliżoną częstość przerwania leczenia ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano znacznie niższą względem placebo częstość przerwania leczenia z powodu progresji choroby. Obliczony iloraz szans wynosi 0,51 (95% CI: 0,38; 0,70), zatem, szansa

wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 51% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO ( $p < 0,001$ ). Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 3; 15), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów NIVO zamiast PL podczas mediany obserwacji wynoszącej 24,4 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia z badania z powodu progresji choroby.

Zastosowanie leczenia niwolumabem związane było z wyższymi względem placebo odsetkami pacjentów którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Obliczony iloraz szans wynosi 3,81 (95% CI: 1,79; 8,11), co oznacza, iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie NIVO jest 3,81 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ). Należy jednak podkreślić, iż grupę kontrolną dla terapii niwolumabem stanowił brak leczenia (placebo).

#### 4.4.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zestawiono poniżej.

Tabela 13. Ciężkie zdarzenia niepożądane: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18, 20]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)</b>						
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) <sup>^</sup>	ogółem	NIVO	532	158 (30)	0,99 (0,71; 1,36); p=0,931	-
		PL	260	78 (30)		
	stopień 3-4	NIVO	532	107 (20)	0,98 (0,68; 1,42); p=0,929	-
		PL	260	53 (20)		
<b>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)</b>						
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem	ogółem	NIVO	532	40 (8) <sup>^^</sup>	2,94 (1,30; 6,65); p=0,010	21 (13; 70)
		PL	260	7 (3)		
	stopień 3-4	NIVO	532	29 (5)	4,94 (1,49; 16,37); p=0,009	24 (15; 64)
		PL	260	3 (1)		
<b>Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.</b>						
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem	ogółem	NIVO	532	41 (8)	3,02 (1,33; 6,82); p=0,008	20 (13; 62)
		PL	260	7 (3)		
	stopień 3-4	NIVO	532	31 (6)	5,30 (1,61; 17,50); p=0,006	22 (15; 53)
		PL	260	3 (1)		

SAE - ciężkie działania niepożądane (ang. *treatment related adverse events*); \*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> analizowano działania niepożądane występujące od zastosowania pierwszej dawki NIVO lub placebo do 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki ocenianej interwencji; <sup>^^</sup> odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego w grupie NIVO w stopniu 5, tj. zatrzymanie akcji serca, które finalnie w ocenie badacza uznano jednak za niezwiązane z leczeniem NIVO

#### Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)

W obu analizowanych grupach terapeutycznych (NIVO vs PL) odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 były takie same i wynosiły kolejno 30% oraz 20%. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Zarówno wśród pacjentów leczonych NIVO, jak również PL obserwowano niską częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (8% vs 3%) oraz SAE w stopniu 3-4 (5% vs 1%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem NIVO (bez względu na stopień nasilenia zdarzenia) należały zmęczenie, biegunka, świąd oraz wysypka), natomiast w przypadku grupy placebo była to biegunka oraz

zmęczenie.

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem wynosi 2,94 (95% CI: 1,30; 6,65), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest 2,94 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych PL. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,010$ ). Parametr NNH wynosi 21 (95% CI:13; 70), co oznacza, iż lecząc 21 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem.

Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia wynosi 4,94 (95% CI: 1,49; 16,37), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest 4,94 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych PL. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,009$ ). Parametr NNH wynosi 24 (95% CI:15; 64), co oznacza, iż lecząc 24 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3-4.

#### Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.

Należy podkreślić, iż podczas dłuższego okresu obserwacji obliczone ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również występujących w 3-4 stopniu nasilenia są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych placebo, analogicznie jak w przypadku krótszego okresu obserwacji (Kelly 2021.: 24,4 mies: data odcięcia danych 15 maj 2020 r.).

Należy jednak mieć na uwadze, iż grupę kontrolną dla niwolumabu stanowi placebo. Natomiast niska częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE), jak również SAE w stopniu 3-4 świadczy o tym, iż niwolumab jest bezpieczną opcją terapeutyczną w adjuwantowej terapii raka przełyku/połączenia żołądkowo-przełykowo.

#### 4.4.3. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CheckMate 577* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane: NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18, 20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
<b>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)</b>						
Zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	ogółem	NIVO	532	510 (96)	1,62 (0,85; 3,11); p=0,146	-
		PL	260	243 (93)		
	stopień 3-4	NIVO	532	183 (34)	1,10 (0,80; 1,51); p=0,559	-
		PL	260	84 (32)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia <sup>^#</sup>	ogółem	NIVO	532	68 (13)	1,76 (1,04; 2,97); p=0,034	20 (11; 235)
		PL	260	20 (8)		
	stopień 3-4	NIVO	532	38 (7)	1,17 (0,64; 2,15); p=0,604	-
		PL	260	16 (6)		

Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)						
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ogółem	NIVO	532	376 (71)	2,86 (2,10; 3,88); p<0,001	5 (4; 6)
		PL	260	119 (46)		
	stopień 3-4	NIVO	532	71 (13)	2,52 (1,41; 4,48); p=0,002	14 (9; 32)
		PL	260	15 (6)		
Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.						
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ogółem	NIVO	532	379 (71)	2,80 (2,06; 3,81); P < 0,001	5 (4; 6)
		PL	260	122 (47)		
	stopień 3-4	NIVO	532	74 (14)	2,46 (1,40; 4,32); p=0,002	13 (9; 31)
		PL	260	16 (6)		
Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)						
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia#	ogółem	NIVO	532	48 (9)	3,12 (1,46; 6,71); p=0,003	17 (12;43)
		PL	260	8 (3)		
	stopień 3-4	NIVO	532	26 (5)	1,86 (0,80; 4,34); p=0,153	-
		PL	260	7 (3)		
Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.						
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	ogółem	NIVO	532	49 (9)	3,20 (1,49; 6,89); p=0,003	17 (11; 40)
		PL	260	8 (3)		
	stopień 3-4	NIVO	532	26 (5)	1,86 (0,80; 4,34); p=0,153	-
		PL	260	7 (3)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^ analizowano zdarzenia niepożądane występujące od zastosowania pierwszej dawki NIVO lub placebo do 30 dnia po zastosowaniu ostatniej dawki ocenianej interwencji; # odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego w grupie NIVO w stopniu 5, tj. zatrzymanie akcji serca, które finalnie w ocenie badacza uznano jednak za niezwiązane z leczeniem NIVO

#### Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiące (data odcięcia danych: 12.05.2020 r.)

Wśród pacjentów leczonych NIVO, jak również PL obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem wynosi 1,76 (95% CI: 1,04; 2,97), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest 1,76 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów stosujących PL. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,034). Parametr NNH wynosi 20 (95% CI:11; 235), co oznacza, iż lecząc 20 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia ogółem. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w stopniu 3-4 nie jest istotny statystycznie (p= 0,604).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3-4 wynoszą kolejno 2,86 (95% CI: 2,10; 3,88) oraz 2,52 (95% CI:1,41; 4,48), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszych punktów końcowych wśród pacjentów leczonych NIVO jest odpowiednio 2,86 i 2,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie. Parametry NNH wynoszą kolejno 5 (95% CI: 4; 6) i 14 (95% CI: 9;32), co oznacza, iż lecząc odpowiednio 5 i 14 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać



wystąpienia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem ogółem oraz zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w stopniu 3-4.

Terapia niwolumabem związana była z wyższą względem pacjentów stosujących placebo częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do wycofania leczenia ogółem wynosi 3,12 (95% CI: 1,46; 6,71), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest 3,12 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów stosujących PL. Wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,003$ ). Parametr NNH wynosi 17 (95% CI: 12; 43), co oznacza, iż lecząc 17 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem i prowadzącego do przerwania leczenia ogółem. Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego w stopniu 3-4 nie wykazuje znamienności statystycznej.

Interpretując wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans należy mieć na uwadze, iż grupę kontrolną dla niwolumabu w badaniu *CheckMate 577* stanowi placebo.

**Mediana okresu obserwacji: data odcięcia danych: luty 2021 r.**

Profil bezpieczeństwa niwolumabu względem placebo podczas dłuższego okresu obserwacji pozostał zbliżony. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych okresach obserwacji była porównywalna.

#### 4.4.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CheckMate 577* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących u  $\geq 5\%$  w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 15. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie NIVO lub PL (*CheckMate 577*) [18]**

Punkt końcowy <sup>A</sup>		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*
Zmęczenie	Ogółem	NIVO	532	90 (17)	1,62 (1,04; 2,54); p=0,034	18 (10; 216)
		PL	260	29 (11)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	6 (1)	2,95 (0,35; 24,67); p=0,317	-
		PL	260	1 (<1)		
Biegunka	Ogółem	NIVO	532	88 (17)	1,12 (0,75; 1,69); p=0,579	-
		PL	260	39 (15)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	2 (<1)	0,49 (0,07; 3,48); p=0,473	-
		PL	260	2 (<1)		
Świąd	Ogółem	NIVO	532	53 (10)	2,71 (1,35; 5,42); p=0,005	17 (11; 48)
		PL	260	9 (3)		
	Stopień 3	NIVO	532	2 (<1)	1,96 (0,22; 17,64); p=0,548	-
		PL	260	0 (0)		
Wysypka	Ogółem	NIVO	532	52 (10)	2,71 (1,35; 5,42); p=0,005	17 (11; 48)
		PL	260	10 (4)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	4 (<1)	1,96 (0,22; 17,64); p=0,548	-
		PL	260	1 (<1)		
Ogółem		NIVO	532	50 (9)	6,64 (2,37; 18,59);	13 (10; 22)

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Niedoczynność tarczycy	PL	260	4 (2)	p<0,001	-	
	NIVO	532	0 (0)			
	PL	260	0 (0)			
Nudności	Ogółem	NIVO	532	47 (9)	1,84 (0,98; 3,47); p=0,059	-
		PL	260	13 (5)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	0 (0)	-	-
		PL	260	0 (0)		
Nadczynność tarczycy	Ogółem	NIVO	532	35 (7)	18,24 (2,48; 133,90); p=0,004	17 (12; 28)
		PL	260	1 (<1)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	0 (0)	-	-
		PL	260	0 (0)		
Ból stawów	Ogółem	NIVO	532	30 (6)	3,82 (1,33; 10,97); p=0,013	25 (16; 82)
		PL	260	4 (2)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	1 (<1)	2,49 (0,06; 105,45); p=0,632	-
		PL	260	0 (0)		
Wzrost poziomu AST <sup>^</sup>	Ogółem	NIVO	532	29 (5)	1,44 (0,69; 3,0); p=0,329	-
		PL	260	10 (4)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	2 (<1)	3,99 (0,11;150,26); p=0,455	-
		PL	260	0 (0)		
Astenia	Ogółem	NIVO	532	28 (5)	3,56 (1,23; 10,25); p=0,019	27 (17; 114)
		PL	260	4 (2)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	0 (0)	-	-
		PL	260	0 (0)		
Zmniejszenie apetytu	Ogółem	NIVO	532	26 (5)	2,62 (0,99; 6,91); p=0,051	-
		PL	260	5 (2)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	0 (0)	-	-
		PL	260	0 (0)		

AST – aminotransferaza asparaginianowa; \*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^ analizowano zdarzenia niepożądane występujące od zastosowania pierwszej dawki NIVO lub placebo do 30 dnia po zastosowaniu ostatniej dawki ocenianej interwencji

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia biegunki, wzrostu poziomu AST oraz zmniejszenia apetytu ogółem, jak również w stopniu 3-4.

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem (NIVO) odnotowano istotnie statystycznie wyższą niż w grupie placebo częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: zmęczenie, świąd, wysypka oraz ból stawów. Należy podkreślić, iż obliczone dla powyższych punktów końcowych zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 nie wykazują istotności statystycznej.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia niedoczynności oraz nadczynności tarczycy ogółem, jak również nudności i astenii ogółem są istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących placebo. Autorzy publikacji *CheckMate 577* nie odnotowali jednak przypadków wystąpienia niniejszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4.

#### 4.4.5. Immunologiczne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CheckMate 577* analizowali zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii.

Ocenie poddano zdarzenia niepożądane ogółem, jak również występujące w stopniu 3-4.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii; NIVO vs PL (*CheckMate 577*) [18]

Immunologiczne zdarzenia niepożądane <sup>^#</sup>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Endokrynologiczne	Ogółem	NIVO	532	93 (17)	8,97 (3,87; 20,77); p<0,001	7 (6;9)
		PL	260	6 (2)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	5 (<1)	8,52 (0,25; 288,42); p=0,233	-
		PL	260	0 (0)		
Żołądkowo-jelitowe	Ogółem	NIVO	532	91 (17)	1,13 (0,76; 1,70); p=0,541	-
		PL	260	40 (15)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	4 (<1)	0,65 (0,14; 2,92); p=0,573	-
		PL	260	3 (1)		
Wątroba	Ogółem	NIVO	532	49 (9)	1,36 (0,78; 2,39); p=0,279	-
		PL	260	18 (7)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	6 (1)	0,73 (0,20; 2,61); p=0,628	-
		PL	260	4 (2)		
Płuca	Ogółem	NIVO	532	23 (4)	2,89 (0,99; 8,45); p=0,052	-
		PL	260	4 (2)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	6 (1)	2,95 (0,35; 24,67); p=0,317	-
		PL	260	1 (<1)		
Nerki	Ogółem	NIVO	532	7 (1)	1,72 (0,35; 8,34); p=0,501	-
		PL	260	2 (<1)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	1 (<1)	2,49 (0,06; 105,45); p=0,632	-
		PL	260	0 (0)		
Skóra	Ogółem	NIVO	532	130 (24)	2,68 (1,73; 4,16); p<0,001	8 (6;13)
		PL	260	28 (11)		
	Stopień 3-4	NIVO	532	7 (1)	3,45 (0,42; 28,22); p=0,248	-
		PL	260	1 (<1)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Analizowane zdarzenia niepożądane wymagały stałego monitorowania/interwencji; <sup>#</sup>zdarzenia niepożądane występujące od momentu zastosowania pierwszej dawki leku do 30 dni od zastosowania ostatniej dawki ocenianej interwencji

Większość występujących zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii, które związane były z leczeniem występowało w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Częstość występowania niniejszych punktów końcowych w stopniu 3-4 była bardzo niska i wynosiła zaledwie ≤ 1%. Autorzy badania *CheckMate 577* nie odnotowali żadnego przypadku immunologicznego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem w stopniu 5.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia endokrynologicznych oraz skórnych immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem wynoszą kolejno 8,97 (95% CI: 3,87; 20,77) oraz 2,68 (95% CI: 1,73; 4,16), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszych punktów końcowych wśród pacjentów

leczonych NIVO jest 8,97 i 2,68 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie. Parametry NNH wynoszą kolejno 7 (95% CI:6; 9) i 8 (95% CI:6;13), co oznacza, iż lecząc odpowiednio 7 i 8 pacjentów NIVO zamiast PL podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku endokrynologicznego oraz skórnoego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii. Należy zaznaczyć, iż ilorazy szans endokrynologicznych oraz skórnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3-4 nie wykazują istotności statystycznej.

Porównywane grupy pacjentów są zbliżone pod względem częstości występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych oraz płucnych, wątrobowych i nerkowych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii ogółem, jak również występujących w 3-4 stopniu nasilenia. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie są znamienne statystycznie.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w grupie pacjentów leczonych NIVO należało zapalenie płuc (4 pacjentów/<1%) oraz wysypka (4 pacjentów/<1%). Niniejsze zdarzenia niepożądane obserwowano u jednego pacjenta w grupie placebo (<1%).

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii oraz mediany do wystąpienia (ang. *onset*) lub ustąpienia (ang. *resolution*) poszczególnych sTRAE przedstawiono na poniższej tabeli.

**Tabela 17. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii; NIVO vs PL (CheckMate 577) [21, 18]**

Immunologiczne ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Interwencja [N=532]	sTRAE n (%)	Mediana do wystąpienia sTRAE, mies. (zakres)	Mediana do ustąpienia sTRAE, mies. (zakres)	Liczba pacjentów otrzymujących leczenie immunomodulujące (%)	Liczba pacjentów u których ustąpiły sTRAEs
Endokrynologiczne	NIVO	93 (17)	9,7 (1,7; 52,4)	21,1 (2,0; 150,0)	10 (11)	62 (67)
Żołądkowo-jelitowe		91 (17)	7,4 (0,1; 49,3)	3,5 (0,1; 84,1)	9 (10)	83 (94)
Wątroba		49 (9)	6,1 (1,1; 49,3)	7,6 (0,4; 126,4)	7 (14)	37 (80)
Płuca		23 (4)	12,7 (4,0; 47,9)	5,9 (0,7; 65,0)	17 (74)	17 (74)
Nerki		7 (1)	12,1 (1,9; 37,1)	2,6 (0,7; 17,0)	2 (29)	6 (100)
Skóra		130 (24)	6,1 (0,1; 49,0)	17,9 (0,1; 163,1)	50 (38)	85 (65)

sTRAE- ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

Do najczęściej występujących ciężkich TRAE o potencjalnie immunologicznej etiologii należą zaburzenia w obrębie skóry (24%) oraz endokrynologiczne oraz żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych ma łagodny charakter (stopień 1-2). Częstość występowania sTRAE w 3-4 stopniu jest niska i wynosi  $\leq 1\%$ . Nie obserwowano przypadków wystąpienia sTRAE o potencjalnie immunologicznej etiologii, występujących w stopniu 5.

Mediana do wystąpienia płucnych oraz nerkowych zdarzeń niepożądanych była najdłuższa i wynosiła 12,1-12,7 miesiąca. Mediana do ustąpienia endokrynologicznych sTRAE była najdłuższa i wynosiła 21,1 miesiąca.

Podczas analizowanego okresu obserwacji sTRAE o potencjalnie immunologicznej etiologii ustąpiły u większość pacjentów, tj. u 100% pacjentów za zaburzeniami w obrębie nerek, 94% pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, 74% z zaburzeniami ze strony płuc oraz u 65-67% pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi oraz skórnyymi sTRAE.

## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIWOLUMABU W SKOJARZENIU Z CHEMIOTERAPIĄ VS CHEMIOTERAPIA W 1. LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO PRZEŁYKU (ESCC)

### 5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *CheckMate 648*. W badaniu oceniono efektywność kliniczną niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl oraz cisplatynę (FLU+CIS) lub w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) w porównaniu z chemioterapią FLU+CIS w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) [24].

Dodatkowo wyniki badania *CheckMate 648* dotyczące jakości życia pacjentów zostały przedstawione w posterze konferencyjnym *Bridgewater 2022* [25] oraz materiałach konferencyjnych -prezentacji *Ogata 2022*, analizującej dane dla japońskiej subpopulacji pacjentów względem populacji ogółem.

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 648* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

W celu losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*). Zastosowano randomizację blokową (liczba bloków wynosi 3), ze stratyfikacją pacjentów ze względu na status PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ), rejon geograficzny (Azja Wschodnia: Japonia, Korea, Tajwan vs pozostałe kraje Azji vs reszta świata), stan sprawności wg ECOG (0 vs 1) oraz liczbę organów z przerzutami ( $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ).

#### Charakterystyka populacji docelowej

Łącznie do badania *CheckMate 648* zakwalifikowano 970 pacjentów w ramach następujących grup terapeutycznych:

- $N_{NIVO+CHT} = 321$
- $N_{NIVO+IPI} = 325$
- $N_{CHT} = 324$

Niemniej jednak, populację docelową w niniejszym przeglądzie stanowią pacjenci z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$ , tj. 472 pacjentów ( $N_{NIVO+CHT}=158$ ,  $N_{NIVO+IPI}=158$ ,  $N_{CHT}=157$ ). Ogólna populacja pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 648* nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

#### Główne kryteria włączenia do badania *CheckMate 648* to:

- Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, bez względu na status ekspresji PD-L1, niepoddający się leczeniu oraz u których nie zastosowano uprzednio leczenia systemowego (1 linia leczenia);
- Pacjenci z płaskonabłonkowym lub gruczołowo-płaskonabłonkowym rakiem przełyku;
- Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.;
- Wcześniejsza terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa, definitywna chemioterapia, radioterapia i/lub chemioradioterapia była dozwolona jeśli stosowana była zgodnie z intencją leczenia (ang. *curative intent*);

- Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1 (stopień sprawności w niniejszej skali zawiera się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższa liczba punktów świadczy o mniejszej sprawności pacjenta);
- Prawidłową funkcją organu;
- Możliwością dostarczenia świeżej lub archiwalnej próbki guza z możliwą do oceny ekspresją ligandu PD-L1 ( $\geq 1\%$  lub  $< 1\%$  lub nieokreślona).

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

- Pacjenci, którzy powrócili do zdrowia po skutkach przeprowadzenia poważnego zabiegu operacyjnego, lub znaczącym urazie na co najmniej 14 dni przed randomizacją;
- Pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia lub wystąpienia przetoki z powodu widocznego naciekania guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (aorta lub tchawica);
- Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy typu 1 lub niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wymagającym jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego;
- Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym ukierunkowanym na ko-stymulację limfocytów T lub punktów kontrolnych reakcji immunologicznej (ang. *immune checkpoint inhibitors*);
- Pacjenci ze schorzeniami wymagającymi leczenia systemowego albo jednym z kortykosteroidów ( $> 10$  mg/dobę lub ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym
- Pacjenci, którzy stosują sterydy wziewne lub miejscowe lub steroidową terapię zastępczą nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu w przypadku aktywnej choroby immunologicznej.

**Schemat leczenia stosowany w poszczególnych grupach pacjentów wyglądał następująco:**

- ❖ **NIVO+CHT:** Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 240 mg w dniu 1 oraz 15 dniu cyklu, stosowano co 2 tygodnie + chemioterapia we wlewie dożylnym stosowanym co 4 tygodnie (fluorouracyl w dawce  $800 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała w dniach 1-5 oraz cisplatyna we wlewie dożylnym w dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu);
- ❖ **NIVO+IPI:** Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni;
- ❖ **CHT:** Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce  $800 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała w 1 dniu cyklu.

Leczenie kontynuowano wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub do 24 miesięcy obserwacji. U pacjentów w ramieniu niwolumabu z chemioterapią, u których przerwano stosowanie fluorouracylu i (lub) cisplatyny, dozwolone było podawanie pozostałych składników schematu leczenia.

Mediana okresu obserwacji w grupie leczonej NIVO+CHT wynosiła 12,1 miesiąca (zakres: 0,1; 40 miesięcy), natomiast w grupach IPI+CHT oraz CHT wynosiła kolejno: 12,1 miesiąca (zakres: 0,2; 38,7 miesięcy) i 9,5 miesiąca (zakres: 0,0; 36,2).

Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$  wynosiła 64 lata, zdecydowaną większość pacjentów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych stanowili mężczyźni (79%-83%) rasy azjatyckiej (72%-73%). Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 posiadało 45% pacjentów, natomiast ECOG wynoszący 1 – 55% pacjentów. Liczba osób z  $\leq 1$  przerzutem wynosi 50%-51%, natomiast odsetek pacjentów z  $\geq 2$  przerzutami wynosi 49%-50%.

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

### Oceniane punkty końcowe

W badaniu *CheckMate 648* pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*; OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) analizowane zgodnie z kryteriami *RECIST 1.1*.

Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od randomizacji do zgonu, natomiast przeżycie bez progresji (PSF) jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, stabilizacja choroby, progresja choroby), trwająca odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, ekspozycja na badane leczenie, konieczność zastosowania kolejnej terapii, jakość życia pacjentów oraz ocenę bezpieczeństwa (rezygnacja/przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu lub przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii).

**Badanie *CheckMate 648* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji (NIVO+CHT) w populacji docelowej (2 wnioskowane wskazanie: 1 linia leczenia zaawansowanego ESCC), a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

## 5.2. Ocena heterogeniczności badań

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

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (*CheckMate 648*), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *CheckMate 648* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

## 5.3. Skuteczność kliniczna

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

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response rate*, ORR) oraz z uwzględnieniem poszczególnych rodzajów odpowiedzi;
- Trwająca odpowiedź na leczenie;
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- Ekspozycja na badane leczenie;
- Zastosowanie kolejnej terapii
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):

- Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D – 3L i FACT – E.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *CheckMate 648* było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

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

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Wyniki dotyczące OS i PFS oraz odpowiedzi na leczenie oceniane były przez *Zaslepioną Niezależną Komisję Centralną* (ang. *Blinded Independent Central Review; BICR*) na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizę punktów końcowych dotyczących OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, jak również zastosowanie kolejnej terapii przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych zarówno w przypadku populacji wnioskowanej czyli pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , jak również populacji ogółem.

Należy podkreślić, iż badanie *CheckMate 648* skonstruowano w taki sposób, iż w pierwszej kolejności analizowano skuteczność kiniczną porównywanych interwencji w populacji z ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$ , a następnie w populacji ogółem (bez wglądu na poziom ekspresji PD-L1) – hierarchizacja postępowania. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT.

Mając na uwadze populację wnioskowaną (pacjenci z ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$ ) w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji autorzy przeglądu przedstawili dane dotyczące populacji wnioskowanej (populacja ogólna badania *CheckMate 648* nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy). Wyjątek stanowił jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności czyli ekspozycja na badane leczenie - ze względu na brak danych w populacji docelowej wyniki przedstawiono dla szerszej populacji pacjentów, tj. populacji ogółem.

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

### 5.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dotyczące pierwszorzędownego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) zostały przedstawione w publikacji do badania *CheckMate 648 - Doki 2022* [24].

Mediana obserwacji dla analizowanego punktu końcowego wynosi minimum 13 miesięcy.

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ .

Dane dotyczące niniejszego punktu końcowego w subpopulacjach pacjentów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

**Tabela 18. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [24]**

Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]*	HR (CI) $\pm$
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	158	15,4 (11,9; 19,5)	0,54 (99,5%: 0,37; 0,80); p<0,001
	CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)	

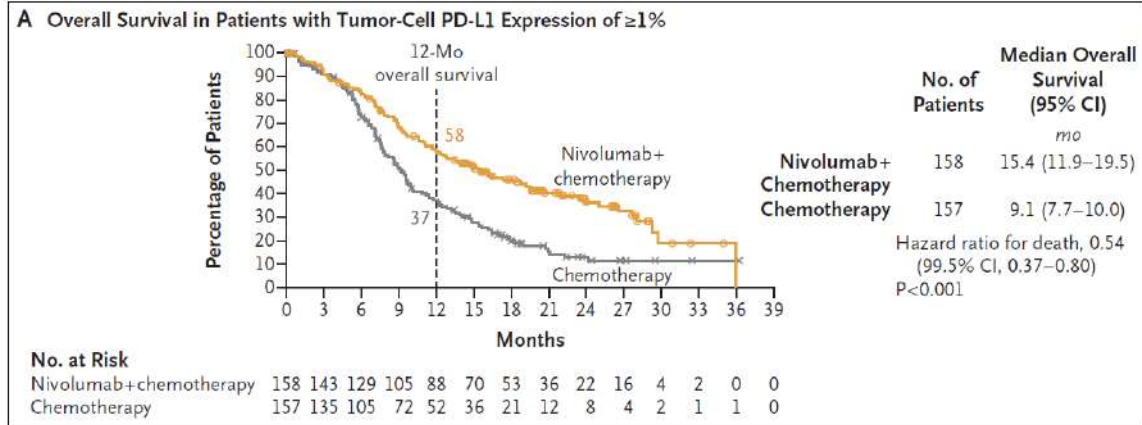
\* Oszacowano metodą *Kapłana-Meiera*;  $\pm$  Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano **znacznie wyższe** względem pacjentów leczonych CHT odsetki pacjentów którzy przeżyli w 12 miesiącu obserwacji (58% w grupie NIVO+CHT vs 37% w grupie CHT).



Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w populacji docelowej czyli w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$  przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 11. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20]**



Wśród pacjentów leczonych NIVO w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 6,3 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią.

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 648* hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,54 (99,5% CI: 0,37; 0,80), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CHT ryzyko wystąpienia zgonu jest o 46% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (CHT)**. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem ( $p < 0,001$ ).

W ramach badania *CheckMate 648* przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego (OS) w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów z ESCC i PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ . Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

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

Autorzy badania *CheckMate 648* jako drugi główny punkt końcowy analizowali przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

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

**Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [24]**

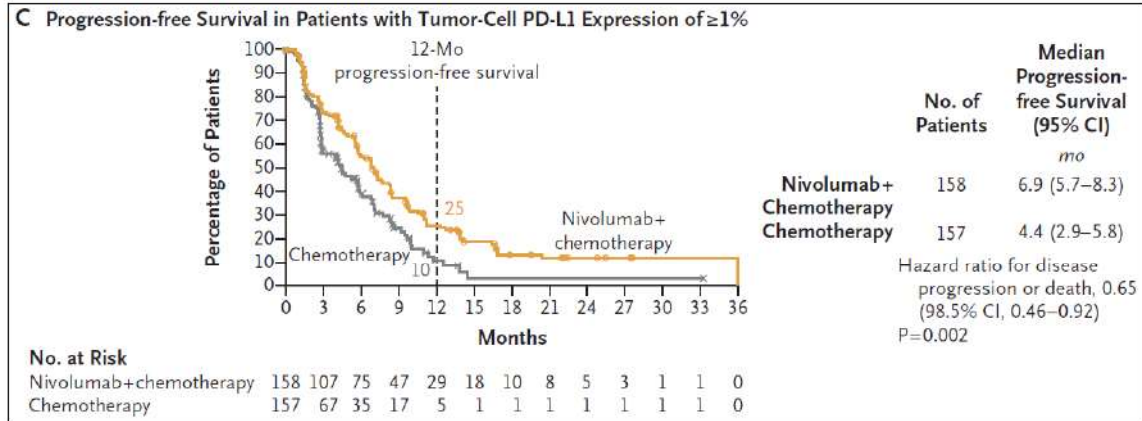
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]*	HR (CI) <sup>±</sup>
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	158	6,9 (5,7; 8,3)	<b>0,65</b> <b>(98,5%: 0,46; 0,92);</b> <b>p=0,002</b>
	CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)	

\* Oszacowano metodą *Kapłana-Meiera*; <sup>±</sup> Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa

Wśród pacjentów leczonych NIVO w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby o 2,5 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia PFS w porównywanych grupach terapeutycznych (NIVO+CHT vs CHT) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]



Obliczony przez autorów badania *CheckMate 648* hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,65 (98,5% CI: 0,46; 0,92), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CHT ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 35% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem ( $p=0,002$ ).

### 5.3.3. Odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizację choroby (SD) lub progresję choroby (PD) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1.

Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$  przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	NIVO+CHT	158	84 (53)	4,61 (2,79; 7,62); p<0,001	3 (3; 5)
	CHT	157	31 (20)		
Odpowiedź całkowita (CR)	NIVO+CHT	158	26 (16)	3,67 (1,61; 8,38); p=0,002	9 (6; 22)
	CHT	157	8 (5)		
Częściowa odpowiedź (PR)	NIVO+CHT	158	58 (37)	3,38 (1,95; 5,85); p<0,001	5 (4; 8)
	CHT	157	23 (15)		
Stabilizacja choroby (SD)	NIVO+CHT	158	40 (25)	0,40 (0,25; 0,64); p<0,001	5 (4; 11)
	CHT	157	72 (46)		
Progresja choroby (PD)	NIVO+CHT	158	22 (14)	0,90 (0,48; 1,68); p=0,732	-
	CHT	157	24 (15)		
Nie określono/ brak oceny	NIVO+CHT	158	12 (8)	0,35 (0,17; 0,71); p=0,004	9 (6; 25)
	CHT	157	30 (19)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (CHT) częstość

występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (53% vs 20%). Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 4,61 (95%CI: 2,79; 7,62); co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT jest 4,61 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem ( $p < 0,001$ ). Parametr NNT wynosi 3 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT obserwowano wyższą względem CHT częstość występowania całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie wynoszą kolejno 3,67 (95% CI: 1,61; 8,38) oraz 3,38 (95% CI: 1,95; 5,85), co oznacza iż szansa wystąpienia niniejszych punktów końcowych w grupie NIVO+CHT jest odpowiednio o 3,67 i 3,38 razy wyższą względem grupy leczonej CHT. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

W grupie pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano niższe względem grupy kontrolnej odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ( $p=0,732$ ).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia nie określonej/nie ocenionej odpowiedzi na leczenie [OR= 0,35 (95% CI: 0,17; 0,71)]. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,004$ ).

### 5.3.4. Trwająca odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano trwającą odpowiedź na leczenie.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 21. Trwająca odpowiedź na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Populacja	Interwencja	N*	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	84	11 (13)	4,52 (0,56; 36,58); p=0,157	-
	CHT	31	1 (3)		

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź

Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem odnotowano znacznie wyższą względem pacjentów stosujących chemioterapię częstość występowania trwającej odpowiedzi na leczenie (13% vs 3%). Niemniej jednak obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej ( $p=0,157$ ).

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

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Populacja	Interwencja	N*	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana (zakres) [msc.]
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	84	min. 13 msc.	1,5 (0,6; 4,3)
	CHT	31		1,5 (1,3; 9,7)

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie

Podczas mediany obserwacji wynoszącej min. 13 miesięcy, w obu porównywanych grupach terapeutycznych mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,5 miesiąca.

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

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

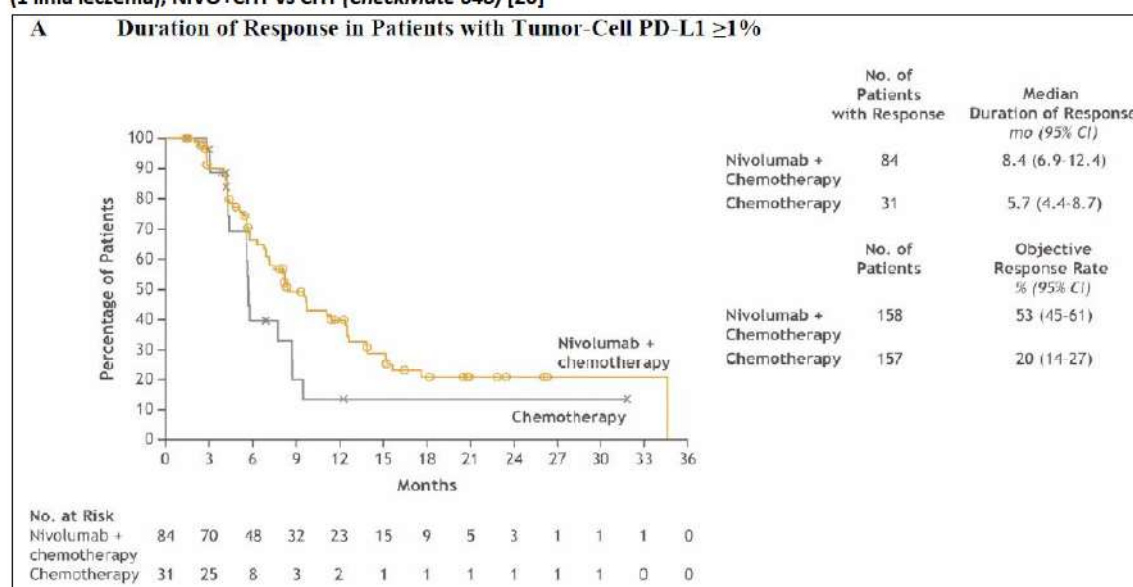
**Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Poułacja	Interwencja	N*	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana (zakres) [msc.]
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	84	min. 13 msc.	8,4 (6,9; 12,4)
	CHT	31		5,7 (4,4; 8,7)

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**



Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+CHT mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 2,7 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (8,4 vs 5,7 miesiąca). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z nivolumabem.

### 5.3.7. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *CheckMate 648* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, zastosowane redukcje dawkowania oraz opóźnione dawkowanie.

Autorzy badania *CheckMate 648* dane dla niniejszego punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem populacji ogółem. Dane dotyczące niniejszego punktu końcowego przedsta

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Ekspozycja na badane leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Parametr		NIVO+CHT [N=310]	CHT [N=304]
<b>Okres obserwacji: minimum 13 miesięcy</b>			
Mediana czasu trwania leczenia w miesiącach (zakres)	NIVO+CHT	5,7 (0,1–30,6)	-
	NIVO	5,6 (0,0–24,7)	-
	CHT	-	3,4 (0,0–19,5)
	Cisplatyna	4,0 (0,0–21,3)	2,9 (0,0–16,9)
	Fluorouracyl	4,8 (0,1–30,6)	3,4 (0,1–19,5)
Redukcja dawki, n (%)*^	NIVO+CHT	-	-
	NIVO	-	-
	CHT	-	-
	Cisplatyna	105 (34)	75 (25)
	Fluorouracyl	65 (21)	36 (12)
Opóźnienie dawki, n (%)*^	NIVO+CHT	-	-
	NIVO	198 (64)	-
	CHT	-	-
	Cisplatyna	156 (50)	114 (38)
	Fluorouracyl	174 (56)	118 (39)

\*Redukcja dawki nie była dozwolona w przypadku niwolumabu; ^ w przypadku chemioterapii dozwolona była zmiana dawki stosowanych leków w oparciu o standardy postępowania w danym ośrodku związane z wystąpieniem toksyczności związanej z leczeniem

Mediana czasu trwania leczenia była o 2,3 miesiąca dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem NIVO+CHT względem grupy kontrolnej (5,7 mies. w grupie NIVO+CHT i 3,4 mies. w grupie CHT). W związku z powyższym można wnioskować, iż dodanie niwolumabu do leczenia schematem CHT (fluorouracyl+cisplatyna) jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem schematu CHT (dłuższy czas trwania leczenia odzwierciedla dłuższą kontrolę choroby). Z drugiej strony należy pamiętać, iż pacjenci otrzymujący NIVO wraz z chemioterapią (FLU+CIS) są dłużej narażeni na działanie analizowanej terapii oraz toksyczności z nią związanej, względem samej chemioterapii (FLU+CIS), co może mieć wpływ na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

### 5.3.8. Zastosowanie kolejnej terapii

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię po zastosowaniu ocenianych w badaniu opcji terapeutycznych (NIVO+CHT i CHT).

Dane dotyczące punktu końcowego analizowano z uwzględnieniem populacji docelowej, czyli wśród pacjentów z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$ .

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Zastosowanie kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
---------------	-------------	---	-------	------------------	---------------

Kolejne leczenie ogółem <sup>^</sup>		NIVO+CHT	158	83 (53)	0,56 (0,36; 0,89); p=0,014	8 (5; 35)
		CHT	157	104 (66)		
Radioterapia jako kolejna terapia, n (%)	Ogółem	NIVO+CHT	158	35 (22)	0,57 (0,35; 0,95); p=0,030	10 (5; 93)
		CHT	157	52 (33)		
	Curative therapy	NIVO+CHT	158	4 (3)	2,01 (0,36; 11,15); p=0,423	-
		CHT	157	2 (1)		
	Leczenie paliatywne	NIVO+CHT	158	32 (20)	0,56 (0,33; 0,94); P=0,027	10 (5; 78)
		CHT	157	49 (31)		
Chirurgia jako kolejna linia leczenia, n (%)	Ogółem	NIVO+CHT	158	4 (3)	2,01 (0,36; 11,15); p=0,423	-
		CHT	157	2 (1)		
	Chirurgia, curative	NIVO+CHT	158	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,78); p=0,501	-
		CHT	157	0 (0)		
	Chirurgia, leczenie paliatywne	NIVO+CHT	158	3 (2)	3,02 (0,31; 29,35); p=0,341	-
		CHT	157	1 (<1)		
Inne	NIVO+CHT	158	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-	
	CHT	157	1 (<1)			
Terapia systemowa jako kolejna terapia, n (%)	Ogółem	NIVO+CHT	158	78 (49)	0,74 (0,48; 1,16); P=0,193	-
		CHT	157	89 (57)		
	Anty -PD-1/PD-L1	NIVO+CHT	158	9 (6)	0,35 (0,16; 0,79); p=0,011	12 (7; 45)
		CHT	157	23 (15)		
	Niwolumab	NIVO+CHT	158	8 (5)	0,47 (0,20; 1,13); p=0,092	-
		CHT	157	16 (10)		
	Pembrolizumab	NIVO+CHT	158	0 (0)	0,20 (0,01; 4,12); p= 0,295	-
		CHT	157	2 (1)		
	Sintilimab	NIVO+CHT	158	1 (<1)	0,99 (0,06; 16,03); p=0,996	-
		CHT	157	1 (<1)		
	Kamrelizumab	NIVO+CHT	158	8 (5)	0,47 (0,20; 1,13); p= 0,092	-
		CHT	157	16 (10)		
	BI 75 4091	NIVO+CHT	158	0 (0)	-	-
		CHT	157	0 (0)		
	Sugemalimab	NIVO+CHT	158	0 (0)	3,01 (0,12; 74,78); p=0,501	-
		CHT	157	1 (<1)		
	Tislelizumab	NIVO+CHT	158	0 (0)	3,01 (0,12; 74,78); p=0,501	-
		CHT	157	1 (<1)		
	Toripalimab	NIVO+CHT	158	0 (0)	-	-
		CHT	157	0 (0)		
Anty-CTLA-4 (ipilimumab)	NIVO+CHT	158	0 (0)	-	-	
	CHT	157	0 (0)			
Inne systemowe leczenie przeciwnowotworowe, n (%) <sup>&amp;</sup>	Ogółem	NIVO+CHT	158	77 (49)	0,87 (0,56; 1,35); p=0,535	-
		CHT	157	82 (52)		
	Fluorouracyl	NIVO+CHT	158	22 (14)	0,61 (0,34; 1,10); p= 0,099	-
		CHT	157	33 (21)		
	Cisplatyna	NIVO+CHT	158	20 (13)	0,89 (0,46; 1,70); p= 0,724	-
		CHT	157	22 (14)		
Paklitaksel	NIVO+CHT	158	41 (26)	1,14 (0,68; 1,90);	-	
	CHT	157	41 (26)			

	CHT	157	37 (24)	p=0,624
Docetaksel	NIVO+CHT	158	23 (15)	1,17 (0,61; 2,22);
	CHT	157	20 (13)	p= 0,639
Oksaliplatyna	NIVO+CHT	158	6 (4)	1,51 (0,42; 5,46);
	CHT	157	4 (3)	p= 0,530
Karboplatyna	NIVO+CHT	158	7 (4)	1,17 (0,38; 3,55);
	CHT	157	6 (4)	p= 0,786
Nedaplatyna	NIVO+CHT	158	13 (8)	1,47 (0,61; 3,56);
	CHT	157	9 (6)	p= 0,387
Gimeracyl/oteracyl/tegafur	NIVO+CHT	158	8 (5)	1,62 (0,52; 5,07);
	CHT	157	5 (3)	p= 0,406
Irynotekan	NIVO+CHT	158	1 (<1)	0,19 (0,02; 1,68);
	CHT	157	5 (3)	p= 0,136

^ Zdefiniowano jako leczenie rozpoczęte w dniu lub po zastosowaniu pierwszej dawki któregoś z ocenianych leków lub dacie randomizacji w przypadku pacjentów, u których nigdy nie zastosowano ocenianego leczenia; & inne leczenie systemowe które zastosowano u  $\geq 10$  pacjentów

Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem odnotowano niższe względem pacjentów leczonych CHT odsetki pacjentów, wymagających zastosowania kolejnej linii terapii ogółem (53% vs 66%). Obliczony iloraz szans dotyczący konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia wynosi 0,56 (95% CI: 0,36; 0,89), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT stanowi 56% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem** ( $p=0,014$ ). Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 35), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej linii leczenia ogółem.

Leczenie schematem NIVO+CHT związane było z istotnie statystycznie niższą względem pacjentów stosujących chemioterapię szansą zastosowania radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia. Obliczony iloraz szans wynosi 0,57 (95%CI: 0,35; 0,95); co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT stanowi 57% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem** ( $p=0,030$ ). Parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 5; 93), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie zastosowania chirurgii, terapii systemowej oraz innego przeciwnowotworowego leczenia systemowego ogółem, jako kolejnej linii leczenia.

Należy podkreślić, iż do najczęściej stosowanego leczenia systemowego w ramach kolejnej linii terapi należało leczenie lekami z grupy anty-PD-1/PD-L1, w tym niwolumabem (NIVO+CHT: 6% vs CHT: 15%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,35 (95% CI: 0,16; 0,79) i jest istotny statystycznie ( $p=0,011$ ). Natomiast do najczęściej stosowanej innej systemowej terapii przeciwnowotworowej w ramach kolejnej linii leczenia należał fluorouracyl (NIVO+CHT: 14% vs CHT: 21%), cisplatyna (NIVO+CHT: 13% vs CHT: 14%), paklitaksel (NIVO+CHT: 26% vs CHT: 24%) oraz docetaksel (NIVO+CHT: 15% vs CHT: 13%). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

### 5.3.9. Jakość życia związana z chorobą

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych, jak również wpływ choroby na funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym, a także niepokój pacjentów związany z leczeniem zdefiniowane zostały jako punkty końcowe

oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes* - PRO). Stanowią one punkty końcowe z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Populacja PRO została zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę jakości życia na początku badania wg kwestionariusza FACT-E lub EQ-5D-3L.

Mając na uwadze wnioskowaną populację, w analizie wyników uwzględniono pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Ogólna populacja pacjentów (tj. bez względu na ekspresję PD-L1) nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Ocenę jakości życia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *ChecMate 648* przeprowadzono z wykorzystaniem następujących narzędzi:

1. **Kwestionariusz EQ-5D-3L** (ang. *Utility Index – UI*) oraz **EQ-5D-3L** (ang. *Visual Analogic Scale – VAS*).

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

2. **Kwestionariusza FACT-E** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy –Esophageal -FACT-E*) mającym na celu ocenę wpływu choroby podstawowej na przebieg leczenia oraz jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem. W ramach ogólnego kwestionariusza FACT-G analizowanych jest 27 obszarów dotyczących jakości życia pacjentów plus dodatkowo 17 obszarów jakości życia specyficznych dla raka przełyku obejmujących m.in. ocenę trudności związanych z połykaniem, wokalizacją lub oddychaniem.

W ramach oceny jakości życia wg FACT-E uwzględniono następujące podskale:

- podskalę specyficzną dla raka przełyku (ang. *Esophageal Cancer Subscale – ECS*) → **FACT-E ESC**;
- skróconą 7 punktową skalę FACT-General (**FACT-G7**);
- podskalę oceniającą samopoczucie fizyczne (ang. *physical well-being - PWB*);
- podskalę oceniającą samopoczucie emocjonalne (ang. *emotional well-being - EWB*);
- podskalę oceniającą samopoczucie funkcjonalne (ang. *functional well-being - FWB*);
- podskalę oceniającą samopoczucie społeczne (ang. *social well-being - SWB*);
- ocenę niepokoju w związku z leczeniem **FACT-E GP5** (tj. „*Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia*”);

### Sposób oceny jakości życia

Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie ankiet w skalach: EQ-5D-3L i FACT-E przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie trwania badania, tj. w pierwszym dniu cyklu, a następnie co 2 tygodnie do 7 tygodnia trwania badania, a następnie co 6 tygodni. Punkty końcowe oceniano także podczas 1 i 2 wizyty *follow up*. Na wyznaczonych wizytach w okresie *follow up* (co 3 miesiące po 2 wizycie kontrolnej) pacjentów proszono o wypełnienie ankiet w skali EQ-5D-3L oraz FACT-E ECS i FACT-G7.

Średnie zmiany analizowano przy użyciu modeli mieszanych dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed models for repeated measures* - MMRM) z wykorzystaniem danych do 49 tygodnia.

#### 5.3.9.1. Skala EQ-5D-3L - wizualna skala analogowa (VAS)

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.



Tabela 26. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 ≥1%	NIVO+CHT	2,464 (0,063; 4,865)	1,950 (-1,564; 5,463)
	CHT	0,514 (-2,332; 3,361)	

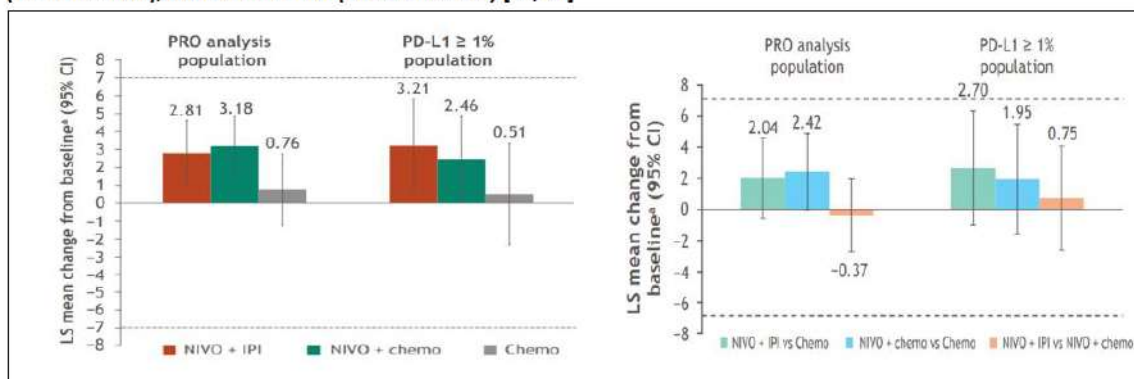
\* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana w skali EQ-5D-3L VAS w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1 ≥1% w ramieniu NIVO+CHT wynosiła 2,464 (95% CI: 0,063; 4,865), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 0,514 (95% CI: -2,332; 3,361).

Obliczona różnica średnich zmian dla porównania NIVO+CHT vs CHT wynosi 1,950 (95% CI: -1,564; 5,463). Uzyskany wynik **jest nieistotny klinicznie, jak również statystycznie**.

Poniżej zaprezentowano wizualna skala analogowa w skali EQ-5D-3L w postaci graficznej.

Wykres 14. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]



### 5.3.9.2. Skala EQ-5D-3L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia

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

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

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

Tabela 27. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 ≥1%	NIVO+CHT	-0,004 (-0,036; 0,027)	0,011 (-0,036; 0,058)
	CHT	-0,015 (-0,054; 0,023)	

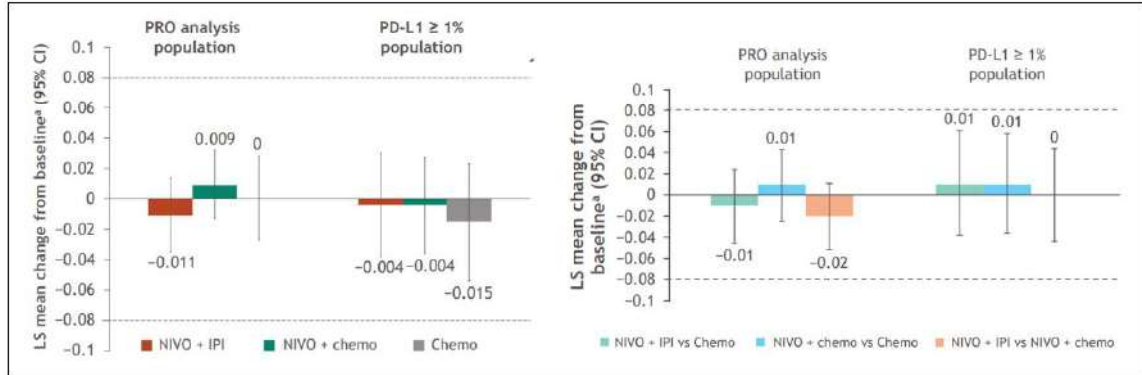
\* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana w skali EQ-5D-3L UI w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1 ≥1% w ramieniu NIVO+CHT wynosiła -0,004 (95% CI: -0,036; 0,027), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła -0,015 (95% CI: -0,054; 0,023).

Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+CHT vs CHT wynosi 0,011 [95% CI: -0,036; 0,058], uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie i statystycznie.

Poniżej zaprezentowano wskaźnik użyteczności stanu zdrowia w skali EQ-5D-3L w postaci graficznej.

**Wykres 15. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq$ 1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**



### 5.3.9.3. Kwestionariusz FACT-E

Różnice średnich zmian obliczono metodą najmniejszych kwadratów wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95%CI) dla kwestionariusza **FACT-E** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) oraz jego podskali: **FACT-E ESC** (ang. *Esophageal Cancer Subscale*), **FACT-G7** – skróconego 7-punktowego kwestionariusza FACT, oceny 4 dobrostanów (fizycznego - ang. *physical well-being* – **PWB**, emocjonalnego - ang. *emotional well-being* – **EWB**, funkcjonalnego – ang. *functional well-being* – **FWB**, społecznego – ang. *social well-being* – **SWB**).

Minimalnie istotne klinicznie różnice wg ocenianego kwestionariusza (ang. *Minimally Important Differences - MIDs*) wynoszą odpowiednio:

- FACT-E (MID=9,5 pkt.);
- FACT-E ECS (MID=4 pkt.);
- FACT-G7 (MID=2,5 pkt. );
- PWB, SWB, EWB i FWB (MID=2 pkt. ).

Wyniki dotyczące oceny niepokoju pacjentów związanego z zastosowanym leczeniem wg **FACT-E GP5** przedstawiono w postaci odsetka pacjentów oraz ilorazu szans wraz z podaniem 95% przedziału ufności (p).

Dodatkowo w ramach niniejszego kwestionariusza analizowano czas do udokumentowanego pogorszenia jakości życia w postaci mediany oraz hazardu względnego wraz z podaniem 95% przedziału ufności.

#### 5.3.9.3.1. Kwestionariusz FACT-E oraz FACT-E ESC

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów według kwestionariusza FACT-E i FACT-E ESC przedstawiono w postaci średniej zmiany w liczbie punktów w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz różnicy średnich zmian w liczbie punktów w analizowanym kwestionariuszu po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej.

Dane dotyczące jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FACT-E ogółem, oraz wg FACT-E ESC (podskali specyficznej dla raka przełyku) przedstawiono poniżej.

**Tabela 28. Ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq$ 1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
FACT - E ogółem (MID=9,5 pkt.)	NIVO+CHT	4,51 (1,46; 7,56)	2,45 (-2,09; 6,99)
	CHT	2,06 (-1,60; 5,72)	
FACT – E ESC (MID=4 pkt.)	NIVO+CHT	3,52 (2,05; 4,98)	1,71 (-0,46; 3,87)
	CHT	1,81 (0,08; 3,54)	

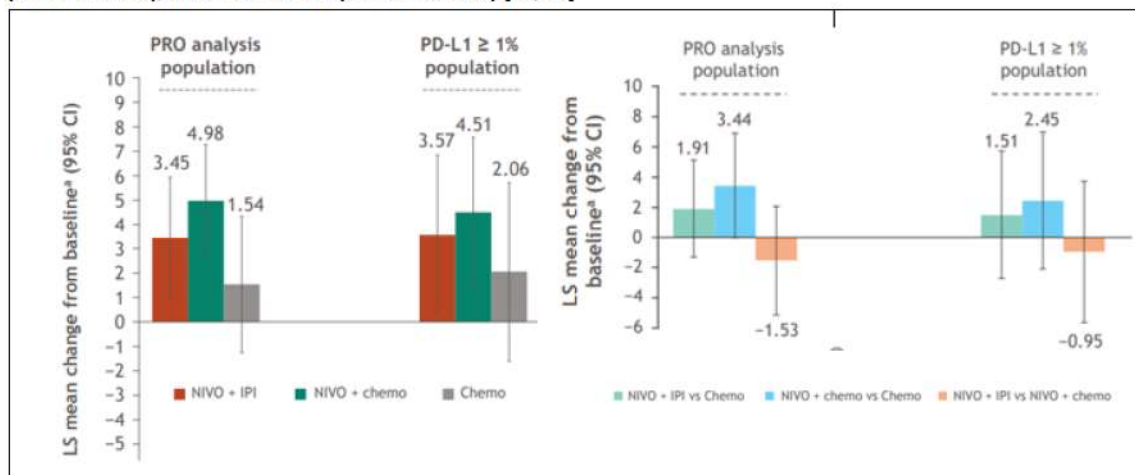
MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*)\* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM);

^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana liczby punktów wg FACT-E w populacji pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+CHT wynosiła 4,51 (95% CI: 1,46; 7,56), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 2,06 (95% CI: -1,60; 5,72). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+CHT vs CHT wynosi 2,45 (95% CI: -2,09; 6,99), uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

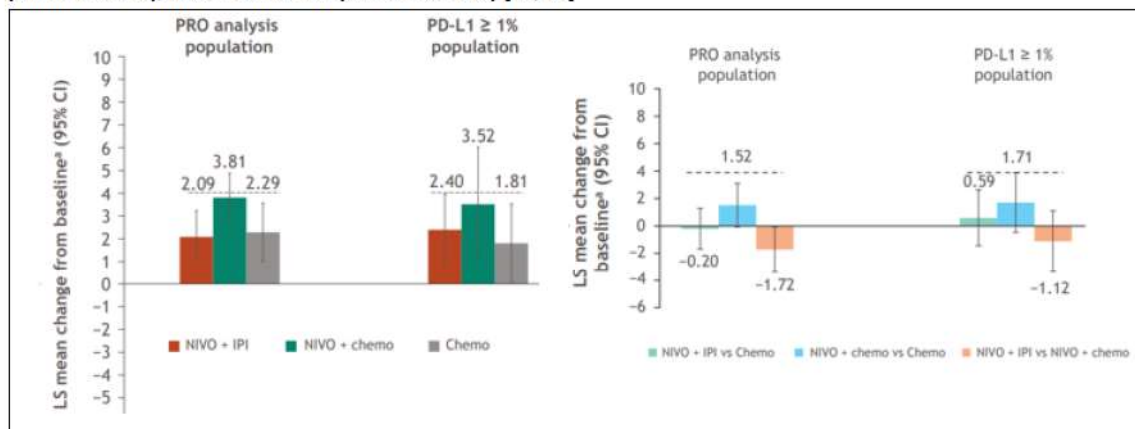
Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Różnica średnich zmian wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]



Analogicznie, średnia zmiana w podskali FACT-E ESC w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+CHT wynosiła 3,52 (95% CI: 2,05; 4,98), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 1,81 (95% CI: 0,08; 3,54). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+CHT vs CHT wynosi 1,71 (95% CI: -0,46; 3,87). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie.

Wykres 17. Różnica średnich zmian wg FACT-E ESC, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]



Zarówno w przypadku kwestionariusza FACT-E, jak również FACT-E ESC uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice średnich zmian nie wykazują istotności statystycznej oraz klinicznej.

### 5.3.9.3.2. Kwestionariusz FACT-G7

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Różnica średnich zmian wg FACT- G7 (skrótowa 7-punktowa podskala FACT) po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 ≥1% (MID=2,5 pkt.)	NIVO+CHT	0,80 (0,22; 1,39)	0,64 (-0,23; 1,52)
	CHT	0,16 (-0,55; 0,87)	

\* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana liczby punktów w podskali FACT-G7 w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1 ≥1% w ramieniu NIVO+CHT wynosiła 0,80 (95%CI: 0,22; 1,39), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 0,16 (95% CI: -0,55; 0,87). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+CHT vs CHT wynosi 0,64 (95% CI: -0,23; 1,52), uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie oraz statystycznie.

### 5.3.9.3.3. Kwestionariusz FACT-E (podskale PWD, EWB, FWB, SWB)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Tabela 30. Ocena samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, funkcjonalnego oraz społecznego wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
Samopoczucie fizyczne (ang. physical well-being - PWB) (MID=2 pkt.)	PD-L1 ≥1%	NIVO+CHT	-0,38 (-1,03; 0,26)	0,97 (-0,01; 1,95)
		CHT	-1,35 (-2,15; -0,55)	
Samopoczucie emocjonalne (ang. emotional well-being - EWB) (MID=2 pkt.)		NIVO+CHT	1,09 (0,58; 1,61)	0,09 (-0,66; 0,84)
		CHT	1,01 (0,40; 1,62)	
Dobre samopoczucie funkcjonalne		NIVO+CHT	0,49 (-0,30; 1,28)	0,41 (-0,75; 1,58)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
(ang. functional well-being - FWB) (MID=2 pkt.)		CHT	0,08 (-0,86; 1,02)	
Samopoczucie społeczne (ang. social well-being - SWB) (MID=2 pkt.)		NIVO+CHT	0,44 (-0,28; 1,16)	0,05 (-1,01; 1,12)
		CHT	0,39 (-0,48; 1,25)	

\* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO+CHT vs CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie liczby punktów w każdym z ocenianych aspektów kwestionariusza FACT-E, po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej.

#### 5.3.9.3.4. Kwestionariusz FACT-E GP 5

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali odsetki pacjentów, jak również ilorazy szans wystąpienia niepokoju pacjentów w związku z stosowaną terapią wg kwestionariusza FACT-E GP5 (tj. „niepokoją mnie skutki uboczne leczenia”).

Interpretacja GP-5 jest następująca: 0- oznacza brak niepokoju w związku z leczeniem, natomiast wartość 1, 2, 3, 4 wskazuje na niepokój związany z leczeniem (wartość 1-4 oznacza zakres nasilenia niepokoju, tj. od niewielkiego do bardzo silnego niepokoju).

**Tabela 31. Ocena niepokoju pacjentów związana z stosowaną terapią, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]**

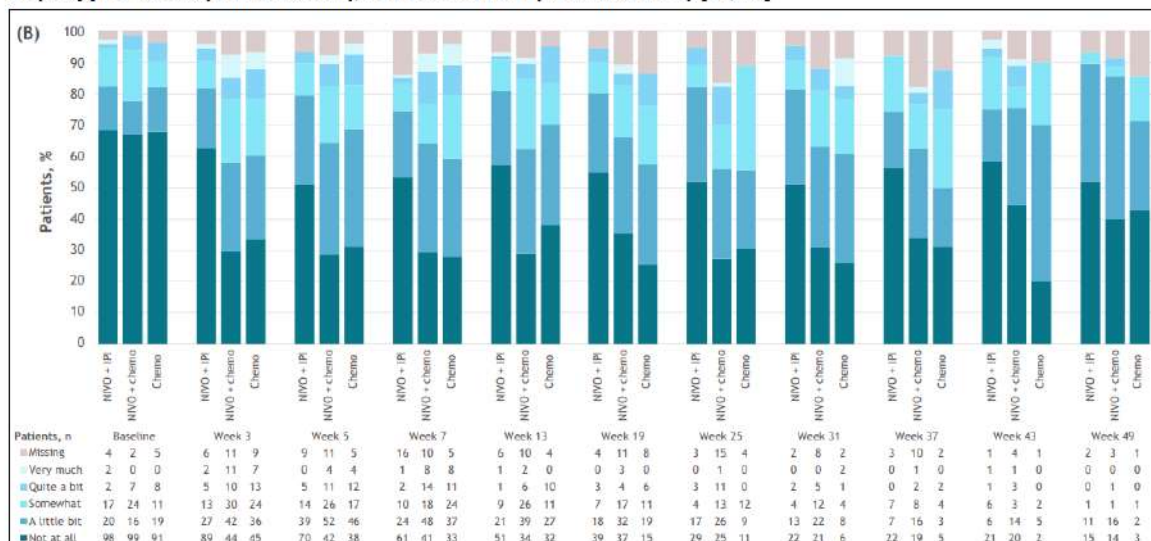
Populacja	Interwencja	% pacjentów podczas leczenia*^	% pacjentów ogółem*^^	OR (95%CI)*, p*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	65,3	60,5	0,911 (0,633; 1,310) p=0,614
	CHT	66,5	59,7	

Wartości raportowane przez autorów badania; ^Wszystkie oceny GP5 w trakcie leczenia (do tygodnia 49, z wyłączeniem oceny wyjściowej); ^^Wszystkie oceny GP5 do 49. tygodnia włącznie (wraz oceną wyjściową).

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów odczuwających niepokój w związku z stosowaną terapią był zbliżony (65,3% w grupie NIVO+CHT vs 66,5% w grupie CHT). Obliczony przez autorów badania iloraz szans nie jest istotny statystycznie (p=0,614).

tyczące ocenianego punktu końcowego wg FACT- E GP5 z uwzględnieniem poziomu nasilenia niepokoju przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 18. Ocena nasilenia niepokoju w związku z leczeniem, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]



### 5.3.9.3.5. Czas do pogorszenia jakości życia w skali FACT-E ECS

W badaniu *CheckMate 648* analizowano czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg FACT - E ECS (ang. *Time to confirmed deterioration - TTCD*) w związku z stosowanym leczeniem.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]

Populacja	Interwencja	N	n (%)*	Mediana (95% CI) [mies.]*	Różnica median [mies.]**	HR (95% CI)*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT	158	62 (39,2)	16,9 (10,0; NE)	7,9	0,762 (0,536; 1,085)
	CHT	157	63 (40,1)	9,0 (5,8; 14,6)		

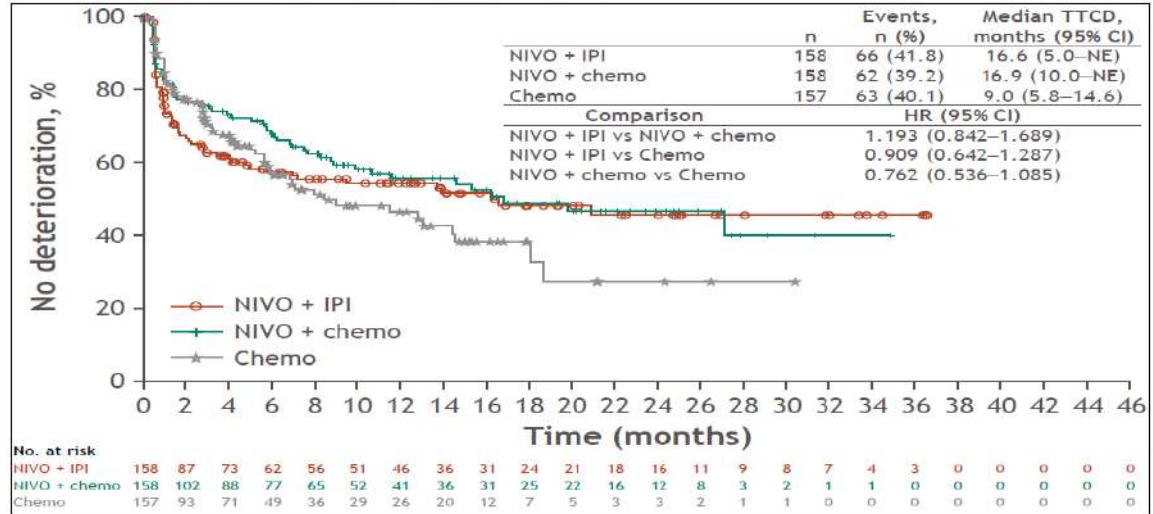
\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; NE (ang. *non-estimable*) – niemożliwy do oszacowania

Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem obserwowano wydłużenie mediany czasu do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS o niemal 8 miesięcy względem pacjentów leczonych chemioterapią [16,9 mies. (95% CI: 10,0; NE) w grupie NIVO+CHT vs 9,0 mies. (95% CI: 5,8; 14,6) w grupie CHT].

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 648* hazard względny pogorszenia jakości życia pacjentów wg FACT-E ECS wynosi 0,762 (95% CI: 0,536; 1,085), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia wg skali FACT-E ECS jest o 24% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Niemniej jednak uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie

Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 19. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 ≥1% (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]



## 5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa NIVO+CHT względem CHT przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia);

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji (populacja ogółem), którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{\text{NIVO+CHT}}=310$  vs  $N_{\text{CHT}}=304$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniu *CheckMate 648*, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, czyli dla ogólnej populacji badania.

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

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.0.

### 5.4.1. Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali rezygnację pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również występujących w stopniu 3-4.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

**Tabela 33. Rezygnacja z badania z powody zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Rezygnacja z badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIVO+CHT	310	106 (34)	2,16 (1,49; 3,12); p<0,001	7 (5; 13)
		CHT	304	59 (19)		
	Stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	29 (9)	2,14 (1,11; 4,13); p=0,024	22 (12; 146)
		CHT	304	14 (5)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz 3-4 stopnia.

Obliczone ilorazy szans rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz 3-4 stopnia wynoszą kolejno 2,16 (95% CI: 1,49; 3,12) i 2,14 (95% CI: 1,11; 4,13), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT jest odpowiednio 2,16 i 2,14 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT.

Parametr NNH wynosi kolejno 7 (95% CI: 5; 13) i 22 (95% CI: 12; 146), co oznacza, iż lecząc 7 i 22 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem oraz 3-4 stopnia.

Należy podkreślić, iż interwencję ocenianą stanowi schemat 3-lekowy, względem terapii 2-lekowej stosowanej w grupie kontrolnej.

### 5.4.2. Przerwanie leczenia

W badaniu *CheckMate 648* oceniano częstość przerwania leczenia ogółem, jak również z powodu różnych przyczyn (progresja choroby, zdarzenia niepożądane, decyzja pacjentów oraz inne przyczyny).

Dane dla punktu końcowego przedstawiono dla populacji ogółem, tj. bez względu na status ekspresji PD-L1.

**Tabela 34. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Ogółem	NIVO+CHT	321	285 (89)	0,63 (0,37; 1,09); p= 0,098	-
	CHT	324	300 (93)		
Progresja choroby	NIVO+CHT	321	184 (57)	0,91 (0,67; 1,25);	-



	CHT	324	193 (60)	p=0,563	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	NIVO+CHT	321	33 (10)	0,81 (0,50; 1,33); p=0,408	-
	CHT	324	40 (12)		
Zdarzenia niepożądane nie związane z leczeniem	NIVO+CHT	321	28 (9)	2,48 (1,24; 4,98); p=0,010	20 (12; 78)
	CHT	324	12 (4)		
Decyzja pacjenta	NIVO+CHT	321	19 (6)	0,57 (0,32; 1,04); p=0,065	-
	CHT	324	32 (10)		
Inne przyczyny	NIVO+CHT	321	21 (7) <sup>^</sup>	0,92 (0,50; 1,69); p=0,779	-
	CHT	324	23 (7) <sup>^^</sup>		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> Uwzględniono pacjentów którzy ukończyli leczenie (n=8), osiągnęli maksymalną korzyść z leczenia (n=3), zmarli (n=3), inne przyczyny (n=7); <sup>^^</sup> Uwzględniono pacjentów którzy osiągnęli maksymalną korzyść z leczenia (n=4), zmarli (n=4), inne przyczyny (n=15)

Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem obserwowano niższe względem pacjentów leczonych CHT odsetki pacjentów którzy przerwali leczenie ogółem, jak również przerwali leczenie z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, decyzji pacjenta oraz innych przyczyn. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT obserwowano wyższą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie związanych z leczeniem względem pacjentów leczonych CHT (9% vs 4%).

Obliczony iloraz szans wynosi 2,48 (95% CI: 1,24; 4,98), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT jest 2,48 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT. Parametr NNH wynosi 20 (95% CI: 12; 78), co oznacza, iż lecząc 20 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie związanych z leczeniem.

### 5.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu

W badaniu *CheckMate 648* jako punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu	NIVO+CHT	310	5 (2)	0,81 (0,25; 2,70) p=0,737	-
	CHT	304	6 (2)		

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+CHT vs CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zgonu. Obliczony iloraz szans wynosi 0,81 (95% CI: 0,25; 2,70) i jest nieistotny statystycznie.

#### 5.4.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zestawiono poniżej.

**Tabela 36. Zdarzenia niepożądane/ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [20]**

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	ogółem	NIVO+CHT	310	297 (96)	2,41 (1,23; 4,73) p=0,011	19 (11; 75)
		CHT	304	275 (90)		
	stopień 3- 4	NIVO+CHT	310	147 (47)	1,64 (1,18; 2,26) p=0,003	9 (6; 25)
		CHT	304	108 (36)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE)	ogółem	NIVO+CHT	310	74 (24)	1,63 (1,09; 2,44) p=0,017	13 (8; 71)
		CHT	304	49 (16)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	57 (18)	1,58 (1,01; 2,46) p=0,045	17 (9; 666)
		CHT	304	38 (12)		

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE) ogółem wynosi 2,41 (95% CI: 1,23; 4,73) i jest istotny statystycznie (p=0,011). Parametr NNT wynosi 19 (95% CI: 11; 75), co oznacza, iż lecząc 19 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego ogółem związanego z leczeniem. Analogicznie, obliczony iloraz szans wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE) w stopniu 3 lub 4 wynosi 1,64 (95% CI: 1,18; 2,26) i jest istotny statystycznie (p=0,003). Parametr NNH wynosi 9 (95% CI: 6; 25), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego 3 lub 4 stopnia związanego z leczeniem.

Iloraz szans wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE) ogółem wynosi 1,63 (95% CI: 1,09; 2,44) i jest istotny statystycznie (p=0,017). Parametr NNH wynosi 13 (95% CI: 8; 71), co oznacza, iż lecząc 13 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem związanego z leczeniem.

Analogicznie, obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TRAE) stopnia 3 lub 4 wynosi 1,58 (95% CI: 1,01; 2,46) i jest istotny statystycznie (p=0,045). Parametr NNH wynosi 17 (95% CI: 9; 666), co oznacza, iż lecząc 17 pacjentów NIVO+CHT zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego 3 lub 4 stopnia związanego z leczeniem.

#### 5.4.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopień 3 lub 4, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie leczonej NIVO+CHT lub CHT.

Dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*	
Nudności	ogółem	NIVO+CHT	310	182 (59)	1,31 (0,96; 1,81) p=0,093	-
		CHT	304	158 (52)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	11 (4)	1,36 (0,54; 3,43) p=0,513	-
		CHT	304	8 (3)		
Zmniejszony apetyt	ogółem	NIVO+CHT	310	132 (43)	0,99 (0,72; 1,37) p=0,964	-
		CHT	304	130 (43)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	13 (4)	1,43 (0,60; 3,41) p=0,413	-
		CHT	304	9 (3)		
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	NIVO+CHT	310	98 (32)	1,52 (1,06; 2,17) p=0,022	13 (7; 85)
		CHT	304	71 (23)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	20 (6)	4,12 (1,53; 11,13) p=0,005	21 (13; 59)
		CHT	304	5 (2)		
Anemia	ogółem	NIVO+CHT	310	93 (30)	1,52 (1,05; 2,18) p=0,025	13 (7; 99)
		CHT	304	67 (22)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	30 (10)	1,81 (0,98; 3,35) p=0,060	-
		CHT	304	17 (6)		
Zmniejszona liczba neutrofilii	ogółem	NIVO+CHT	310	65 (21)	1,29 (0,86; 1,93) p=0,224	-
		CHT	304	52 (17)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	25 (8)	1,02 (0,57; 1,83) p=0,938	-
		CHT	304	24 (8)		
Zmęczenie	ogółem	NIVO+CHT	310	61 (20)	1,24 (0,82; 1,88) p=0,299	-
		CHT	304	50 (16)		
	stopień 3-4	NIVO+CHT	310	7 (2)	0,62 (0,24; 1,61) p=0,322	-
		CHT	304	11 (4)		
Biegunka	ogółem	NIVO+CHT	310	60 (19)	-	

		CHT	304	46 (15)	1,35 (0,88; 2,05) p=0,167	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	3 (1)	0,49 (0,12; 1,96)	
		CHT	304	6 (2)	p=0,310	
Zaparcia	ogółem	NIVO+CHT	310	59 (19)	0,85 (0,57; 1,26)	
		CHT	304	66 (22)	p=0,410	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	2 (1)	1,97 (0,18; 21,18)	
		CHT	304	1 (<1)	p=0,581	
Wymioty	ogółem	NIVO+CHT	310	56 (18)	1,15 (0,75; 1,75)	
		CHT	304	49 (16)	p=0,522	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	7 (2)	0,76 (0,28; 2,06)	
		CHT	304	9 (3)	p=0,586	
Złe samopoczucie	ogółem	NIVO+CHT	310	50 (16)	1,11 (0,71; 1,72)	
		CHT	304	45 (15)	p=0,650	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,47)	
		CHT	304	0 (0)	p=0,504	
Zmniejszona liczba białych krwinek	ogółem	NIVO+CHT	310	43 (14)	1,59 (0,96; 2,63)	
		CHT	304	28 (9)	p=0,073	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	11 (4)	1,83 (0,67; 5,00)	
		CHT	304	6 (2)	p=0,241	
Czkawka	ogółem	NIVO+CHT	310	42 (14)	0,74 (0,48; 1,15)	
		CHT	304	53 (17)	p=0,184	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	0 (0)	-	
		CHT	304	0 (0)	-	
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	ogółem	NIVO+CHT	310	39 (13)	1,22 (0,74; 2,01)	
		CHT	304	32 (11)	p=0,427	
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	1 (<1)	-	

		CHT	304	1 (<1)	0,98 (0,06; 15,75) p=0,989	
Zmniejszona liczba płytek krwi	ogółem	NIVO+CHT	310	36 (12)	1,12 (0,67; 1,85) p=0,668	-
		CHT	304	32 (11)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	3 (1)	0,58 (0,14; 2,47) p=0,465	-
		CHT	304	5 (2)		
Zapalenie błony śluzowej	ogółem	NIVO+CHT	310	33 (11)	1,27 (0,74; 2,19) p=0,380	-
		CHT	304	26 (9)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	8 (3)	1,99 (0,59; 6,67) p=0,266	-
		CHT	304	4 (1)		
Łysienie	ogółem	NIVO+CHT	310	31 (10)	0,94 (0,56; 1,59) p=0,830	-
		CHT	304	32 (11)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		
Wysypka	ogółem	NIVO+CHT	310	24 (8)	5,02 (1,89; 13,33) p=0,001	17 (11; 36)
		CHT	304	5 (2)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,47) p=0,504	-
		CHT	304	0 (0)		
Świąd	ogółem	NIVO+CHT	310	23 (7)	12,1 (2,83; 51,79) p<0,001	15 (10; 27)
		CHT	304	2 (1)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		
Niedoczynność tarczycy	ogółem	NIVO+CHT	310	18 (6)	38,91 (2,30; 657,37) p=0,011	18 (12; 30)
		CHT	304	0 (0)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zapalenia jamy ustnej ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia wynoszą kolejno 1,52 (95% CI: 1,06; 2,17) oraz 4,12 (95% CI: 1,53; 11,13). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem bez niwolumabu.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia anemii ogółem [OR= 1,52 (95% CI: 1,05; 2,18) oraz wysypki ogółem [OR= 5,02 (95% CI: 1,89; 13,33). Obliczone ilorazy szans dla powyższych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3-4 nie wykazują istotności statystycznej.

Ilorazy szans wystąpienia świądu ogółem [OR= 12,1 (95% CI: 2,83; 51,79) oraz niedoczynności tarczycy ogółem [OR= 38,91 (95% CI: 2,30; 657,37) są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT. Należy podkreślić, iż niniejsze zdarzenia niepożądane nie występowały w 3-4 stopniu nasilenia co wskazuje na ich łagodny charakter.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- **Ogółem oraz 3-4 stopnia:** nudności, zmniejszony apetyt, zmniejszona liczba neutrofilii, zmęczenie, biegunka, zaparcia, wymioty, złe samopoczucie, zmniejszona liczba białych krwinek, czkawka, podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zmniejszona liczba płytek krwi, zapalenie błony śluzowej oraz zapalenie błony śluzowej;
- **Ogółem:** łysienie. W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia niniejszego punktu końcowego w 3-4 stopniu nasilenia co wskazuje na łagodny charakter niniejszego zdarzenia.

#### 5.4.6. Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii.

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopień 3 lub 4, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie leczonej NIVO+CHT lub CHT. Dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Zdarzenie niepożądane (TRAEs) <sup>^#</sup>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*	
Endokrynologiczne	ogółem	NIVO+CHT	310	36 (12)	39,81 (5,42 ;292, 33); p<0,001	9 (7; 13)
		CHT	304	1 (1)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	4 (1)	9,04 (0,48; 170,79); p=0,142	-
		CHT	304	0 (0)		
Żołądkowo-jelitowe	ogółem	NIVO+CHT	310	64 (21)	1,42 (0,94; 2,15); p=0,096	-
		CHT	304	47 (15)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	7 (2)	0,98 (0,34; 2,83); p=0,970	-
		CHT	304	7 (2)		
Wątroba	ogółem	NIVO+CHT	310	32 (10)	2,80 (1,41; 5,55); p=0,003	16 (10; 44)

		CHT	304	12 (4)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	7 (2)	3,49 (0,72; 16,93); p=0,121	-
		CHT	304	2 (<1)		
Płuca	ogółem	NIVO+CHT	310	18 (6)	9,31 (2,14; 40,47); p= 0,003	20 (12; 41)
		CHT	304	2 (<1)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	2 (<1)	4,99 (0,24; 105,70); p=0,302	-
		CHT	304	0 (0)		
Nerki	ogółem	NIVO+CHT	310	74 (24)	1,36 (0,92; 2,00); p=0,122	-
		CHT	304	57 (19)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	7 (2)	1,38 (0,43; 4,40); p= 0,585	-
		CHT	304	5 (2)		
Skóra	ogółem	NIVO+CHT	310	54 (17)	5,62 (2,88; 10,98); p<0,001	8 (6;11)
		CHT	304	11 (4)		
	stopień 3 - 4	NIVO+CHT	310	1 (<1)	2,99 (0,12; 74,47); p= 0,504	-
		CHT	304	0 (0)		

TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); ^ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii zgodnie z wytycznymi *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0., wymagające częstego monitorowania, oceniane podczas leczenia oraz w ciągu 30 dni od zastosowania ostatniej dawki leku;# inne zdarzenia szczególnego zainteresowania występujące w ciągu 100 dni od podania ostatniej dawki obejmowały zapalenie mięśni/rabdomiolizę (n=2, niwolumab plus chemioterapia, jedno zdarzenie miało stopień 3-4; i n=2, niwolumab plus ipilimumab), zapalenie mięśnia sercowego (n=2, niwolumab plus ipilimumab), zapalenie trzustki (n=5, niwolumab plus ipilimumab, cztery zdarzenia były stopnia 3.-4), zapalenie błony naczyniowej oka (n=2, niwolumab plus chemioterapia; oraz n=2, niwolumab plus ipilimumab, jedno zdarzenie miało stopień 3.-4) i zapalenie mózgu (n=3, niwolumab plus ipilimumab, wszystkie były stopnia 3-4); \*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: endokrynologiczne zdarzenia niepożądane ogółem [OR=39,81 (95% CI: 5,42 ;292, 33)] oraz wątrobowe TRAEs ogółem [OR = 2,80 (95% CI: 1,41; 5,55)] i płucne TRAEs ogółem [OR= 9,31 (95% CI: 2,14; 40,47)]. Ilorazy szans wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia nie wykazują istotności statystycznej.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych TRAEs, jak również zdarzeń niepożądanych w obrębie nerek oraz skóry ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia nie wykazują istotności statystycznej.

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIWOLUMABU W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM VS CHEMIOTERAPIA W 1. LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO PRZEŁYKU (ESCC)

### 6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Wyniki wyszukiwania publikacji, charakterystykę metodologii, kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania *CheckMate 648*, ocenianych punktów końcowych oraz długości okresu obserwacji przedstawiono w rozdziale 5.1 niniejszej analizy.

Należy zaznaczyć iż, populację docelową w niniejszym przeglądzie stanowią pacjenci z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$ , tj. 315 pacjentów ( $N_{\text{NIVO+IPI}} = 158$ ,  $N_{\text{CHT}} = 157$ ).

Ogólna populacja pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 648* nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup terapeutycznych z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$  wynosiła 62-64 lata, zdecydowaną większość pacjentów we ocenianych ramionach terapeutycznych stanowili mężczyźni (83%) rasy azjatyckiej (72%-74%). Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 posiadało 45%-46% pacjentów, natomiast ECOG wynoszący 1 – 54%-55% pacjentów. Liczba osób z  $\leq 1$  przerzutem wynosi 50%-51%, natomiast odsetek pacjentów z  $\geq 2$  przerzutami wynosi 49%-50%.

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

**Badanie *CheckMate 648* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji (NIVO+IPI oraz CHT) w populacji docelowej (2 wnioskowane wskazanie: 1 linia leczenia zaawansowanego ESCC), a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

### 6.2. Ocena heterogeniczności badań

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

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono 1 badanie z randomizacją (*CheckMate 648*), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *CheckMate 648* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy.

### 6.3. Skuteczność kliniczna

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

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response rate*, ORR) oraz z uwzględnieniem poszczególnych



rodzajów odpowiedzi;

- Trwająca odpowiedź na leczenie;
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie(ang. *duration of response*, DOR);
- Ekspozycja na badanie leczenie;
- Zastosowanie kolejnej terapii
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
  - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D – 3L i FACT – E.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *CheckMate 648* było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS).

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

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Wyniki dotyczące OS i PFS oraz odpowiedzi na leczenie oceniane były przez *Zaslepioną Niezależną Komisję Centralną* (ang. *Blinded Independent Central Review; BICR*) na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizę punktów końcowych dotyczących OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, jak również zastosowanie kolejnej terapii przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych zarówno w przypadku populacji wnioskowanej czyli pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , jak również populacji ogółem.

Należy podkreślić, iż badanie *CheckMate 648* skonstruowano w taki sposób, iż w pierwszej kolejności analizowano skuteczność kiniczną porównywanych interwencji w populacji z ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$ , a następnie w populacji ogółem (bez względu na poziom ekspresji PD-L1) – hierarchizacja postępowania.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT.

Mając na uwadze populację wnioskowaną (pacjenci z ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$ ) w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji autorzy przeglądu przedstawili dane dotyczące populacji wnioskowanej (populacja ogólna badania *CheckMate 648* nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy). Wyjątek stanowił jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności czyli ekspozycja na badane leczenie – ze względu na brak danych w populacji docelowej wyniki przedstawiono dla szerszej populacji pacjentów, tj. populacji ogółem.

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

### 6.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) zostały przedstawione w publikacji do badania *CheckMate 648 - Doki 2022* [24]. Mediana obserwacji dla analizowanego punktu końcowego wynosi minimum 13 miesięcy.

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji docelowej czyli dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ .

Tabela 37. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [24]

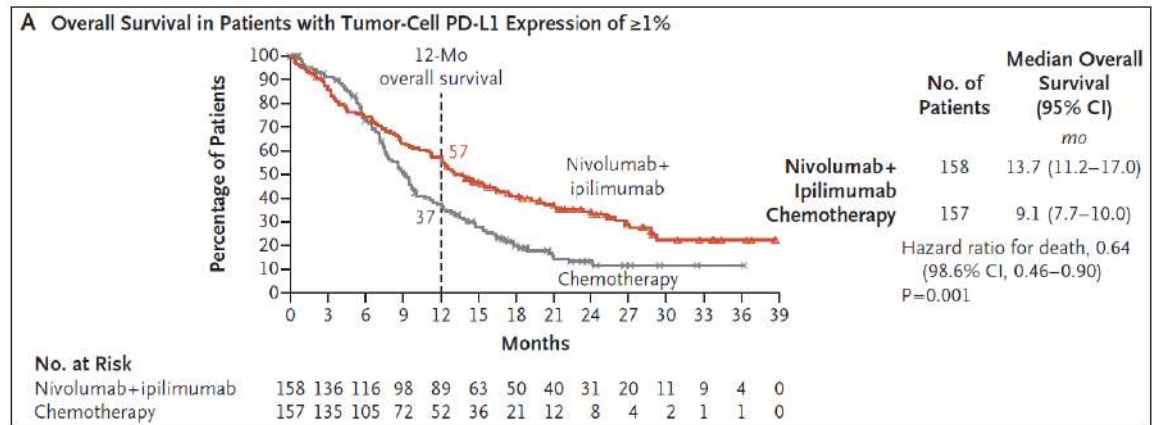
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]*	HR (98,6% CI), p <sup>±</sup>
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	158	13,7 (11,2; 17,0)	0,64 (0,46; 0,90); p=0,001
	CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)	

\* Oszacowano metodą *Kaplana-Meiera*; ± Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano **znacznie wyższe** względem pacjentów leczonych CHT odsetki pacjentów którzy przeżyli w 12 miesiącu obserwacji (57% w grupie NIVO+CHT vs 37% w grupie CHT).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w populacji docelowej czyli w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynosząca  $\geq 1\%$  przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 20. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]



Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 4,6 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią.

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 648* hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,64 (98,6% CI: 0,46; 0,90), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI ryzyko wystąpienia zgonu jest o 36% niższe od analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem (p=0,001).

W ramach badania *CheckMate 648* przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego (OS) w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów z ESCC i PD-L1 wynosząca  $\geq 1\%$ . Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

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

W badaniu *CheckMate 648* jako drugi główny punkt końcowy analizowano przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.

Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby w populacji docelowej czyli w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynosząca  $\geq 1\%$  przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [24]**

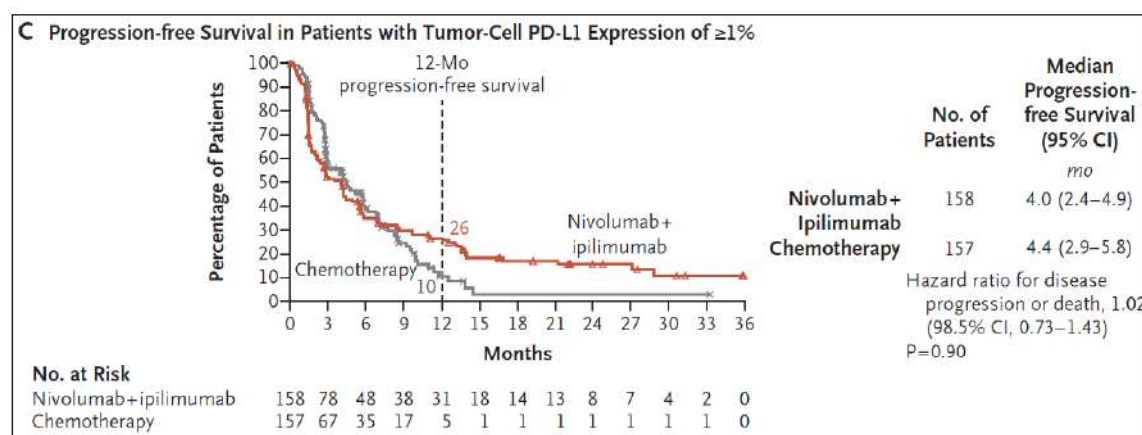
Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]*	HR (98,5 % CI) $\pm$
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	158	4,0 (2,4; 4,9)	1,02 (0,73; 1,43) p=0,90
	CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)	

\* Oszacowano metodą Kaplana-Meiera;  $\pm$  Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa

Wśród pacjentów leczonych NIVO +IPI odnotowano wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby o 0,4 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia PFS w porównywanych grupach terapeutycznych (NIVO+IPI vs CHT) przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 21. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20]**



Obliczony przez autorów badania CheckMate 648 hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 1,02 (98,5% CI: 0,73; 1,43), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest porównywalne od ryzyka w grupie kontrolnej (CHT). Wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,90).

### 6.3.3. Odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)

Autorzy badania CheckMate 648 analizowali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizację choroby (SD) lub progresję choroby (PD) zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1.

Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$  przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20]**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT/NNH (95% CI)*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	NIVO+IPI	158	56 (35)	2,23 (1,34; 3,72); p=0,002	7 (4;18)
	CHT	157	31 (20)		
Odpowiedź całkowita (CR)	NIVO+IPI	158	28 (18)	4,01 (1,77; 9,11); p<0,001	8 (6;18)
	CHT	157	8 (5)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT/NNH (95% CI)*
Częściowa odpowiedź (PR)	NIVO+IPI	158	28 (18)	1,25 (0,69; 2,29); p=0,460	-
	CHT	157	23 (15)		
Stabilizacja choroby (SD)	NIVO+IPI	158	43 (27)	0,44 (0,28; 0,71); p<0,001	6 (4;13)
	CHT	157	72 (46)		
Progresja choroby (PD)	NIVO+IPI	158	48 (30)	2,42 (1,39; 4,20); p=0,002	7 (5; 18)
	CHT	157	24 (15)		
Nie określono/ brak oceny	NIVO+IPI	158	11 (7)	0,32 (0,15; 0,66); p=0,002	9 (6; 22)
	CHT	157	30 (19)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych NIVO+CHT odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (CHT) częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (35% vs 20%). Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 2,23 (95% CI: 1,34; 3,72), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 2,23 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 18), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI obserwowano wyższą względem CHT częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Obliczony iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosi 4,01 (95% CI: 1,77; 9,11), co oznacza iż szansa wystąpienia punktu końcowego w grupie NIVO+IPI jest o 4,01 razy wyższą względem grupy leczonej CHT. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

W grupie pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano wyższe względem grupy kontrolnej odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (30% vs 15%). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,002).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie (p= 0,460).

Terapia NIVO+IPI związana jest z niższymi odsetkami pacjentów względem grupy CHT, u których występowała stabilizacja choroby oraz nie określona/nie oceniona odpowiedź na leczenie. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

#### 6.3.4. Trwająca odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których obserwowano trwającą odpowiedź na leczenie.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 40. Trwająca odpowiedź na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Populacja	Interwencja	N*	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	56	14 (25)	10,0 (1,25; 80,22); p= 0,030	5 (3, 18)
	CHT	31	1 (3)		

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź

Wśród pacjentów leczonych schematem z niwolumabem odnotowano znacznie wyższą względem pacjentów stosujących chemioterapię częstość występowania trwającej odpowiedzi na leczenie podczas analizowanego okresu obserwacji (25% vs 3%).

Obliczony iloraz szans wynosi 10,0 (95% CI: 1,25; 80,22), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 10 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 18), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku trwającej odpowiedzi na leczenie.

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

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Populacja	Interwencja	N*	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana (zakres) [msc.]
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	56	min. 13 msc.	1,5 (1,2; 8,4)
	CHT	31		1,5 (1,3; 9,7)

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie

Podczas mediany obserwacji wynoszącej min. 13 miesięcy, w obu porównywanych grupach terapeutycznych mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,5 miesiąca.

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

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

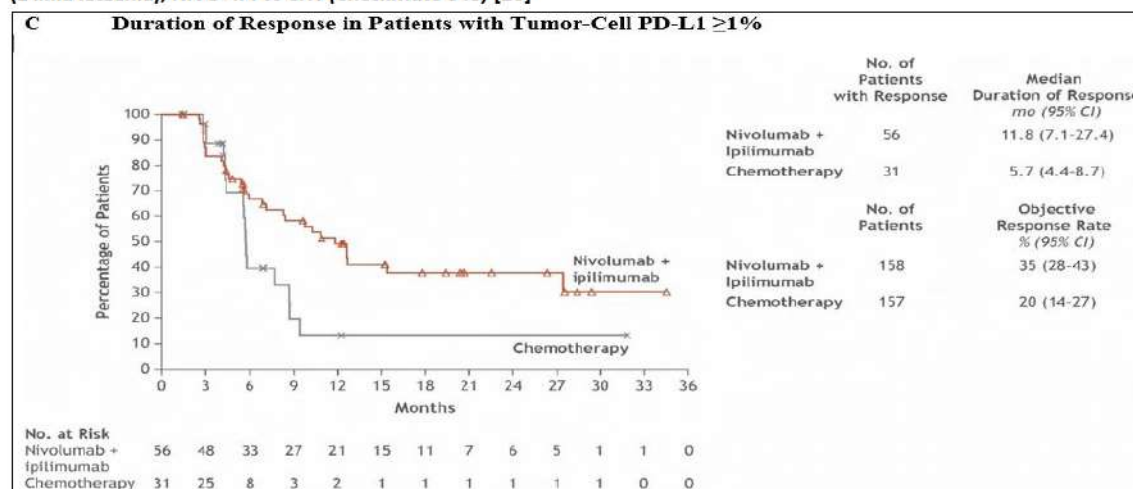
**Tabela 42. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Populacja	Interwencja	N*	Mediana obserwacji [mies.]	Mediana (zakres) [msc.]
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	56	minimum 13 msc.	11,8 (7,1; 27,4)
	CHT	31		5,7 (4,4; 8,7)

\*W ocenie punktu końcowego uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

**Wykres 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**



Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 6,1 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (11,8 vs 5,7 miesiąca). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z ipilimumabem.

### 6.3.7. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *CheckMate 648* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, zastosowane redukcje dawkowania oraz opóźnione dawkowanie.

Autorzy badania *CheckMate 648* dane dla niniejszego punktu końcowego przedstawili z uwzględnieniem populacji ogółem. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 43. Ekspozycja na badane leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Parametr		NIVO+IPI [N=322]	CHT [N=304]
<b>Okres obserwacji: minimum 13 miesięcy</b>			
<b>Mediana czasu trwania leczenia w miesiącach (zakres)</b>	NIVO+IPI	<b>2,8 (0,0; 24,0)</b>	nie dotyczy
	NIVO	2,8 (0,0; 24,0)	nie dotyczy
	IPI	2,8 (0,0; 24,0)	nie dotyczy
	CHT	nie dotyczy	<b>3,4 (0,0;19,5)</b>
	Cisplatyna	nie dotyczy	2,9 (0,0 ;16,9)
	Fluorouracyl	nie dotyczy	3,4 (0,1; 19,5)
<b>Redukcja dawkowania, n (%)<sup>*^</sup></b>	NIVO+IPI	-	nie dotyczy
	NIVO	-	nie dotyczy
	CHT	-	nie dotyczy
	Cisplatyna	nie dotyczy	75 (25)
	Fluorouracyl	nie dotyczy	36 (12)
<b>Opóźnienie dawkowania, n (%)<sup>*^</sup></b>	NIVO+IPI	-	nie dotyczy
	NIVO	140 (43)	nie dotyczy
	IPI	106 (33)	nie dotyczy
	CHT	nie dotyczy	-
	Cisplatyna	nie dotyczy	114 (38)
	Fluorouracyl	nie dotyczy	118 (39)

\*Redukcja dawkowania nie była dozwolona w przypadku niwolumabu; ^ w przypadku chemioterapii dozwolona była zmiana dawkowania stosowanych leków w oparciu o standardy postępowania w danym ośrodku związane z wystąpieniem toksyczności związanej z leczeniem

Mediana czasu trwania leczenia była nieznacznie krótsza w grupie pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI względem grupy kontrolnej (2,8 mies, w grupie NIVO+IPI i 3,4 mies. w grupie CHT).

### 6.3.8. Zastosowanie kolejnej terapii

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię po zastosowaniu ocenianych w badaniu opcji terapeutycznych (NIVO+IPI i CHT). Dane dotyczące punktu końcowego analizowano z uwzględnieniem populacji docelowej, czyli wśród pacjentów z ESCC oraz PD-L1  $\geq 1\%$ .

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Zastosowanie kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*		
Kolejne leczenie ogółem <sup>^</sup>		NIVO+IPI	158	82 (52)	0,55 (0,35; 0,87); p=0,010	7 (5; 29)		
		CHT	157	104 (66)				
Radioterapia jako kolejna terapia, n (%)		Ogółem		NIVO+IPI	158	34 (22)	0,55 (0,33; 0,92); p=0,022	9 (5; 57)
				CHT	157	52 (33)		
		Terapia CT (ang. curative)		NIVO+IPI	158	3 (2)	1,50 (0,25; 9,10); p= 0,659	-
				CHT	157	3(2)		
		Leczenie paliatywne		NIVO+IPI	158	31 (20)	0,54 (0,32; 0,90); p=0,019	9 (5; 51)
				CHT	157	49 (31)		
Chirurgia jako kolejna linia leczenia, n (%)		Ogółem		NIVO+IPI	158	4 (3)	2,01 (0,36; 11,15); p=0,423	-
				CHT	157	2 (1)		
		Chirurgia CT, (ang. curative)		NIVO+IPI	158	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,78); p=0,501	-
				CHT	157	0 (0)		
		Chirurgia, leczenie paliatywne		NIVO+IPI	158	3 (2)	3,02 (0,31; 29,35); p= 0,341	-
				CHT	157	1 (<1)		
Inne		NIVO+IPI	158	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-		
		CHT	157	1 (<1)				
Terapia systemowa jako kolejna terapia, n (%)		Ogółem		NIVO+IPI	158	75 (47)	0,69 (0,44; 1,08); p=0,102	-
				CHT	157	89 (57)		
		Anty -PD-1/PD-L1		NIVO+IPI	158	4 (3)	0,15 (0,05; 0,45); p<0,001	9 (6; 17)
				CHT	157	23 (15)		
		Niwolumab		NIVO+IPI	158	4 (3)	0,23 (0,07; 0,70); p=0,010	14 (8; 44)
				CHT	157	16 (10)		
		Pembrolizumab		NIVO+IPI	158	0 (0)	0,20 (0,01; 4,12); p=0,295	-
				CHT	157	2 (1)		
		Sintilimab		NIVO+IPI	158	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-
				CHT	157	1 (<1)		
		Kamrelizumab		NIVO+IPI	158	4 (3)	0,23 (0,07; 0,70); p=0,010	14 (8; 44)
				CHT	157	16 (10)		
		BI 75 4091		NIVO+IPI	158	0 (0)	-	-
				CHT	157	0 (0)		
		Sugemalimab		NIVO+IPI	158	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-
				CHT	157	1 (<1)		
		Tislelizumab		NIVO+IPI	158	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-
				CHT	157	1 (<1)		
		Toripalimab		NIVO+IPI	158	0 (0)	-	-
				CHT	157	0 (0)		
Anty-CTLA-4 (ipilimumab)		NIVO+IPI	158	0 (0)	-	-		
		CHT	157	0 (0)				
Inne systemowe leczenie przeciwnowotworowe,		Ogółem		NIVO+IPI	158	74 (47)	0,81 (0,52; 1,25); p= 0,339	-
				CHT	157	82 (52)		
		Fluorouracyl	NIVO+IPI	158	50 (32)	1,74 (1,04; 2,90);	10 (5; 113)	

n (%) <sup>&amp;</sup>		CHT	157	33 (21)	p=0,033	
Cisplatyna	NIVO+IPI	158	48 (30)	2,68 (1,52; 4,71);	7 (4;14)	
	CHT	157	22 (14)	p<0,001		
Paklitaksel	NIVO+IPI	158	25 (16)	0,61 (0,35; 1,07);	-	
	CHT	157	37 (24)	p=0,086		
Docetaksel	NIVO+IPI	158	15 (9)	0,72 (0,35; 1,46);	-	
	CHT	157	20 (13)	p= 0,361		
Oksaliplatyna	NIVO+IPI	158	8 (5)	2,04 (0,60; 6,92);	-	
	CHT	157	4 (3)	p= 0,253		
Karboplatyna	NIVO+IPI	158	7 (4)	1,17 (0,38; 3,55);	-	
	CHT	157	6 (4)	p=0,786		
Nedaplatyna	NIVO+IPI	158	6 (4)	0,65 (0,23; 1,87);	-	
	CHT	157	9 (6)	p=0,423		
Gimeracyl/oteracyl/tegafur	NIVO+IPI	158	7 (4)	1,41 (0,44; 4,54);	-	
	CHT	157	5 (3)	p= 0,565		
Irynotekan	NIVO+IPI	158	5 (3)	0,99 (0,28; 3,50);	-	
	CHT	157	5 (3)	p= 0,992		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^ Zdefiniowano jako leczenie rozpoczęte w dniu lub po zastosowaniu pierwszej dawki któregoś z ocenianych leków lub dacie randomizacji w przypadku pacjentów, u których nigdy nie zastosowano ocenianego leczenia; & inne leczenie systemowe które zastosowano u  $\geq 10$  pacjentów

Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI odnotowano niższe względem pacjentów leczonych CHT odsetki pacjentów, wymagających zastosowania kolejnej linii terapii ogółem (52% vs 66%). Obliczony iloraz szans dotyczący konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia wynosi 0,55 (95% CI: 0,35; 0,87), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI stanowi 55% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 29), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej linii leczenia ogółem.

Leczenie schematem NIVO+IPI związane było z istotnie statystycznie niższą względem pacjentów stosujących chemioterapię szansą zastosowania radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia. Obliczony iloraz szans wynosi 0,55 (95%CI: 0,33; 0,92), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI stanowi 55% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 57), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania radioterapii w ramach kolejnej linii leczenia.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie zastosowania chirurgii, terapii systemowej oraz innego przeciwnowotworowego leczenia systemowego ogółem, jako kolejnej linii leczenia.

Należy podkreślić, iż do najczęściej stosowanego leczenia systemowego w ramach kolejnej linii terapii należało leczenie lekami z grupy anty-PD-1/PD-L1, w tym niwolumabem (NIVO+IPI: 3% vs CHT: 15%). Obliczony dla niniejszego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,15 (95% CI: 0,05; 0,45) i jest istotny statystycznie (p<0,001). Natomiast do najczęściej stosowanej innej systemowej terapii przeciwnowotworowej w ramach kolejnej linii leczenia należał fluorouracyl (NIVO+IPI: 32% vs CHT: 21%), cisplatyna (NIVO+IPI: 30% vs CHT: 14%). Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie.



### 6.3.9. Jakość życia związana z chorobą

Szczegółowe dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów przedstawiono w Rozdziale 5.3.9 niniejszej analizy.

#### 6.3.9.1. Skala EQ-5D-3L – wizualna skala analogowa (VAS)

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

**Tabela 45. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]**

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 $\geq 1\%$ [MID=7 pkt.]	NIVO+IPI	3,210 (0,623; 5,796)	2,696 (-0,960; 6,351)
	CHT	0,514 (-2,332; 3,361)	

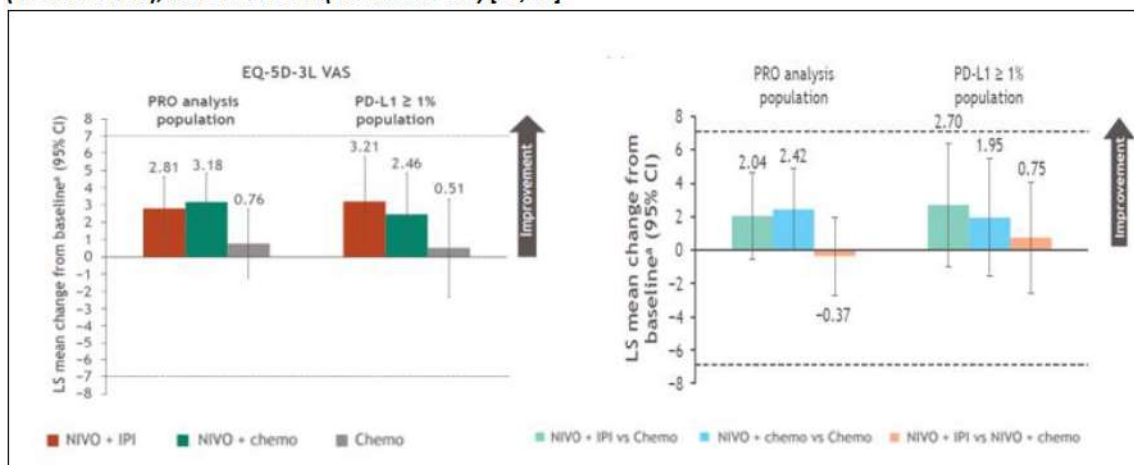
MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM);

^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana w skali EQ-5D-3L VAS w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+IPI wynosiła 3,210 (95% CI: 0,623; 5,796), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 0,514 (95% CI: -2,332; 3,361). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+IPI vs CHT wynosi 2,696 (95% CI: -0,960; 6,351). Uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie i statystycznie.

Poniżej zaprezentowano wizualna skala analogowa w skali EQ-5D-3L w postaci graficznej.

**Wykres 23. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]**



#### 6.3.9.2. Skala EQ-5D-3L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia

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

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

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

**Tabela 46. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]**

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 $\geq 1\%$ [MID=0,08 pkt.]	NIVO+IPI	-0,004 (-0,038; 0,030)	0,011 (-0,038; 0,061)
	CHT	-0,015 (-0,054; 0,023)	

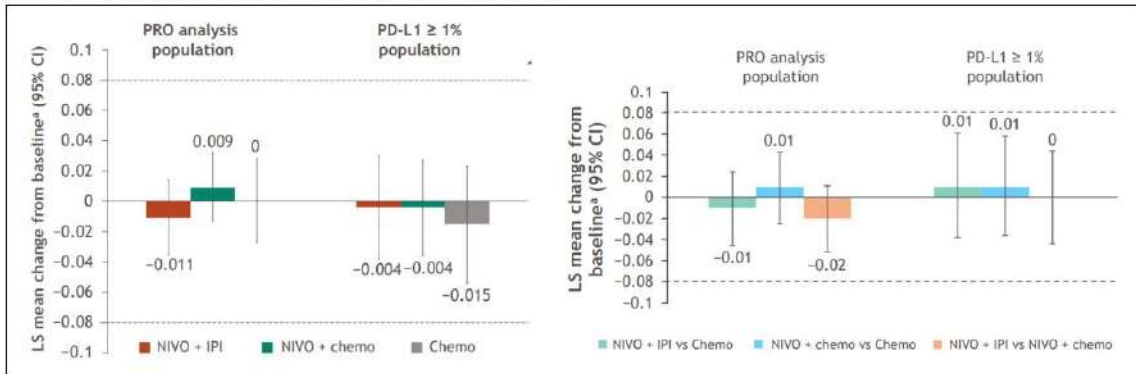
MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM);

^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana w skali EQ-5D-3L UI w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+IPI wynosiła -0,004 (95% CI: -0,038; 0,030), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła -0,015 (95% CI: -0,054; 0,023). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+IPI vs CHT wynosi 0,011 [95%CI: -0,038; 0,061], uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie i statystycznie.

Poniżej zaprezentowano wskaźnik użyteczności stanu zdrowia w skali EQ-5D-3L w postaci graficznej.

**Wykres 24. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]**



### 6.3.9.3. Kwestionariusz FACT-E

Różnice średnich zmian obliczono metodą najmniejszych kwadratów wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95%CI) dla kwestionariusza **FACT-E** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) oraz jego podskali: **FACT-E ESC** (ang. *Esophageal Cancer Subscale*), **FACT-G7** – skróconego 7-punktowego kwestionariusza FACT, oceny 4 dobrostanów (fizycznego - ang. *physical well-being* – **PWB**, emocjonalnego - ang. *emotional well-being* – **EWB**, funkcjonalnego – ang. *functional well-being* – **FWB**, społecznego – ang. *social well-being* – **SWB**).

Minimalnie istotne klinicznie różnice wg ocenianego kwestionariusza (ang. *Minimally Important Differences* – MIDs) wynoszą odpowiednio:

- FACT-E (MID=9,5 pkt.);
- FACT-E ECS (MID=4 pkt.);
- FACT-G7 (MID=2,5 pkt.);
- PWB, SWB, EWB i FWB (MID=2 pkt.).

Wyniki dotyczące oceny niepokoju pacjentów związanego z zastosowanym leczeniem wg **FACT-E GP5** przedstawiono w postaci odsetka pacjentów oraz ilorazu szans wraz z podaniem 95% przedziału ufności (p).

Dodatkowo w ramach niniejszego kwestionariusza analizowano czas do udokumentowanego pogorszenia jakości życia w postaci mediany oraz hazardu względnego wraz z podaniem 95% przedziału ufności.

### 6.3.9.3.1. Kwestionariusz FACT-E oraz FACT-E ESC

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów według kwestionariusza FACT-E i FACT-E ESC przedstawiono w postaci średniej zmiany w liczbie punktów w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz różnicy średnich zmian w liczbie punktów w analizowanym kwestionariuszu po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej.

Dane dotyczące jakości życia pacjentów wg kwestionariusza FACT-E ogółem, oraz wg FACT-E ESC (podskali specyficznej dla raka przełyku) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47. Ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**

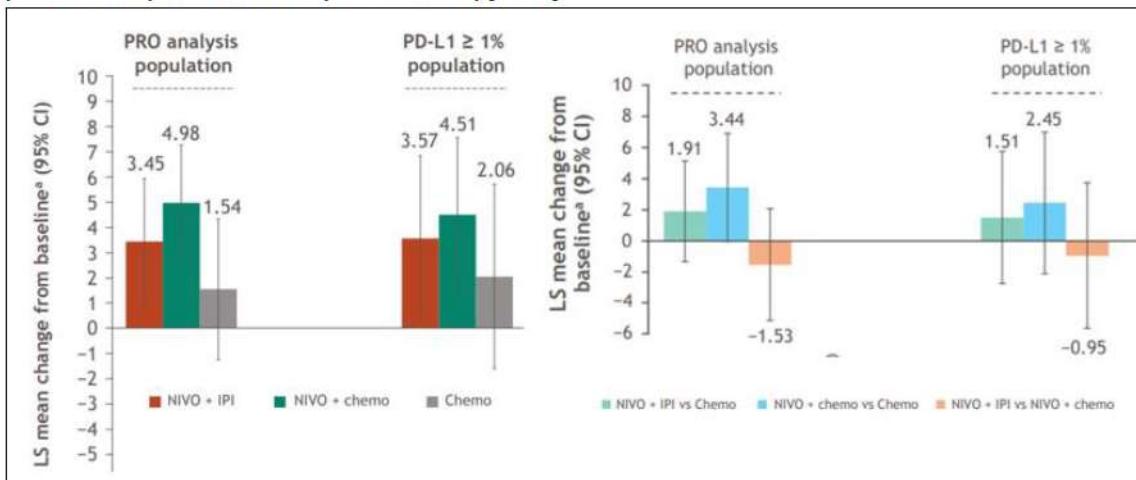
Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
FACT - E ogółem (MID=9,5 pkt.)	NIVO+IPI	3,57 (0,31; 6,83)	1,51 (-3,18; 6,20)
	CHT	2,06 (-1,60; 5,72)	
FACT - E ESC (MID=4 pkt.)	NIVO+IPI	2,40 (0,83; 3,96)	0,59 (-1,65; 2,82)
	CHT	1,81 (0,08; 3,54)	

MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana liczby punktów wg FACT-E w populacji pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+IPI wynosiła 3,57 (95% CI: 0,31; 6,83), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 2,06 (95% CI: -1,60; 5,72). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+IPI vs CHT wynosi 1,51 (95%CI: -3,18; 6,20), uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie oraz statystycznie.

Dane dotyczące jakości życia wg FACT-E w formie graficznej przedstawiono poniżej.

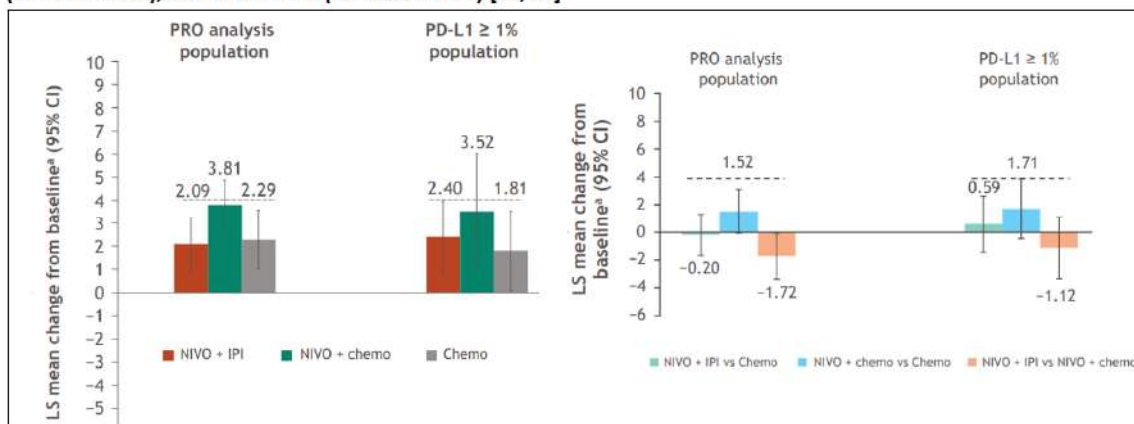
**Wykres 25. Różnica średnich zmian wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**



Analogicznie, średnia zmiana w podskali FACT-E ESC w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+IPI wynosiła 2,40 (95%CI: 0,83; 3,96), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 1,81 (95% CI: 0,08; 3,54). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+IPI vs CHT wynosi 0,59 (95% CI: -1,65; 2,82) uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie oraz statystycznie.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

**Wykres 26. Różnica średnich zmian wg FACT-E ESC, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**



Zarówno w przypadku kwestionariusza FACT-E, jak również FACT-E ESC uzyskane pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnice średnich zmian nie wykazują istotności klinicznej.

### 6.3.9.3.2. Kwestionariusz FACT-G7

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48. Różnica średnich zmian wg FACT- G7 (skrótowa 7-punktowa podskala FACT) po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**

Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
PD-L1 $\geq 1\%$ (MID=2,5 pkt.)	NIVO+IPI	0,96 (0,33; 1,60)	0,80 (-0,11; 1,71)
	CHT	0,16 (-0,55; 0,87)	

MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM);

^Wartości raportowane przez autorów badania

Średnia zmiana liczby punktów w podskali FACT-G7 w populacji z ESCC i ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  w ramieniu NIVO+IPI wynosiła 0,96 (95% CI: 0,33; 1,60), natomiast dla ramienia CHT zmiana ta wynosiła 0,16 (95% CI: -0,55; 0,87). Różnica średnich zmian dla porównania NIVO+IPI vs CHT wynosi 0,80 (95% CI: -0,11; 1,71), uzyskany wynik jest nieistotny klinicznie oraz statystycznie.

### 6.3.9.3.3. Kwestionariusz FACT-E (podskale PWD, EWB, FWB, SWB)

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

**Tabela 49. Ocena samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, funkcjonalnego oraz społecznego wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]**

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
Samopoczucie fizyczne (ang. <i>physical well-being</i> - PWB) (MID=2 pkt.)	PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	0,54 (-0,17; 1,24)	1,89 (0,87; 2,91)
		CHT	-1,35 (-2,15; -0,55)	
Samopoczucie emocjonalne		NIVO+IPI	1,48 (0,93; 2,04)	0,48 (-0,30; 1,25)

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Średnia zmiana (95%CI)*^	Różnica średnich zmian MD (95%CI)*^
(ang. <i>emotional well-being</i> - EWB) (MID=2 pkt.)		CHT	1,01 (0,40; 1,62)	
Dobre samopoczucie funkcjonalne (ang. <i>functional well-being</i> - FWB) (MID=2 pkt.)		NIVO+IPI	0,24 (-0,60; 1,08)	0,16 (-1,04; 1,37)
		CHT	0,08 (-0,86; 1,02)	
Samopoczucie społeczne (ang. <i>social well-being</i> - SWB) (MID=2 pkt.)		NIVO+IPI	-0,45 (-1,23; 0,33)	-0,84 (-1,95; 0,27)
		CHT	0,39 (-0,48; 1,25)	

MID – minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*); \* Obliczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM); ^Wartości raportowane przez autorów badania

Różnica średnich zmian w zakresie samopoczucia fizycznego (PWB) wg FACT-E wynosi 1,89 (95% CI: 0,87; 2,91). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI, nie jest on jednak istotny klinicznie.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie liczby punktów w zakresie samopoczucia emocjonalnego, funkcjonalnego oraz społecznego wg FACT-E.

#### 6.3.9.3.4. Kwestionariusz FACT-E GP 5

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali odsetki pacjentów, jak również ilorazy szans wystąpienia niepokoju pacjentów w związku z stosowaną terapią wg kwestionariusza FACT-E GP5 (tj. „*niepokoją mnie skutki uboczne leczenia*”).

Interpretacja GP-5 jest następująca: 0- oznacza brak niepokoju w związku z leczeniem, natomiast wartość 1, 2, 3, 4 wskazuje na niepokój związany z leczeniem (wartość 1-4 oznacza zakres nasilenia niepokoju, tj. od niewielkiego do bardzo silnego niepokoju).

Tabela 50. Ocena niepokoju pacjentów związana z stosowaną terapią, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]

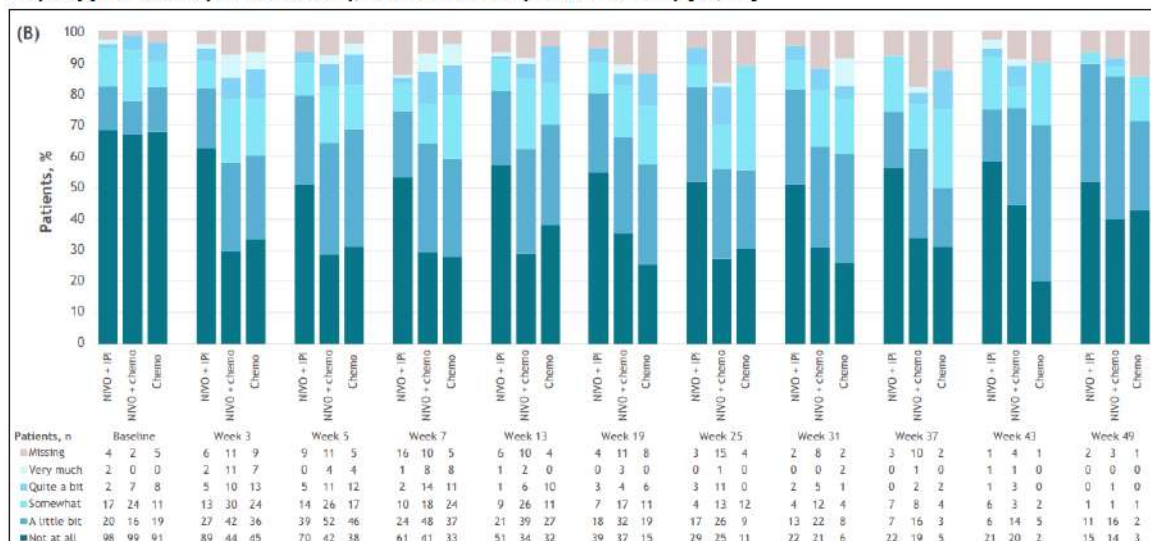
Populacja	Interwencja	% pacjentów podczas leczenia*^	% pacjentów ogółem*^^	OR (95%CI)*, p*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	40,5	38,7	0,315 (0,214; 0,463) p<0,001
	CHT	66,5	59,7	

Wartości raportowane przez autorów badania; ^Wszystkie oceny GP5 w trakcie leczenia (do tygodnia 49, z wyłączeniem oceny wyjściowej); ^^Wszystkie oceny GP5 do 49. tygodnia włącznie (wraz oceną wyjściową).

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano znacznie wyższe względem CHT odsetki pacjentów odczuwających niepokój w związku z stosowaną terapią (40,5% w grupie NIVO+IPI vs 66,5% w grupie CHT). Obliczony przez autorów badania iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI (p<0,001).

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego wg FACT- E GP5 z uwzględnieniem poziomu nasilenia niepokoju przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 27. Ocena nasilenia niepokoju w związku z leczeniem, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]



### 6.3.9.3.5. Czas do pogorszenia jakości życia w skali FACT-E ECS

W badaniu *CheckMate 648* analizowano czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia wg FACT - E ECS (ang. *Time to confirmed deterioration - TTCD*) w związku z stosowanym leczeniem.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20, 25]

Populacja	Interwencja	N	% zdarzeń*	Mediana (95% CI) [mies.]*	Różnica median [mies.] **	HR (95% CI)*
PD-L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI	158	66 (41,8)	16,6 (5,0; NE)	7,6	0,909 (0,642; 1,287)
	CHT	157	63 (40,1)	9,0 (5,8; 14,6)		

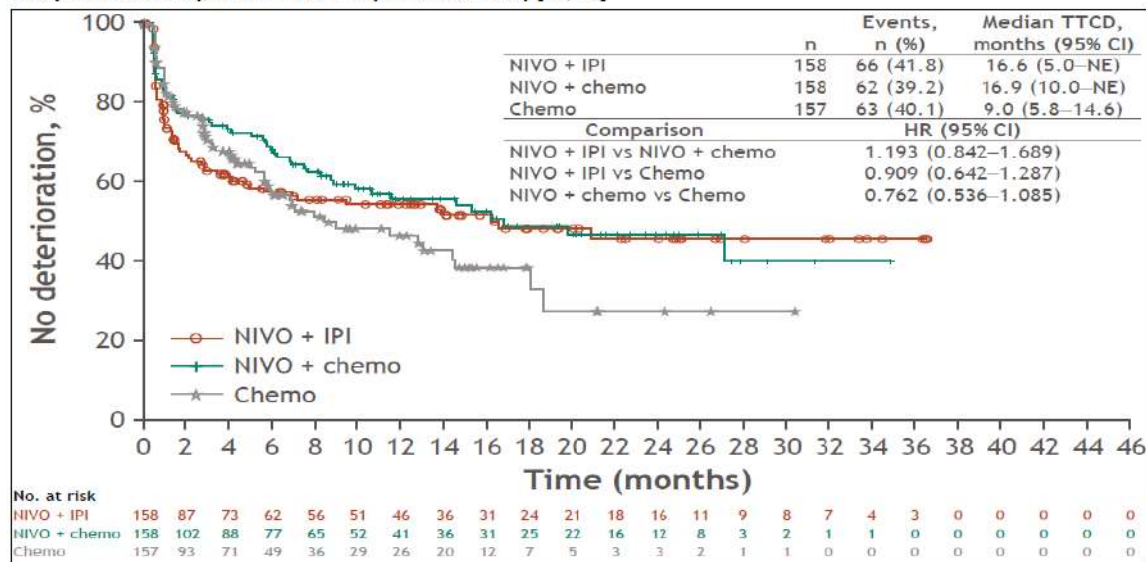
\*Wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; NE (ang. *non-estimable*) – niemożliwy do oszacowania

Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI obserwowano wydłużenie mediany czasu do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS o 7,6 miesiąca względem pacjentów leczonych chemioterapią [16,6 mies. (95% CI: 5,0; NE) w grupie NIVO+IPI vs 9,0 mies. (95% CI: 5,8; 14,6) w grupie CHT].

Obliczony przez autorów badania *CheckMate 648* hazard względny pogorszenia jakości życia pacjentów wg FACT-E ECS wynosi 0,909 (95% CI: 0,642; 1,287). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie.

Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 28. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [20, 25]



## 6.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa NIVO+CHT względem CHT przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia);
- Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia);

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji (populacja ogółem), którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{\text{NIVO+CHT}}=310$  vs  $N_{\text{CHT}}=304$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniu CheckMate 648, wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, czyli dla ogólnej populacji badania.

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

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.0.

### 6.4.1. Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali rezygnację pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również występujących w stopniu 3-4.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

**Tabela 52. Rezygnacja z badania z powody zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Rezygnacja z badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	NIVO+IPI	322	57 (18)	0,89 (0,60; 1,34); p=0,583	-
		CHT	304	59 (19)		
	Stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	41 (13)	3,02 (1,61; 5,67); p<0,001	13 (8; 27)
		CHT	304	14 (5)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem.

Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia wynosi 3,02 (95% CI: 1,61; 5,67), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 3,02 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT (p<0,001). Parametr NNH wynosi 13 (95% CI: 8; 27), co oznacza, iż lecząc 13 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia.

### 6.4.2. Przerwanie leczenia

W badaniu *CheckMate 648* oceniano częstość przerwania leczenia ogółem, jak również z powodu różnych przyczyn (progresja choroby, zdarzenia niepożądane, decyzja pacjentów oraz inne przyczyny).

Dane dla punktu końcowego przedstawiono dla populacji ogółem, tj. bez względu na status ekspresji PD-L1.

**Tabela 53. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Ogółem	NIVO+IPI	325	301 (92)	1,00 (0,56; 1,81); p=0,991	-
	CHT	324	300 (93)		
Progresja choroby	NIVO+IPI	325	174 (53)	0,78 (0,57; 1,07); p=0,122	-
	CHT	324	193 (60)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	NIVO+IPI	325	59 (18)	1,57 (1,02; 2,43); p=0,041	18 (9; 382)
	CHT	324	40 (12)		
Zdarzenia niepożądane	NIVO+IPI	325	19 (6)	1,61 (0,77; 3,38);	-



nie związane z leczeniem	CHT	324	12 (4)	p=0,204	
Decyzja pacjenta	NIVO+IPI	325	16 (5)	0,47 (0,25; 0,88); p=0,018	21 (11; 110)
	CHT	324	32 (10)		
Inne przyczyny	NIVO+IPI	325	33 (10) <sup>^</sup>	1,48 (0,85; 2,58); p=0,168	-
	CHT	324	23 (7) <sup>^^</sup>		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> Uwzględniono pacjentów którzy ukończyli leczenie (n=13), zmarli (n=5), osiągnęli maksymalną korzyść kliniczną (n=1), cięża (n=1), nie odnotowano (n=1), inne przyczyny (n=12); <sup>^^</sup> Uwzględniono pacjentów którzy osiągnęli maksymalną korzyść z leczenia (n=4), zmarli (n=4), inne przyczyny (n=15)

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie przerwania leczenia ogółem, przerwania leczenia z powodu: progresji choroby, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem oraz innych przyczyn.

Obliczony iloraz szans przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 1,57 (95% CI: 1,02; 2,43), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI jest 1,57 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT. Parametr NNH wynosi 18 (95% CI: 9; 382), co oznacza, iż lecząc 20 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu obserwacji należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

#### 6.4.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu

W badaniu *CheckMate 648* jako punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Punkt końcowy			Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu	NIVO+IPI			322	8 (2)	1,27 (0,43; 3,69); p=0,666	-
	CHT			304	6 (2)		

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi (NIVO+IPI vs CHT) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do zgonu. Obliczony iloraz szans wynosi 1,27 (95% CI: 0,43; 3,69) i jest nieistotny statystycznie.

#### 6.4.4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *CheckMate 648* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania terapii.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	Ogółem	NIVO+IPI	322	57 (18)	0,89 (0,60; 1,34); p=0,583	-	
		CHT	304	59 (19)			
	Stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	41 (13)	3,02 (1,61; 5,67); p<0,001		13 (8; 27)
		CHT	304	14 (5)			

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ilorazie szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia ogółem (p=0,883).

Obliczony ilorazszans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, występujących w 3-4 stopniu nasileniawynosi 3,02 (95%CI: 1,61; 6,67) i jest istotny statystycznie (p<0,001). Wartość parametru NNH wynosi 12 (95% CI: 8; 25), co oznacza, iż lecząc 12 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT przez okres minimum 12,9 miesiąca dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem prowadzącego do przerwania terapii (3-4 stopnia).

#### 6.4.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zestawiono poniżej.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane/ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNH (95% CI)*	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	ogółem	NIVO+IPI	322	256 (80)	0,41 (0,26; 0,65); p<0,001	10 (7; 19)	
		CHT	304	275 (90)			
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	102 (32)	0,84 (0,60; 1,17); p=0,308		
		CHT	304	108 (36)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (sTRAE)	ogółem	NIVO+IPI	322	103 (32)	2,41 (1,64; 3,55); p<0,001	7 (5;12)	
		CHT	304	49 (16)			
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	73 (23)	2,03 (1,32; 3,11); p= 0,001		11 (7; 25)
		CHT	304	38 (12)			

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem wynosi 0,41 (95% CI: 0,26; 0,65) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI (p<0,011). Parametr NNT wynosi 10 (95% CI: 7; 19), co oznacza, iż lecząc 10 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy spodziewać się uniknięcia jednego przypadku zdarzenia niepożądanego ogółem związanego z leczeniem. Iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego w 3-4 stopniu nasilenia nie jest znamieny statystycznie.

Ilorazy szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz w 3-4

stopniu nasilenia wynoszą kolejno 2,41 (95% CI: 1,64; 3,55) i 2,03 (95% CI: 1,32; 3,11) i są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT. Parametry NNH wynoszą kolejno 7 (95% CI: 5; 12) i 11 (95% CI: 7; 25), co oznacza, iż lecząc odpowiednio 7 i 11 pacjentów NIVO+IPI zamiast CHT podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem ogółem i w 3-4 stopniu nasilenia.

#### 6.4.6. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopień 3 lub 4, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie leczonej NIVO+CHT lub CHT.

Dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*	
Nudności	ogółem	NIVO+IPI	322	26 (8)	0,08 (0,05; 0,13); p<0,001	3 (3; 3)
		CHT	304	158 (52)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	1 (<1)	0,12 (0,01; 0,93); p=0,042	44 (21; 253)
		CHT	304	8 (3)		
Zmniejszony apetyt	ogółem	NIVO+IPI	322	19 (6)	0,08 (0,05; 0,14); p<0,001	3 (3; 4)
		CHT	304	130 (43)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	5 (2)	0,52 (0,17; 1,56); p= 0,242	-
		CHT	304	9 (3)		
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	NIVO+IPI	322	14 (4)	0,15 (0,08; 0,27); p<0,001	6 (5; 8)
		CHT	304	71 (23)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,09 (0,00; 1,52); p=0,095	-
		CHT	304	5 (2)		
Anemia	ogółem	NIVO+IPI	322	12 (4)	0,14 (0,07; 0,26); p<0,001	6 (5 ;8)
		CHT	304	67 (22)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	2 (1)	0,11 (0,02; 0,46); p=0,003	21 (13; 43)
		CHT	304	17 (6)		
Zmniejszona liczba neutrofilii	ogółem	NIVO+IPI	322	2 (1)	0,03 (0,01; 0,13); p<0,001	7 (5; 9)
		CHT	304	52 (17)		

	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,02 (0,00; 0,29); p=0,005	13 (9;20)
		CHT	304	24 (8)		
Zmęczenie	ogółem	NIVO+IPI	322	29 (9)	0,50 (0,31; 0,82); p=0,006	14 (8; 45)
		CHT	304	50 (16)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	4 (1)	0,34 (0,11; 1,06); p=0,064	-
		CHT	304	11 (4)		
Biegunka	ogółem	NIVO+IPI	322	32 (10)	0,62 (0,38; 1,00); p=0,051	-
		CHT	304	46 (15)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	2 (1)	0,31 (0,06; 1,55); p=0,154	-
		CHT	304	6 (2)		
Zaparcia	ogółem	NIVO+IPI	322	7 (2)	0,08 (0,04; 0,18); p<0,001	6 (5; 7)
		CHT	304	66 (22)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	310	1 (<1)	0,94 (0,06; 15,14); p=0,968#	-
		CHT	304	1 (<1)		
Wymioty	ogółem	NIVO+IPI	322	18 (6)	0,31 (0,18; 0,54); p<0,001	10 (7; 18)
		CHT	304	49 (16)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	4 (1)	0,41 (0,13; 1,35); p= 0,144	-
		CHT	304	9 (3)		
Złe samopoczucie	ogółem	NIVO+IPI	322	12 (4)	0,22 (0,12; 0,43); p<0,001	10 (7;16)
		CHT	304	45 (15)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		
Zmniejszona liczba białych krwinek	ogółem	NIVO+IPI	322	3 (1)	0,09 (0,03; 0,31); p<0,001	13 (9; 21)
		CHT	304	28 (9)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,07 (0,00; 1,26); p=0,072	-
		CHT	304	6 (2)		

Czkawka	ogółem	NIVO+IPI	322	2 (1)	0,03 (0,01; 0,12); p<0,001	6 (5; 8)
		CHT	304	53 (17)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)	-	-
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	ogółem	NIVO+IPI	322	5 (2)	0,32 (0,05; 0,35); p<0,001	12 (8; 19)
		CHT	304	32 (11)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,33 (0,01; 7,79); p=0,489	-
		CHT	304	1 (<1)		
Zmniejszona liczba płytek krwi	ogółem	NIVO+IPI	322	6 (2)	0,16 (0,07; 0,39); p<0,001	12 (8; 20)
		CHT	304	32 (11)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,09 (0,00; 1,52); p=0,095	-
		CHT	304	5 (2)		
Zapalenie błony śluzowej	ogółem	NIVO+IPI	322	4 (1)	0,13 (0,05; 0,39); p<0,001	14 (10; 25)
		CHT	304	26 (9)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	0,11 (0,01; 1,92); p=0,129	-
		CHT	304	4 (1)		
Łysienie	ogółem	NIVO+IPI	322	2 (1)	0,05 (0,01; 0,22); p<0,001	11 (8; 16)
		CHT	304	32 (11)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)	-	-
		CHT	304	0 (0)		
Wysypka	ogółem	NIVO+IPI	322	55 (17)	12,32 (4,86; 31,23); p<0,001	7 (5; 9)
		CHT	304	5 (2)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	7 (2)	14,93 (0,82; 273,11); p=0,068	-
		CHT	304	0 (0)		
Świąd	ogółem	NIVO+IPI	322	43 (13)	23,27 (5,59; 96,97); p<0,001	8 (6; 12)
		CHT	304	2 (1)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	3 (1)	6,90 (0,34; 139,18);	-

		CHT	304	0 (0)	p=0,208	
Niedoczynność tarczycy	ogółem	NIVO+IPI	322	43 (13)	97,61 (5,74; 1658,85); p=0,002	8 (6; 11)
		CHT	304	0 (0)		
	stopień 3 - 4	NIVO+IPI	322	0 (0)		
		CHT	304	0 (0)		

\*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;# OR obliczony metodą Peto

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano istotnie statystycznie niższą względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia nudności, anemii oraz zmniejszonej liczby neutrofilii ogółem, jak również w stopniu 3-4. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

Iloraz szans wystąpienia złego samopoczucia, czkawki oraz łysienia ogółem są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Należy podkreślić, iż niniejsze zdarzenia niepożądane nie występowały w stopniu 3-4 wskazując na łagodny charakter niniejszych zdarzeń.

Pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów odnotowano istotne statystycznie ilorazy szans wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych ogółem: zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, zaparcia, zmniejszona liczba białych krwinek, podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zmniejszona liczba płytek krwi, zapalenie błony śluzowej. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO+IPI. Obliczone ilorazy szans dla powyższych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu 3-4 nie wykazują istotności statystycznej.

Ilorazy szans wystąpienia wysypki, świądu oraz niedoczynności tarczycy ogółem są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych CHT. Niemniej jednak iloraz szans wystąpienia wysypki oraz świądu w stopniu 3-4 nie jest istotny statystycznie.

Oceniane opcje terapeutyczne są porównywalne pod względem częstości występowania biegunki oraz wymiotów ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia.

#### 6.4.7. Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii.

Autorzy badania *CheckMate 648* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopień 3 lub 4, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie leczonej NIVO+CHT lub CHT.

Dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

**Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**

Zdarzenie niepożądane (TRAEs) <sup>##</sup>		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Endokrynologiczne	ogółem	NIVO+IPI	322	88 (27)	113,95 (15,76; 824, 04); p<0,001	4 (4;5)
		CHT	304	1 (<1)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	19 (6)	40,31 (2,33; 698,18);	17 (12; 29)

		CHT	304	0 (0)	<b>p=0,011</b>	
Żołądkowo-jelitowe	ogółem	NIVO+IPI	322	38 (12)	0,73 (0,46; 1,16); p=0,183	-
		CHT	304	47 (15)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	5 (2)	0,67 (0,21; 2,13); p=0,497	-
		CHT	304	7 (2)		
Wątroba	ogółem	NIVO+IPI	322	42 (13)	<b>3,65 (1,88; 7,08); p&lt;0,001</b>	<b>11 (8; 21)</b>
		CHT	304	12 (4)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	14 (4)	<b>6,86 (1,55; 30,46); p=0,011</b>	<b>28 (16; 80)</b>
		CHT	304	2 (<1)		
Płuca	ogółem	NIVO+IPI	322	26 (8)	<b>13,26 (3,12; 56,38); p&lt;0,001</b>	<b>14 (10; 23)</b>
		CHT	304	2 (<1)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	9 (3)	<b>19,03 (1,06; 341,62); p=0,046</b>	<b>36 (20; 103)</b>
		CHT	304	0 (0)		
Nerki	ogółem	NIVO+IPI	322	8 (2)	<b>0,11 (0,05; 0,24); p&lt;0,001</b>	<b>7 (5; 9)</b>
		CHT	304	57 (19)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	2 (<1)	0,37 (0,07; 1,94); p=0,242	-
		CHT	304	5 (2)		
Skóra	ogółem	NIVO+IPI	322	110 (34)	<b>13,82 (7,25; 26,33); p&lt;0,001</b>	<b>4 (3; 5)</b>
		CHT	304	11 (4)		
	stopień 3 lub 4	NIVO+IPI	322	13 (4)	8,89 (0,46; 172,21); p=0,149	-
		CHT	304	0 (0)		

TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*); ^ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii zgodnie z wytycznymi *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0., wymagające częstego monitorowania, oceniane podczas leczenia oraz w ciągu 30 dni od zastosowania ostatniej dawki leku; # inne zdarzenia szczególnego zainteresowania występujące w ciągu 100 dni od podania ostatniej dawki obejmowały zapalenie mięśni/rabdmiolizę (n=2, niwolumab plus chemioterapia, jedno zdarzenie miało stopień 3-4; i n=2, niwolumab plus ipilimumab, zapalenie mięśnia sercowego (n=2, niwolumab plus ipilimumab), zapalenie trzustki (n=5, niwolumab plus ipilimumab, cztery zdarzenia były stopnia 3.-4), zapalenie błony naczyniowej oka (n=2, niwolumab plus chemioterapia; oraz n=2, niwolumab plus ipilimumab, jedno zdarzenie miało stopień 3.-4) i zapalenie mózgu (n=3, niwolumab plus ipilimumab, wszystkie były stopnia 3-4); \*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI odnotowano istotnie statystycznie wyższą względem pacjentów leczonych CHT szansę wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia: endokrynologiczne zdarzenia niepożądane, wątrobowe oraz płucne zdarzenia niepożądane.

Pomiędzy porównywanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie ilorazów szans wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii ogółem oraz w stopniu 3-4.

Wśród pacjentów leczonych NIVO+IPI rejestrowano niższą względem pacjentów stosujących CHT częstość występowania nerkowych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz wyższą częstość występowania skórnych zdarzeń niepożądanych ogółem. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans są istotne statystycznie. Ilorazy szans wystąpienia nerkowych oraz skórnych zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia nie są istotne statystycznie.



## 7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) zarówno w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), jak również w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC).

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

### 7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [11], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) [32]
- *Food and Drug Administration* ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) [33]
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)) [34]
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [35]
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ([www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency](http://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency)) [36].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 20.05.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo® [9].

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

W podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo® [9].

#### 7.3.1. Monoterapia niwolumabem

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

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

Tabela 57. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [9]

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	Zapalenie płuc <sup>a</sup> , zapalenie oskrzeli
Częstość nieznaną	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych <sup>h</sup>
<b>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko	Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Neutropenia <sup>a,b</sup>
Niezbyt często	Eozynofilia
Częstość nieznaną	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Reakcja związana z wlewem dożylnym <sup>c</sup> , nadwrażliwość <sup>c</sup>
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna <sup>c</sup>
Częstość nieznaną	Odrzucenie przeszczepionego narządu litego <sup>h</sup> , sarkoidoza <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy <sup>i</sup> , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca
Rzadko	Kwasica ketonowa
Częstość nieznaną	Niedoczynność przytarczyc <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Odwodnienie, kwasica metaboliczna
Częstość nieznaną	Zespół rozpadu guza <sup>i</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 7.3.2. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1092), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie (30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipoalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.- 5. wynosiła 76% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w tym zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zakrzepica, zapalenie płuc, biegunka i niewydolność nerek. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii.

W Tabeli 58 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią z powodu płaskonabłonkowego raka przełyku oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (n = 1092). Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów oraz według częstości występowania. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. [9].

Tabela 58. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią [9]

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc <sup>e</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Neutropenia <sup>c</sup> , niedokrwistość <sup>c,d</sup> , leukopenia <sup>c</sup> , limfocytopenia <sup>c</sup> , małopłytkowość <sup>c</sup>
Często	Gorączka neutropeniczna <sup>e</sup>
Niezbyt często	Eozynofilia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Nadwrażliwość, reakcja związana z wlewem dożylnym
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	Niedoczynność przysadki, cukrzyca <sup>f</sup>
Rzadko	Zapalenie przysadki
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hipoalbuminemia, hiperglikemia <sup>c</sup> , hipoglikemia <sup>c</sup>
Często	Hipofosfatemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	

Klasyfikacja układów i narządów	
Bardzo często	Neuropatia obwodowa, ból głowy
Często	Parestezja, zawroty głowy
Rzadko	Zespół Guillaina-Barrégo
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Suche oko, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Tachykardia
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Zakrzepica <sup>g</sup> , nadciśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Kaszel
Często	Zapalenie płuc <sup>f, g</sup> , duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka <sup>g</sup> , zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	Zapalenie jelita grubego <sup>f</sup> , suchość w ustach
Niezbyt często	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka <sup>a</sup>
Często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowopodeszwowej, świąd, hiperpigmentacja skóry, łysienie, sucha skóra, rumień
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>b</sup>
Często	Ból stawów, osłabienie mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Niewydolność nerek <sup>f, g</sup>
Niezbyt często	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego <sup>e</sup>
Rzadko	Zapalenie nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<b>Bardzo często</b>	Hipokalcemia <sup>c</sup> , zwiększona aktywność aminotransferaz <sup>c</sup> , hiponatremia <sup>c</sup> , zwiększona aktywność amylazy, hipomagnezemia <sup>c</sup> , zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipokaliemia <sup>c</sup> , zwiększone stężenie kreatyniny <sup>c</sup> , zwiększona aktywność lipazy, hiperkaliemia <sup>c</sup> , zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej <sup>c</sup> , hipernatremia <sup>c</sup>
<b>Często</b>	Hiperkalcemia <sup>c</sup> , hipermagnezemia <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę plamkową, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wykwity polekowe oraz wysypkę złączającą się, wysypkę guzkową, wysypkę pęcherzykową.

<sup>b</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa oraz uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kości.

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

<sup>d</sup> Niedokrwistość to złożony termin, który obejmuje niedokrwistość z niedoboru żelaza i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

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

<sup>f</sup> Przypadki zagrożenia życia zgłaszano w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

<sup>g</sup> Przypadki śmiertelne zgłaszano w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

### 7.3.3. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 622), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 20 do 22,1 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (31%), biegunka (27%), nudności (23%), gorączka (21%), zmniejszenie łaknienia (20%), zaparcie (20%), bóle mięśniowo-szkieletowe (19%), świąd (19%), niedoczynność tarczycy (14%) i zapalenie płuc (11%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 62% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 52% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w tym zapalenie płuc. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,79 miesiąca (95% CI: 3,52; 4,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 3,48 miesiąca (95% CI: 3,45; 3,48) dla chemioterapii.

W Tabeli 59 przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w ESCC oraz MPM (n = 622). Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem [9].

Tabela 59. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [9]

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<b>Bardzo często</b>	Zapalenie płuc <sup>c</sup>
<b>Często</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<b>Bardzo często</b>	Niedokrwistość <sup>b,c,j</sup> , limfocytopenia <sup>b</sup> , małopłytkowość <sup>b</sup>
<b>Często</b>	Neutropenia <sup>b,c</sup> , leukopenia <sup>b</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy <sup>c</sup> , niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca, zapalenie tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia <sup>b,c</sup> , hipoglikemia <sup>b</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	Zapalenie mózgu
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Zapalenie płuc <sup>a,c</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka, nudności, zaparcie
Często	Zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka <sup>d</sup> , świąd
Częstość nieznaną	Liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>f</sup>
Często	Zapalenie stawów
Niezbyt często	Zapalenie mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)
Niezbyt często	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka



Klasyfikacja układów i narządów	
Badania diagnostyczne <sup>b</sup>	
Bardzo często	Hiponatremia <sup>c</sup> , zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipokaliemia, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy
Często	Hipernatremia, hipermagnezemia

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

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

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

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

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

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

### 7.3.4. Charakterystyka działań niepożądanych ogółem

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej. Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Opdivo® zawarte zostały w ChPL [9] oraz APD [3].

#### 7.3.4.1. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia [9]. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii.

##### 7.3.4.1.1. Monoterapia

Do najczęściej występujących działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w związku z monoterapią niwolumabem w dawce 240 mg lub 3 mg/kg masy ciała, prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagających podania dużych dawek kortykosteroidów (40 mg prednizonu na dobę) należały: zapalenie płuc (67%), zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (26%), nadwrażliwość/reakcja na wlew (20%), zapalenie wątroby (19%), zapalenie jelita grubego (14%), endokrynopatie (7%) oraz skóra (4%) [9].

##### 7.3.4.1.2. Leczenie skojarzone

###### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 7,7% (48/622). Przypadki stopnia 2, 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,7% (23/622), 1,3% (8/622) i 0,6% (4/622) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,3-20,8). Zaburzenia ustąpiły u 34 pacjentów (70,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 7,1 tygodnia (zakres: 0,1+-149,3+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przelyku częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,4% (59/1092). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,7% (29/1092);

1,2% (13/1092) i 0,3% (3/1092) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 24,1 tygodnia (zakres: 1,6-96,9). Zaburzenia ustąpiły u 40 pacjentów (67,8%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 10,4 tygodnia (zakres: 0,3+ - 121,3+) [9].

#### **Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 16,7% (104/622). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 5,5% (34/622) i 3,4% (21/622) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 0,0-21,7). Zaburzenia ustąpiły u 98 pacjentów (94,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3,1 tygodnia (zakres: 0,1-109,3+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 29,8% (325/1092). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 9,4% (103/1092); 4,0% (44/1092) i 0,5% (6/1092) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,4 tygodnia (zakres: 0,1-93,6). Zaburzenia ustąpiły u 284 pacjentów (87,7%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,1-117,6+) [9].

#### **Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 12,9% (80/622). Przypadki stopnia 2., 3 i 4. stwierdzono odpowiednio u 2,3% (14/622), 4,5% (28/622) i 0,5% (3/622) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: 0,2-20,3). Zaburzenia ustąpiły u 70 pacjentów (87,5%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,1 tygodnia (zakres: 1,0-78,3+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 21,6% (236/1092). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,1% (77/1092), 3,2% (35/1092) i < 0,1% (1/1092) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 7,9 tygodnia (zakres: 0,1-84,1). Zaburzenia ustąpiły u 185 pacjentów (79,7%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,1 tygodnia (zakres: 0,4-150,6+) [9].

#### **Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania zaburzeń czynności nerek wynosiła 3,7% (23/622). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,4% (9/622) i 1,0% (6/622) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,3-14,4). Zaburzenia ustąpiły u 17 pacjentów (73,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 9,6 tygodnia (zakres: 0,7-172,1+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 9,1% (99/1092). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 3,7% (40/1092); 1,1% (12/1092) i 0,2% (2/1092) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11,3 tygodnia (zakres: 0,7-60,7). Zaburzenia ustąpiły u 62 pacjentów (62,6%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,7 tygodnia (zakres: 0,1-135,1+) [9].

#### **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego**

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 18,2% (113/622). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 8,0% (50/622) i 0,5% (3/622) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 2,3% (14/622) pacjentów. Przypadki stopnia 2. stwierdzono u 1,1% (7/622) pacjentów.

Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,6% (10/622) i 1,3% (8/622) pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy) stwierdzono odpowiednio u 2,1% (13/622), 1,3% (8/622) i 0,2% (1/622) pacjentów. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1. i piorunującą cukrzycę typu 1. (3 przypadki stopnia 2. i 2 przypadki stopnia 3.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 0,4-20,8). Zaburzenia ustąpiły u 43 pacjentów (30,7%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 185,1+ tygodnia.

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 11,7% (128/1092). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. stwierdzono u 5,5% (60/1092). Zapalenie przysadki stopnia 3. wystąpiło u <0,1% (1/1092) pacjentów. Niedoczynność przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 0,3% (3/1092) i 0,3% (3/1092) pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,7% (8/1092), 0,2% (2/1092) i <0,1% (1/1092) pacjentów. Odnotowano cukrzycę, w tym cukrzycę typu 1. i piorunującą cukrzycę typu 1. (1 przypadek stopnia 2., 2 przypadki stopnia 3. i 1 przypadek stopnia 4.) oraz cukrzycową kwasicę ketonową (1 przypadek stopnia 4.). Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 14,3 tygodnia (zakres: 2,0-124,3). Zaburzenia ustąpiły u 56 pacjentów (38,9%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 155,7+ tygodnia [9].

#### ***Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry***

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM częstość występowania wysypki wynosiła 35,0% (218/622). Przypadki wysypki stopnia 2., 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) i 0,2% (1/622) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: 0,0-22,3). Zaburzenia ustąpiły u 150 pacjentów (69,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,9 tygodnia (zakres: 0,3-176,9+).

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania wysypki wynosiła 24,5% (267/1092). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 6,4% (70/1092) i 2,5% (27/1092) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 9,1 tygodnia (zakres: 0,1- 97,4). Zaburzenia ustąpiły u 166 pacjentów (62,2%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 19,1 tygodnia (zakres: 0,1-188,1+) [9].

#### **7.3.4.2. Reakcje związane z wlewem**

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew [9].

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w ESCC oraz MPM częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 7,2% (45/622); przypadki stopnia 1., 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) i 0,6% (4/622) pacjentów. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 10,6% (116/1092). Przypadki stopnia 2., 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 6,5% (71/1092); 1,4% (15/1092) i 0,2% (2/1092) pacjentów [9].

#### 7.3.4.3. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu ESCC oraz MPM odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 4,6% niedokrwistości; 1,0% małopłytkowości; 1,2% leukopenii; 10,6% limfocytopenii; 1,3% neutropenii; 3,2% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 6,5% zwiększenie aktywności AspAT; 6,7% zwiększenie aktywności ALAT; 1,2% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 0,5% zwiększenie stężenia kreatyniny; 3,6% hiperglikemii; 1,1% hipoglikemii; 5,6% zwiększenie aktywności amylazy; 12,5% zwiększenie aktywności lipazy; 0,7% hipernatremii; 10,0% hiponatremii; 2,8% hiperkalemii; 3,7% hipokalemii; 1,0% hiperkalcemii i 0,3% zarówno hipokalcemii jak i hipermagnezemii.

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 240 mg lub 360 mg w skojarzeniu chemioterapią z powodu ESCC oraz gruczolakoraka żołądka, GEJ lub przełyku odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 16,3% niedokrwistości; 5,8% małopłytkowości; 11,5% leukopenii; 15,4% limfocytopenii; 26,1% neutropenii; 3,0% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 4,2% zwiększenie aktywności AspAT; 3,1% zwiększenie aktywności ALAT; 2,3% zwiększenie stężenia bilirubiny; 1,4% zwiększenie stężenia kreatyniny; 5,9% zwiększenie aktywności amylazy; 4,0% zwiększenie aktywności lipazy; 0,6% hipernatremii; 8,7% hiponatremii; 1,7% hiperkalemii; 7,4% hipokalemii; 1,0% hiperkalcemii; 2,0% hipokalcemii; 1,5% hipomagnezemii; 3,1% hiperglikemii i 0,6% hipoglikemii [9].

#### 7.3.4.4. Środki ostrożności specyficzne dla leczenia uzupełniającego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$ , którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. *chemoradiotherapy*, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Większość dostępnych danych klinicznych dotyczących płaskonabłonkowego raka przełyku dotyczy pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$ , objawowymi lub wymagającymi leczenia przerzutami do mózgu, widocznym naciekaniami guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe), czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących ESCC. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z ESCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego (żadnych) konkretnego (konkretnych) czynnika (czynników) związanego (związanymi) z przedwczesnymi zgonami [9].

#### 7.3.4.5. Środki ostrożności specyficzne dla pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności  $\geq 2$ , jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego ESCC. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu

z ipilimumabem lub chemioterapią należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia ESCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby [9].

#### 7.3.4.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab [9].

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [32], *Food and Drug Administration* [33], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [34], WHO-UMC [35] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [36].

#### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumabu), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [37].

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

**Zidentyfikowane ryzyko** związane z leczeniem produktem leczniczym Beovue® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

**Potencjalne ryzyko** to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. **Brakujące informacje** to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 60. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Opdivo® [37]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Opdivo®	
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyko</b>	Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego Zapalenie nerek i dysfunkcja nerek pochodzenia immunologicznego Endokrynopatie o podłożu immunologicznym Reakcje alergiczne (AR) w obrębie skóry związane z odpornością Inne AR związane z odpornością Ciężkie reakcje na wlew
<b>Ważne potencjalne ryzyko</b>	Toksyczność zarodkowo-płodowa Immunogenność Powikłania allogenicznego HSCT po leczeniu niwolumabem w cHL Ryzyko GVHD z niwolumabem po allogenicznym HSCT
<b>Brakujące informacje</b>	Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek Pacjenci z chorobą autoimmunologiczną Pacjenci już otrzymujący ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne przed rozpoczęciem leczenia niwolumab

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

Tabela 61. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo® [37]

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie AEs w obrębie płuc</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Toksyczność płucna. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1-2 stopniu nasilenia. Toksyczność płucną (w tym zatorowość płucną) prowadzącą do zgonu raportowano w trakcie terapii niwolumab+ipilimumab.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) może rozwinąć się lub rozwinąć jako następstwo radioterapii, chemoterapii lub częściowej resekcji płuc. Innymi czynnikami rozwoju ILD to podeszły wiek, palenie papierosów oraz współistniejąca lub wcześniejsza infekcja płuc.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie jelita grubego</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu 1-2.

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Zapalenie jelita grubego w 3-4 stopniu nasilenia najczęściej obserwowano wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywna choroba zapalna jelit.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie wątroby</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych czy zapalenie wątroby występowały w 1-2 stopniu nasilenia.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne autoimmunologiczne zapalenie wątroby mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2 czy interferonu.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zapalenie nerek oraz choroby nerek</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych takich jak przebiegający bezobjawowo wzrost stężenia kreatyniny – w 1-2 stopniu nasilenia.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne choroby autoimmunologiczne obejmujące nerki.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego obserwowano u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w związku z terapią niwolumabem należała niedoczynność tarczycy w stopniu 1-2. Endokrynopatie występowały częściej w przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne choroby autoimmunologiczne gruczołów dokrewnych mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: skórne zdarzenia niepożądane</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3-4) w obrębie skóry notowano częściej podczas terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do niwolumabu stosowanego w monoterapii.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne autoimmunologiczne zaburzenia skóry.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: inne immunologiczne zdarzenia niepożądane</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Do rzadko występujących zdarzeń niepożądanych o pochodzeniu immunologicznym, jednak o istotnym klinicznie znaczeniu, należą zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie trzustki, demielinizację, zespół Guillaina-Barrego, zespół miasteniczny, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rabdomiolizę, zapalenie mózgu, odrzucanie przeszczepów narządów litych i zespół Vogta-Koyanagi-Harady.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Aktywne choroby autoimmunologiczne mogą być również związane z wcześniejszą chemoterapią lub immunoterapią z użyciem np. IL-2, interferonu czy anty-CTLA4.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka określono w Patient Alert Card.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: ciężkie reakcje w związku z infuzją</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Podobnie jak w przypadku wielu innych leków podawanych dożylnie mogą wystąpić reakcje związane z infuzją.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Brak
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: toksyczność embrionalna</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Badania przedkliniczne sugerowały potencjalne ryzyko utraty płodu w trzecim trymestrze ciąży i przedwczesnego porodu ze zwiększoną śmiertelnością noworodków w przypadku narażenia na niwolumab w czasie ciąży. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest antykoncepcja.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Ekspozycja podczas ciąży.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: immunogenność</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Obserwowano niskie wskaźniki immunogenności i nie zaobserwowano wpływu na bezpieczeństwo lub skuteczność nawet po dłuższych przerwach w podawaniu dawek i ponownym podaniu leku.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Występowanie immunogenności zależy od kilku czynników związanych z lekami i charakterystyką pacjenta, takich jak charakterystyka leku, sposób przetwarzania, dawki i droga podania, wiek pacjenta, czynniki genetyczne, stan odporności, stan choroby, jednocześnie stosowane leki.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
<b>Zidentyfikowane ryzyko stosowania: Ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>; GVHD) po zastosowaniu niwolumabu po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	U pacjentów leczonych niwolumabem po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu szybko pojawiającą się ciężką chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, z czego niektóre przypadki zakończyły się zgonem.



Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci, którzy zostali poddani allogenicznemu HSCT przed terapią niwolumabem.
Środki minimalizacji ryzyka	Szczegółowo przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

Na stronach FDA nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo® w analizowanych wskazaniach terapeutycznych.

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

W oparciu o informacje przedstawione na stronie MHRA, zastosowanie niwolumabu może wiązać się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem niwolumabu. W badaniach klinicznych niwolumabu w monoterapii u 13% pacjentów wystąpiła biegunka, zapalenie jelita grubego lub częste wypróżnienia. Większość przypadków była łagodna lub umiarkowana (stopień 1 lub 2), a ciężkie przypadki (stopień 3) odnotowano u 21% pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zagrażających życiu lub śmiertelnych (stopień 4 lub 5). Mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 1,8 miesiąca (zakres 0-26,6). Choroby ustąpiły u prawie wszystkich pacjentów (88%), a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 2 tygodnie. Reakcje żołądkowo-jelitowe mogą również wystąpić, gdy niwolumab jest stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem.

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

W europejskim przeglądzie zgłoszeń spontanicznych i zgłoszeń z badań klinicznych otrzymanych do dnia 31 sierpnia 2018 r. zidentyfikowano 20 poważnych przypadków na całym świecie sugerujących zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywację w przypadku monoterapii niwolumabem. Kolejnych 8 przypadków zgłoszono jako zakażenie CMV lub zapalenie wątroby CMV związane z terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem.

Ponadto, w europejskim przeglądzie danych z całego świata stwierdzono, że niwolumab może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów. W przeglądzie oceniono wszystkie przypadki otrzymane do listopada 2016 r. i zidentyfikowano 5 pacjentów, u których wystąpiło odrzucenie przeszczepu po otrzymaniu niwolumabu (u 3 wystąpiło odrzucenie przeszczepu nerki, u 1 odrzucenie przeszczepu rogówki, a u 1 odrzucenie przeszczepu skóry) [36].

#### **WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)**

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [38], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 62. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® [38]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 921
Zakażenia żołądkowo-jelitowe	10 278
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 060
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 815
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	8 289
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 773
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 789
Zaburzenia układu nerwowego	5 510
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5 431
Badania laboratoryjne	5 176
Zaburzenia endokrynologiczne	5 087
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	4 378
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 763
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 773
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 699
Zaburzenia w obrębie serca	2 558
Zaburzenia naczyniowe	1 867
Zaburzenia psychiczne	1 395
Choroby oczu	1 343
Zaburzenia układu immunologicznego	968
Procedury chirurgiczne i medyczne	682
Zaburzenia uszu/błędniaka	349
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	218
Problemy z produktem	86
Zaburzenia społeczne	79
Wady wrodzone/genetyczne	41
Choroby związane z ciążą, porodem i choroby okołoporodowe	40

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo®, aktualne na dzień 27 maja 2022 r.

## 8. OGRANICZENIA

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

### ➤ Wyniki badania *head-to-head CheckMate 577* dla porównania NIVO vs placebo:

- Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021) dotyczące przeżycia bez objawów choroby, nawrotu choroby oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem, 3-4 stopnia) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem, 3-4 stopnia) przedstawiono w postaci abstraktu konferencyjnego *Moehler 2021* oraz w oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę (model ekonomiczny) [23]. Należy zaznaczyć, iż w abstrakcie *Moehler 2021* [20] nie uwzględniono informacji odnośnie daty odcięcia, dla której przedstawiono dane, niemniej jednak biorąc pod uwagę dane dla głównego punktu końcowego (DFS) udostępnione przez Zleceniodawcę (model ekonomiczny), tj. dla daty odcięcia danych przypadającej na luty 2021 r., założono iż pozostałe punkty końcowe przedstawione w abstrakcie *Moehler 2021* [20] dotyczą tego samego okresu obserwacji (data odcięcia danych: luty 2021 r.)
- Część danych dotyczących jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 577* została przedstawiona w materiałach konferencyjnych – prezentacja *Cutsem 2021* [19];
- Wyniki dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii zostały przedstawione w abstrakcie *Kelly 2021*, z uwzględnieniem ramienia terapeutycznego dla niwolumabu uniemożliwiającego przeprowadzenie obliczeń statystycznych;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD itp. pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ).

### ➤ Wyniki badania *head-to-head CheckMate 648* dla porównania NIVO+CHT i NIVO+IPI vs CHT:

- Wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania *CheckMate 648* zdecydowaną większość, tj. 70%-71% stanowili Azjaci. Niemniej jednak przeprowadzona dodatkowo analiza efektywności klinicznej dla kluczowych punktów końcowych z uwzględnieniem japońskiej subpopulacji pacjentów względem ogólnej populacji badania *CheckMate 648* wskazuje na zbliżoną skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii zawierającej nivolumab (NIVO+CHT oraz NIVO+IPI) względem chemioterapii, zarówno w japońskiej, jak również ogólnej populacji badania *CheckMate 648* z ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$ ;
- Część danych dotyczących jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 648* została przedstawiona w materiałach konferencyjnych – prezentacja *Bridgewater 2022* [25];
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji (NIVO+CHT i NIVO+IPI vs CHT) przedstawiono dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, tj. dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania *CheckMate 648* bez względu na poziom ekspresji PDL-1;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, badań typu RWD itp. pozwalających na ocenę bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w pierwszej linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC).

## 9. DYSKUSJA

### 9.1. Wyszukiwanie

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

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- **Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)**
  - Liu 2021: Liu P., et al. *Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis*. *Frontiers in Oncology* (2021) [28];
  - Whooley 2021: Whooley, J., et al. *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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* (2021) [29].
- **Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)**
  - Li 2022: Li, Z. C., Sun, Y. T., Lai, M. Y., Zhou, Y. X. and Qiu, M. Z. *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. 109(108790 [30];
  - Leone 2022: Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. *Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score*. *ESMO Open.* 2022 Feb;7(1):100380 [31].

#### **Wyniki wyszukiwania publikacji: adjuwanowa terapia przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)**

Zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *CheckMate 577*. W badaniu oceniono efektywność kliniczną niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w porównaniu z placebo w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowego-

przełykowego (GEJ), u pacjentów, u których zastosowano uprzednio terapię neoadjuwantową, a następnie nowotwór został usunięty chirurgicznie.

Wyniki badania *CheckMate 577* zostały przedstawione w publikacji *Kelly 2021* [18] oraz materiałach konferencyjnych – prezentacji *Cutsem 2021*, przedstawiającej wyniki dotyczące jakości życia pacjentów [19]. Mediana okresu obserwacji dla której przedstawiono wyniki w publikacji *Kelly 2021* oraz prezentacji *Cutsem 2021* wynosi 24,4 miesiące (*data odciążenia danych*: 12 maj 2020 r.).

Dodatkowo, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *Kelly 2021* [21] przedstawiający dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa NIVO vs PL w zakresie ciężkich immunologicznych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii [21].

W abstrakcie *Moehler 2021* [20] zaprezentowano wyniki dotyczące efektywności klinicznej NIVO vs placebo podczas dłuższego okresu obserwacji (*data odciążenia danych*: luty 2021).

### **Wyniki wyszukiwania publikacji: pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia przełykowego-żołądkowego**

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *CheckMate 648* przedstawione w publikacji *Doki 2022* [24]. W badaniu oceniono efektywność kliniczną niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl oraz cisplatynę (FLU+CIS) lub w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) w porównaniu z chemioterapią FLU+CIS w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) [24].

Dodatkowo wyniki badania *CheckMate 648* dotyczące jakości życia pacjentów zostały przedstawione w posterze konferencyjnym *Bridgewater 2022* [25] oraz materiałach konferencyjnych –prezentacji *Ogata 2022*, analizującej dane dla japońskiej subpopulacji pacjentów względem populacji ogółem.

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego dla każdego z badań nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, badań typu RWD, oceniające efektywność praktyczną niwolumabu w docelowej populacji pacjentów.

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

## **9.2. Wybór komparatora**

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

### 9.2.1. Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

Brak leczenia (placebo) stanowi właściwy komparator dla niwolumabu. Biorąc pod uwagę występującą obecnie niezaspokojoną potrzebę medyczną w ocenianym wskazaniu terapeutycznym, jak również opinię ekspertów klinicznych, brak leczenia (placebo) stanowi właściwy komparator dla monoterapii niwolumabem [3].

### 9.2.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Mając na uwadze wytyczne terapeutyczne, opinię ekspertów klinicznych, jak również status refundacyjny fluorouracylu oraz cisplatyny, terapia skojarzona fluorouracyl+cisplatyna stanowi właściwy komparator dla ocenianych interwencji (NIVO+CHT i NIVO+IPI) w analizowanym wskazaniu terapeutycznym [3].

**Podsumowując, powyższy wybór komparatorów dla wnioskowanych wskazań terapeutycznych spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [15, 12], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).**

Szczegółowa argumentacja dotycząca uzasadnienia wyboru odpowiednich komparatorów dla niwolumabu stosowanego w monoterapii (terapia adjuwantowa raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego), jak również niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub ipilimumabem (pierwsza linia zaawansowanego ESCC) przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego dla produktu Opdivo® [3].

## 9.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

### 9.3.1. Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), u których zastosowano uprzednio terapię neoadjuwantową, a następnie nowotwór został usunięty chirurgicznie. W badaniu uczestniczyli pacjenci z płaskonabłonkowym oraz gruczołowym rakiem przełyku lub GEJ w stadium II lub III.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego: B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15- C16)” [16].

Populacja włączona do badania *CheckMate 577* pokrywa się z populacją wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z badania były przedstawione szczegółowo. W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria dotyczące proponowanego programu lekowego [16].

Należy przyjąć, że populacja oceniana w badaniu klinicznym *CheckMate 577*, włączonym do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Opdivo® w analizowanym wskazaniu.

Porównywane grupy pacjentów (NIVO vs PL) były zbliżone pod względem większości ocenianych cech demograficznych i klinicznych. Liczebność populacji badania *CheckMate 577* była duża i wynosiła 532 pacjentów w grupie NIVO oraz 262 osób w grupie placebo.

W przypadku większości pacjentów uczestniczących w badaniu *CheckMate 577*, tj. u 71% osób dominował rak gruczołowy oraz u 58% pacjentów obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych, skalsyfikowane jako ypN1. U 17% pacjentów w grupie NIVO oraz u 15% osób w grupie placebo obserwowano ekspresję PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ . Mediana wieku pacjentów była zbliżona i wynosiła 62 lata w grupie NIVO oraz 61 lat w grupie PL. Większość pacjentów badania *CheckMate 577* stanowili mężczyźni (84% w grupie NIVO vs 85% w grupie PL).

U większości pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu rozpoznano nowotwór przełyku (60% w grupie NIVO oraz 59% w grupie placebo), w przypadku pozostałej części pacjentów nowotwór połączenia żołądkowo-przełykowego (40% vs 41%). III stopień zaawansowania nowotworu obserwowano u 66% pacjentów w grupie NIVO oraz 62% w grupie kontrolnej. Około 1/3 pacjentów uczestniczących w badaniu pochodziła ze Stanów Zjednoczonych lub Kanady, 1/3 z Europy oraz 1/3 z Azji oraz reszty świata.

Schemat leczenia stosowany w poszczególnych grupach pacjentów wyglądał następująco:

- ❖ Niwolumab (NIVO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIVO stosowano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.
- ❖ Placebo: placebo zastosowano w schemacie analogicznym jak dla niwolumabu.

Leczenie kontynuowano do nawrotu choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Maksymalny czas trwania leczenia w badaniu *CheckMate577* wyniósł jeden rok.

Analizowane badanie kliniczne *CheckMate 577* charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 24,4 miesiąca).

Zdecydowanie można stwierdzić, że wyniki badania klinicznego włączonego do analizy głównej można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Zatem populacja z badania *CheckMate 577* ma duże odniesienie do populacji generalnej.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania. W badaniu *CheckMate 577* pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie bez objawów choroby (ang. *disease free survival; DFS*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu, bez względu na fakt które zdarzenie wystąpi jako pierwsze.

Nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie  $\geq 1$  nowej zmiany (miejscowa, regionalna lub odległa względem operowanego, pierwotnego miejsca nowotworu, potwierdzona na podstawie badania obrazowego lub cytologicznej/patologicznej oceny), na podstawie opinii badacza.

Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: przeżycie całkowite, przeżycie bez przerzutów do narządów odległych, bezpieczeństwo czy jakość życia pacjentów.

Badanie *CheckMate 577* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

### 9.3.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Drugą z analizowanych w przeglądzie populacji docelowych stanowili dorośli pacjenci z nieleczonym uprzednio, zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego: B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10:C15- C16)” [16].

Populacja włączona do badania *CheckMate 648* uwzględnia populację wnioskowaną, tj. pacjenci z ESCC oraz ekspresją PD-L1 wynoszącą  $\geq 1\%$ , zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z badania były przedstawione szczegółowo. W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [16].

Należy przyjąć, że populacja oceniana w badaniu klinicznym *CheckMate 648*, włączonym do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Opdivo® w analizowanym wskazaniu.

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

Ogólna liczebność populacji badania *CheckMate 648* wynosiła 970 pacjentów ( $N_{NIVO+CHT} = 321$ ,  $N_{NIVO+IPI} = 325$ ,  $N_{CHT} = 324$ ). Należy zaznaczyć, iż wśród pacjentów ESCC i PD-L1  $\geq 1\%$  liczebność populacji również była wysoka i wynosiła 472 pacjentów ( $N_{NIVO+CHT} = 158$ ,  $N_{NIVO+IPI} = 157$ ,  $N_{CHT} = 157$ ).

**Schemat leczenia stosowany w poszczególnych grupach pacjentów wyglądał następująco:**

- ❖ **NIVO+CHT:** Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 240 mg w dniu 1 oraz 15 dniu cyklu, stosowano co 2 tygodnie + chemioterapia we wlewie dożylnym stosowanym co 4 tygodnie (fluorouracyl w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała ciała w dniach 1-5 oraz cisplatyna we wlewie dożylnym w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu;
- ❖ **NIVO+IPI:** Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni;
- ❖ **CHT:** Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 dniu cyklu.

Leczenie kontynuowano wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub do 24 miesięcy obserwacji.

Mediana okresu obserwacji w grupie leczonej NIVO+CHT wynosiła 12,1 miesiąca (zakres: 0,1; 40 miesięcy), natomiast w grupach IPI+CHT oraz CHT wynosiła kolejno: 12,1 miesiąca (zakres: 0,2; 38,7 miesięcy) i 9,5 miesiąca (zakres: 0,0; 36,2).

W badaniu *CheckMate 648* pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*; OS) oraz przeżycie przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) analizowane zgodnie z kryteriami *RECIST 1.1*.

Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od randomizacji do zgonu, natomiast przeżycie bez progresji (PSF) jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu.



Wśród oceny drugorzędowych punktów końcowych uwzględniono także: odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, stabilizacja choroby, progresja choroby), czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia oraz ocenę bezpieczeństwa (rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane

Badanie *CheckMate 648* stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji (NIVO+CHT oraz NIVO+IPI) w populacji docelowej (2 wnioskowane wskazanie: 1 linia leczenia zaawansowanego ESCC), a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

**Podsumowując, na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe zawierające, długości okresów leczenia/obserwacji oraz liczebności i charakterystyka badanych populacji można uznać, iż wyniki uzyskane na podstawie badań *CheckMate 577* oraz *CheckMate 648* włączonych do analizy mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.**

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

## 9.4. Wiarygodność wewnętrzna

### 9.4.1. Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 577* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

W badaniu zastosowano randomizację centralną, blokową, z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz stratyfikacją pacjentów ze względu na 1) ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną lub niemożliwą do oceny, 2) przerzuty to węzłów chłonnych (≥ypN1 vs yp N0), 3) typ histopatologiczny (gruczolak vs rak płaskonabłonkowy), co pozwala na zapewnienie równowagi czynników zakłócających.

W badaniu testowano hipotezę *superiority* dla NIVO vs PL w kontekście głównego punktu końcowego czyli przeżycia bez objawów choroby (DFS).

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu *CheckMate 577* była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku niniejszego badania oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Badania kliniczne *CheckMate 577* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA).

Ocena skuteczności klinicznej z wyjątkiem punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz ekspozycji na oceniane leczenie została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz włączeni do badania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ( $N_{NIVO}=532$  vs  $N_{CHT}=260$ ). Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie, co

świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszej próby klinicznej.

#### 9.4.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Pod względem metodologicznym badanie *CheckMate 648* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA).

W badaniu zastosowano randomizację centralną, blokową, z użyciem technologii interaktywnej odpowiedzi oraz stratyfikacją pacjentów ze względu na 1) ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną, 2) regionu (Azja Wschodnia [Japonia, Korea, Tajwan] vs. reszta Azji vs. reszta świata), 3) ECOG (0 vs 1) oraz 4) liczba organów z przerzutami (≤1 vs ≥2), pozwalając na zapewnienie równowagi czynników zakłócających.

Badanie zaprojektowano w metodyce *superiority*; weryfikowano hipotezę wyższości niwolumabu w połączeniu z chemioterapią (fluorouracylem i cisplatyną) oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nad samą chemioterapią (fluorouracylem i cisplatyną) w całkowitym przeżyciu (OS) oraz przeżyciu bez progresji choroby (PFS) u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym ESCC z ekspresją PD-L1 ≥1%. Jakość badania klinicznego zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu *CheckMate 648* była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku niniejszego badania oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Badania kliniczne *CheckMate 648* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA).

Badanie *CheckMate 648* prowadzono bez zaślepienia próby (ang. *open label*). Na obniżenie wiarygodności badania wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.

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

Analizę punktów końcowych dotyczących OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, jak również zastosowanie kolejnej terapii przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych zarówno w przypadku populacji wnioskowanej czyli pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1 ≥1%, jak również populacji ogółem. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji (populacja ogółem), którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana. Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).

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

## 9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

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

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 20.05.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 przeglądy systematyczne:

### Adjuwanowa terapia raka przełyku lub GEJC (2 przeglądy systematyczne):

- **Whooley 2021:** Whooley, J., et al. 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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* (2021);
- **Liu 2021:** Liu P., et al. Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* (2021).

### Pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego (2 przeglądy systematyczne):

- **Li 2022:** Li, Z. C., Sun, Y. T., Lai, M. Y., Zhou, Y. X. and Qiu, M. Z. 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);
- **Leone 2022:** Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score (2022).

#### 9.5.1. Adjuwanowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ)

Celem przeglądu systematycznego *Whooley 2021* była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1 w populacji osób z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ). Do przeglądu włączono 11 RCT, w tym: badanie dotyczące adjuwanowej terapii raka przełyku lub GEJC, tj. badanie *CheckMate 577* (stanowiące podstawę analizy efektywności klinicznej w niniejszym wskazaniu).

Z kolei w przeglądzie *Liu 2021* skupiono się na analizie substancji ukierunkowanych molekularnie w połączeniu z chemoradioterapią (ang. chemoradiotherapy (CRT)) w leczeniu raka przełyku. Do przeglądu włączono 10 publikacji, a prezentowane leki celowane obejmowały erlotynib, cetuksymab, nimotuzumab, niwolumab i endostatynę, przy czym *CheckMate 577* jako jedyne uwzględniło niwolumab jako interwencję w terapii raka

przełyku.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Whooley 2021* i *Liu 2021*)

**Tabela 63. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Whooley 2021*)**

Przeгляд systematyczny <i>Whooley 2021</i>				
Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego		Podtyp badania: IA		
<b>Metodyka</b>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1 w populacji osób z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo - przełykowego (GEJ)</p>	<p><b>Przeszukiwane bazy:</b> EMBASE, Pubmed, Scopus, MEDLINE, Google Scholar</p>	<p><b>Słowa kluczowe:</b> 'immunotherapy' OR 'immune therapy' OR 'immune checkpoint inhibitors' OR 'Anti PD-1' OR 'Anti PD-L1' OR 'pembrolizumab' OR 'nivolumab' AND 'oesophageal cancer' / 'oesophageal cancer'</p>	<p><b>Okres zbierania danych:</b> Nie zdefiniowano – 21 lipiec 2021 r.</p>
<b>Kryteria selekcji</b>	<p><b>Populacja:</b> Włączano publikacje dotyczące pacjentów z rakiem przełyku niezależnie od jego lokalizacji. Dane dotyczące raka proksymalnego żołądka zostały uwzględnione jeśli były połączone z danymi dotyczącymi raka Siewerta GEJ typu 3 oraz zostały podzielone, jeśli było to możliwe. Uwzględniono tylko pacjentów z pierwotnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (SCC) i gruczolakorakiem (AC). Pacjenci otrzymywali inhibitory PD-1, pembrolizumab lub niwolumab, w monoterapii immunologicznej. Nie uwzględniono badań, w których inhibitory PD-1 były stosowane w połączeniu z innymi środkami (takimi jak inhibitory CTLA-4 lub inhibitory HER-2).</p> <p><b>Interwencja:</b> Inhibitory PD-1 pembrolizumab lub nivolumab</p> <p><b>Komparator:</b> Nie sprecyzowano</p> <p><b>Wyniki:</b> Wyniki będące przedmiotem zainteresowania obejmowały ogólny odsetek odpowiedzi, zdarzenia niepożądane, OS, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od choroby (DFS) i czas trwania odpowiedzi.</p> <p><b>Typ badań:</b> Zaprojektowane jako badania fazy 1 lub fazy 2 lub randomizowane badania kontrolne fazy 3 (RCT).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Nie uwzględniono badań, w których wstępne wyniki były dostępne tylko w formie abstraktu.</p>			
<b>Wyniki</b>	<p><b>Włączone badania:</b> KEYNOTE-028, ATTRACTION-1, KEYNOTE-180, KEYNOTE-059, ATTRACTION-2, KEYNOTE-181, ATTRACTION-3, KEYNOTE-061, CHECKMATE-649, KEYNOTE-062, CHECKMATE-577</p> <p><b>Skuteczność</b> W badaniu CHECKMATE 577 grupa niwolumabu wykazała bardzo dobry wynik przeżycia bez objawów choroby (DFS), wynoszący 22,4 miesiąca w porównaniu z 11 miesiącami w grupie placebo. Oprócz korzyści z DFS, ryzyko nawrotu odległego lub zgonu było o 26% mniejsze, a przeżycie wolne od przerzutów odległych było o 10,7 miesiąca dłuższe w przypadku inhibitoru PD-1.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Zastosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym w badaniu CHECKMATE 577 wykazało porównywalny profil bezpieczeństwa do tych badań, w których zastosowano inhibitory PD-1 w chorobie nieresekcyjnej, przy czym &lt;10% pacjentów przerwało schemat badania z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Większość pacjentów w grupie adiuwantowej (86%) otrzymała co najmniej 90% planowanej dawki. Porównywalnie niskie wskaźniki przerwania schematu badania obserwowano w pozostałych badaniach.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Włączenie danych z badania CHECKMATE 577 do przeglądu systematycznego musi być traktowane ze szczególną ostrożnością, ponieważ populacja pacjentów i cel leczenia różnią się od tego z pozostałych 10 badań.</p>			
<b>Wnioski</b>	<p>Badanie CHECKMATE 577 zachęca do wdrożenia niwolumabu jako skutecznego leczenia uzupełniającego raka przełyku lub GEJC poprzez uzyskanie bardzo dobrych wyników przeżycia bez objawów choroby oraz porównywalny profil bezpieczeństwa do leczenia nieadjuwantowego.</p> <p>Autorzy podkreślają, że populacja i proponowane leczenie w badaniu CHECKMATE 577 nie jest spójne z resztą włączonych badań, co uniemożliwia dokonania dokładnego porównania otrzymanych rezultatów.</p> <p>Pomimo tego stwierdzają, że wyniki te utrudniają drogę do dalszego rozwoju wykorzystania inhibitorów punktów kontrolnych w obszarze terapii adjuwantowej.</p>			

Tabela 64. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Liu 2021)

Przeгляд systematyczny Liu 2021				
Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego		Podtyp badania: IA		
<b>Metodyka</b>	<b>Cel:</b> Analiza substancji ukierunkowanych molekularnie w leczeniu raka przełyku	<b>Przeszukiwane bazy:</b> PubMed, Embase, the Cochrane Library	<b>Słowa kluczowe:</b> "esophageal", "esophagus", "gastroesophageal", "oesophageal", "neoplasms", "cancer", "malignant", "carcinoma", "tumor", "random*", "randomized", "chemoradiotherapy", "chemoradion", "chemoradio*", "radiochemotherapy", "radiochemo*"	<b>Okres zbierania danych:</b> Nie zdefiniowano – 5 sierpień 2021 r.
<b>Kryteria selekcji</b>	<p><b>Populacja:</b> Włączano publikacje dotyczące pacjentów z rakiem przełyku</p> <p><b>Interwencja:</b> Leki celowane w połączeniu z CRT</p> <p><b>Komparator:</b> CRT</p> <p><b>Wyniki:</b> Wyniki będące przedmiotem zainteresowania obejmowały jeden z następujących wyników: OS, PFS, odsetek objektywnych odpowiedzi (ORR) lub poważne działania niepożądane (SAE).</p> <p><b>Typ badań:</b> Badania RCT</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania obejmujące pacjentów z rakiem żołądka.</li> <li>▪ Badania ze schematami CRT, które wyraźnie różniły się w grupach interwencyjnych i kontrolnych.</li> <li>▪ Badania, które nie zgłosiły żadnego z wyników opisanych powyżej. Przeglądy i komentarze również zostały wykluczone.</li> </ul>			
<b>Wyniki</b>	<p><b>Włączone badania:</b> CHECKMATE 577, LEOPARD-II, Xie 2020 (NCT00686114), SAKK 75/08, NICE, RTOG0436, SCOPE-1, Lv 2015, Li 2014, Ramo-Suzarte 2012</p> <p><b>Skuteczność na podstawie meta-analizy</b></p> <p><b>PFS:</b> W przypadku wyników PFS w badaniach przedstawiono wyniki dotyczące dwóch aspektów, w tym częstości występowania PFS dla najdłuższego okresu obserwacji oraz wyniki analizy Cox na podstawie analizy przeżycia. Ranking SUCRA wykazał, że niwolumab (67,4%) i erlotynib (64,6%) miały względną przewagę. Jeśli chodzi o częstość PFS, cetuksymab i niwolumab były istotnie lepsze do kontroli. Ranking SUCRA sugerował, że niwolumab (85,8%) jest lepszy. W analizie podgrup przeanalizowano neoadiuwantową CRT i definitywną CRT. W przypadku PFS na podstawie wyników Coxa oceniano niwolumab, cetuksymab oraz kontrolę w połączeniu z neoadiuwantową CRT, przy czym niwolumab był istotnie lepszy od kontroli, z wysokim wynikiem rankingu SUCRA (86%). W analizie częstości PFS niwolumab w skojarzeniu z neoadiuwantową CRT był znacząco lepszy niż grupa kontrolna, z wysokim wynikiem rankingu SUCRA (91%).</p> <p><b>OS:</b> W przypadku wyników OS w metaanalizie sieciowej wyników Coxa uwzględniono cetuksymab, erlotynib, niwolumab oraz kontrolę „ślepa” w połączeniu z CRT. Wyniki rankingu SUCRA sugerowały, że niwolumab (71,6%) w połączeniu z CRT był lepszy od innych strategii. W odniesieniu do częstości OS do metaanalizy sieciowej włączono Endostar, erlotynib, nimotuzumab, cetuksymab, niwolumab oraz kontrolę ślepa w połączeniu z CRT. W porównaniach parami nie było znacząco różnych wyników. Wyniki SUCRA wykazały, że nimotuzumab (69,7%) w połączeniu z CRT przewyższał inne strategie, a następnie erlotynib (62,2%) i niwolumab (56,4%).</p> <p>W przypadku wyników podgrupy OS niwolumab w połączeniu z neoadiuwantową CRT był znacząco lepszy niż kontrola oparta na analizie Coxa (HR: 0,74; 95%CI: 0,60, 0,92; p&lt;0,01), z rankingiem SUCRA wynoszącym 71%. Nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku ostatecznego leczenia CRT. Jeśli chodzi o wyniki częstości, niwolumab i cetuksymab w połączeniu z neoadiuwantową CRT były lepsze niż w grupie kontrolnej.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że jedynie erlotynib, cetuximab, and niwolumab w połączeniu z CRT nie spowodowały więcej SAEs niż samo CRT.</p>			
<b>Wnioski</b>	<p>Analizowane leki celowane obejmowały erlotynib, cetuksymab, nimotuzumab, niwolumab i endostatynę. Badanie CHECKMATE 577 jako jedyne uwzględniło niwolumab jako interwencję w terapii raka przełyku.</p> <p>W analizie PFS w podgrupach niwolumab miał względną przewagę w przypadku większości cech populacji oraz w połączeniu z neoadiuwantową CRT.</p> <p>W przypadku wyników OS nie stwierdzono istotnych różnic między CRT skojarzoną z lekami docelowymi a samą CRT i uznano, że tylko niwolumab i nimotuzumab mają względną przewagę.</p> <p>W porównaniu do kontroli (CRT) niwolumab nie powodował więcej poważnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W podsumowaniu autorzy przeglądu uznali, iż niwolumab w połączeniu z CRT okazały się istotnie poprawiać wskaźnik PFS tylko na podstawie wyników częstości.</p>			

SUCRA (ang. *The surface underthe cumulative ranking curve*) – powierzchnia pod prawdopodobieństwami krzywej rankingu zbiorczego została wykorzystana do uszeregowania terapii dla każdego wyniku. Ponadto hierarchiczna analiza skupień metodą ward.D2 została przeprowadzona wg SUCRA.

## 9.5.2. Pierwsza linia leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Wyszukane przeglądy systematyczne dotyczące pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka przełyku to *Leone 2022* oraz *Li 2022*.

Celem przeglądu systematycznego *Leone 2022* była ocena efektywności i aktywności PD-1 u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Autorzy skupili się na wpływie statusu PD-L1 CPS pacjentów na otrzymane wyniki. Do przeglądu włączono 10 RCT, w tym: badanie CHECKMATE 648 (stanowiące podstawę analizy efektywności klinicznej we niniejszym wskazaniu).

Z kolei w publikacji *Li 2022* skupiono się na analizie substancji ukierunkowanych molekularnie w leczeniu raka przełyku. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym CHECKMATE 648.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Leone 2022* i *Li 2022*).

**Tabela 65. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Leone 2022*)**

Przegląd systematyczny <i>Leone 2022</i>				
Źródło finansowania: Italian Association for Cancer Research (AIRC)		Podtyp badania: IA		
<b>Metodyka</b>	<b>Cel:</b> Celem badania było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i meta-analizy efektywności i aktywności PD-1 u pacjentów z rakiem przełyku (ESCC).	<b>Przeszukiwane bazy:</b> PubMed, Embase, the Cochrane Library	<b>Słowa kluczowe:</b> (esophageal or esophagus or oesophageal) and (cancer or carcinoma) and (squamous or epidermoid) and (PD-L1 or PD-1 or CTLA-4 or 'immune checkpoint inhibitors').	<b>Okres zbierania danych:</b> Styczeń 2011 - 1 Październik 2021.
<b>Kryteria selekcji</b>	<b>Populacja:</b> Włączano publikacje dotyczące pacjentów z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. <b>Interwencja:</b> Leczenie w połączeniu z Inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego (ang. Immune checkpoint inhibitors, ICI) <b>Komparator:</b> Terapia bez ICI <b>Wyniki:</b> Efektywność terapii wyrażona poprzez OS, PFS, ORR <b>Typ badań:</b> Badania RCT fazy II i III <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania fazy I</li> <li>▪ Pacjenci z gruczolakorakiem</li> <li>▪ Porównania obejmujące jakiegokolwiek inny lek eksperymentalny (z wyjątkiem ICI)</li> </ul>			
<b>Wyniki</b>	<b>Włączone badania:</b> CHECKMATE-648, KEYNOTE-590, KEYNOTE-181, ATTRACTION-3, ORIENT-15, JUPITER-06, ESCORT, RATIONALE-302, ESCORT-1 <sup>st</sup> , ORIENT-2 <b>Efektywność na podstawie meta-analizy</b> <b>PFS:</b> W odniesieniu do PFS schematy oparte na immunoterapii były lepsze niż sama chemioterapia (HR 0,78; 95% CI 0,66-0,93; P < 0,01). HR dla PFS wynosił 0,7 (95% CI 0,53-0,91) w badaniach pierwszej linii i 0,88 (95% CI 0,76-1,03) w badaniach drugiej lub dalszych linii. <b>OS:</b> HR dla korzyści dla OS ze schematami opartymi na immunoterapii w porównaniu z samą chemioterapią wyniósł 0,71 (95% CI 0,66-0,76; P < 0,01). Wyniki były podobne w badaniach pierwszej, drugiej lub dalszej linii. Warto zauważyć, że efekt leczenia był znacząco różny w dwóch podgrupach z CPS≥10 i CPS <10 (P dla interakcji L 0,009; Ryc. 3). HR dla korzystnego wyniku OS u pacjentów z PD-L1 CPS≥10 wyniósł 0,60 (95% CI 0,51-0,70; p < 0,01) w porównaniu z 0,83 (95% CI 0,69-1,00; p = 0,05) u pacjentów z CPS <10. <b>ORR:</b> W odniesieniu do ORR tylko osiem badań przedstawiło ogólne dane: odds ratio (OR) u pacjentów otrzymujących schematy oparte na immunoterapii w porównaniu z samą chemioterapią wynosił 1,50 (95% CI 1,23-1,84; P < 0,01). OR dla odpowiedzi wynosiły 1,32 (95% CI 1,08-1,62) i 1,88 (95% CI 1,16-3,05) odpowiednio w badaniach pierwszej i drugiej/dalszej linii.			
<b>Wnioski</b>	Podsumowując, w tej metaanalizie na podstawie opublikowanych badań oceniających ICI w ESCC wykazano, że ICI przyniosła stałą korzyść w zmniejszaniu ryzyka zgonu pacjentów z ESCC. Co więcej, rezultaty były niezależne od kraju pochodzenia, ale istotny wpływ miał status PD-L1 CPS pacjentów. Przedstawione wyniki podkreślają pilną potrzebę zbadania dodatkowych biomarkerów odpowiedzi na immunoterapię w podgrupie pacjentów z CPS <10. Po zidentyfikowaniu grupy pacjentów, którzy odnoszą korzyści z obecnych terapii			

opartych na ICI, następnym krokiem dla podgrupy immunowrażliwej będzie rozwój na solidnej podstawie zapewnionej przez pierwszą generację terapii ICI.

ICI- Immune checkpoint inhibitor, CPS – ang combined positive score biomarker wrażliwości na ICI w ESCC

**Tabela 66. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Li 2022)**

Przegląd systematyczny Li 2022				
<b>Źródło finansowania:</b> National Natural Science Foundation of China (NSFC: 82073377, 81903176, 81772587); Natural Science Foundation of Guangdong (2019A1515011596); Science and Technology Program of Guangdong (2019B020227002); Guangdong Esophageal Cancer Institute Science and Technology Program (grant number M201809).				
<b>Metodyka</b>	<b>Cel:</b> Celem badania było porównanie różnych terapii skojarzonych immunoonkologicznych chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka przełyku. Przeprowadzono przegląd systematyczny oraz meta-analizę, aby zidentyfikować optymalną strategię oraz wspomóc podejmowanie decyzji klinicznych.	<b>Przeszukiwane bazy:</b> PubMed, Embase, the Cochrane Library <b>Abstrakty konferencyjne:</b> the American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), and American Association for Cancer Research (AACR)	<b>Słowa kluczowe:</b> nivolumab or pembrolizumab or camrelizumab or sintilimab or toripalimab or tislelizumab or atezolizumab or durvalumab or avelumab or ipilimumab or tremelimumab or PD-1 or PD-L1 or CTLA-4", "chemotherapy", "esophageal cancer or esophageal squamous cell cancer or esophageal carcinoma" and "trial or study or randomized clinical trial or randomized controlled trial".	<b>Okres zbierania danych:</b> Styczeń 2005 - 1 Kwiecień 2022.
<b>Kryteria selekcji</b>	<b>Populacja:</b> Włączano publikacje dotyczące pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem przełyku <b>Interwencja:</b> Immunoterapia plus chemioterapia w pierwszej linii leczenia <b>Komparator:</b> Chemioterapia <b>Wyniki:</b> Badania prezentujące korzyści dotyczące przeżycia oraz bezpieczeństwa danej terapii <b>Typ badań:</b> Badania RCT fazy II i III <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewystarczające dane</li> <li>Opisy przypadków, listy do autorów, badania retrospektywne, przeglądy i metaanalizy</li> </ul>			
<b>Wyniki</b>	<b>Włączone badania:</b> KEYNOTE-590, ESCORT-1st, JUPITER-06, CheckMate-648, ORIENT-15 <b>Efektywność na podstawie meta-analizy</b> <b>PFS:</b> W odniesieniu do PFS schematy oparte na immunoterapii istotnie wydłużyły PFS (pooled HR: 0.62, 95% CI: 0.55–0.70, $P < 0.001$ ). Schemat niwolumab-chemioterapia miał krótsze PFS niż chemioterapia w połączeniu z toripalimabem, natomiast w dalszym ciągu wypadł korzystniej od grupy kontrolnej. <b>OS:</b> Chemioterapia w połączeniu z immunoterapią miała znaczący efekt na poprawę OS. W porównaniu z komparatorem terapia skojarzona redukowała ryzyko śmierci o 31% (pooled HR: 0.69, 95% CI: 0.62–0.76, $I^2 = 0.0\%$ , $P < 0.001$ ). <b>ORR:</b> Terapia, w której składowe wchodziła immunoterapia oraz chemioterapia poprawiała ogólną odpowiedź na leczenie w porównaniu do samej chemioterapii. Warto dodać, że pacjenci leczeni niwolumabem w połączeniu z chemioterapią mieli największą poprawę ORR w stosunku do grupy kontrolnej spośród wszystkich immunoterapii (RR: 1.73, 95% CI: 1.40–2.14). <b>Bezpieczeństwo:</b> Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania SAE oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, gdy immunoterapia została dodana do standardowej chemioterapii. Natomiast, nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem.			
<b>Wnioski</b>	Autorzy przeglądu zaprezentowali metaanalizę porównującą skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii skojarzonej z chemioterapią oraz samej chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka przełyku. Wyniki wskazują na poprawę efektywności (OS, PFS, ORR) w przypadku dodania immunoterapii do chemioterapii. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią prezentowany w badaniu CHECKMATE-648 wykazał największą poprawę w ogólnej odpowiedzi na leczenie. Poprawa efektywności leczenia odbyła się kosztem większej, ale tolerowanej toksyczności, w tym zwiększonej częstości ciężkich AE, AE prowadzących do przerwania leczenia i powiązane AE. Dodatkowe badania są potrzebne, aby potwierdzić zaprezentowane wyniki i zbadać czynniki prognostyczne skuteczności kombinacji immunoterapia-chemioterapia.			

## 10. WNIOSKI

### 10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

#### Wyniki wyszukiwania publikacji:

Zidentyfikowano 2 wysokiej wiarygodności badania kliniczne z randomizacją (podtyp IIA):

- **Wskazanie 1:** Uzupełniająca terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) badanie – *CheckMate 577* [18, 19, 20, 21, 22, 23];
- **Wskazanie 2:** 1 linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  – badanie *CheckMate 648* [24, 25, 26, 27].

#### WSKAZANIE 1: Uzupełniająca (adjuwantowa) terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

##### *Porównanie: niwolumab vs placebo*

Zastosowanie niwolumabu jest skuteczniejszą względem placebo opcją terapeutyczną w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, niezależnie od typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy/gruczołowy). Terapia niwolumabem wydłuża medianę przeżycia bez objawów choroby (DFS) oraz istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu. Stosowanie niwolumabu wydłuża względem placebo medianę przeżycia bez przerzutów do narządów odległych oraz istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia przerzutów do narządów odległych. Częstość występowania nawrotu odległego w grupie NIVO jest znacząco niższa względem placebo - wynik znamieny statystycznie. Leczenie niwolumabem korzystnie wpływa na jakość życia podczas całego okresu leczenia.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wykazała iż niwolumab jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, biegunka, świąd oraz wysypka. Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały endokrynologiczne oraz żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była niska ( $\leq 1\%$ ). Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs PL) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w opóźnieniach dawkowaniu interwencji, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa niwolumabu w adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

#### WSKAZANIE 2: pierwsza linia leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC), u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ .

##### *Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl + cisplatynę (NIVO+CHT) vs CHT*

Leczenie NIVO+CHT w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) prowadzi do wydłużenia względem CHT mediany przeżycia całkowitego, jak również mediany przeżycia wolnego od progresji choroby. Obserwowana w badaniu redukcja ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem. Leczenie NIVO+CHT skutkuje wyższymi względem grupy CHT odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie – wynik jest znamieny statystycznie. Dodanie NIVO do chemioterapii wydłuża medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 2,7 miesiąca. Leczenie niwolumabem pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu podczas całego okresu leczenia. Zastosowanie leczenia NIVO+CHT związane jest z wyższą względem CHT częstością rezygnacji z badaniem powodu zdarzeń



niepożądanych związanych z leczeniem oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w obu porównywanych grupach terapeutycznych była niska i wynosiła 2%. Najczęściej występującymi zdarzeniami były nudności oraz zmniejszony apetyt. Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego. Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały endokrynologiczne oraz żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była niska i wynosiła poniżej 2%, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa schematu leczenia NIVO+CHT.

#### **Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) vs chemioterapia (fluorouracyl + cisplatyna)**

Zastosowanie skojarzenia NIVO+IPI wydłużyło względem CHT medianę przeżycia całkowitego oraz istotnie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu. Terapia NIVO+IPI stanowi skuteczniejszą względem CHT opcję leczenia biorąc pod uwagę wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi częściowej - wynik jest znamieny statystycznie. Wśród pacjentów leczonych schematem NIVO+IPI mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 6,1 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (11,8 vs 5,7 miesiąca). Terapia NIVO+IPI istotnie statystycznie redukuje konieczność zastosowania kolejnej terapii u pacjentów z ESCC, co wskazuje na skuteczność niniejszej terapii. Leczenie niwolumabem pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz pozwala na utrzymanie korzystnego trendu podczas całego okresu leczenia, w szczególności w zakresie samopoczucia fizycznego (wyniki znamienne statystycznie).

Stosowanie NIVO+IPI związane jest z istotnie statystycznie niższą względem CHT częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem. Porównywane grupy pacjentów są zbliżone pod względem częstości rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu. Zastosowanie NIVO+IPI związane jest z wyższą względem CHT częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – wynik istotny statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności oraz zmniejszony apetyt (6% w grupie NIVO+IPI vs 43% w grupie CHT). Większość analizowanych zdarzeń niepożądanych miała przebieg od łagodnego do umiarkowanego. Do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych

z leczeniem należały endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe oraz skórne zdarzenia niepożądane. Należy podkreślić, iż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii w stopniu 3-4 była niska i wynosiła poniżej 6%, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa schematu leczenia NIVO+IPI.

## **10.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa**

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Opdivo® stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że niwolumab (Opdivo®) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub ipilimumabem w leczeniu raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego oraz w leczeniu zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z przebiegiem choroby.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – terapia adjuwantowa

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophagus OR oesophageal OR oesophagogastric	210,988
2.	carcinoma OR carcinomas or cancer OR cancers or tumor OR tumors or neoplasm OR neoplasm	5,227,009
3.	#1 AND #2	96,238
4.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	56,196
5.	#3 OR #4	96,238
6.	"Gastroesophageal junction cancer" OR "gastro-esophageal junction cancer" OR "GEJ cancer" OR "EC/GEJC"	471
7.	"gastroesophageal junction" OR "gastric/gastroesophageal junction" OR "Esophagogastric Junction"[Mesh] OR "GEJ" OR "G/GEJ"	11,679
8.	#7 AND #2	5,021
9.	#8 OR #6	5,040
10.	#5 OR #9	96,665
11.	nivolumab OR "Nivolumab"[Mesh] OR Opdivo OR "ONO-4538" OR "ONO 4538" OR "ONO4538" OR "MDX-1106" OR "MDX 1106" OR "MDX1106" OR "BMS-936558" OR "BMS 936558" OR "BMS936558"	8,077
12.	#10 AND #11	209

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Esophageal.mp or Esophageal.af or Esophageal/ or Esophagus.mp or esophagus.af or esophagus/ or Esophagogastric.mp or esophagogastric.af or esophagogastric/ or Oesophagus.mp or oesophagus.af or oesophagus/ or Oesophageal.mp or oesophageal.af or oesophageal/ or Oesophagogastric.mp or oesophagogastric.af or oesophagogastric/	294755
2.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/ or cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/ or tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/ or neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	6533745
3.	1 and 2	142844
4.	"Esophageal Neoplasms"/ or "Esophageal Neoplasms".mp or "Esophageal Neoplasms".af	11224
5.	3 or 4	142844

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	"Gastroesophageal junction cancer".mp or "Gastroesophageal junction cancer".af or "Gastroesophageal junction cancer"/ or "gastro-esophageal junction cancer".mp. or "gastro-esophageal junction cancer".af. or "gastro-esophageal junction cancer"/ or "GEJ cancer".mp. or "GEJ cancer".af. or "GEJ cancer"/ or "EC/GEJC".mp. or "EC/GEJC".af. or "EC/GEJC"/	1215
7.	"gastroesophageal junction".mp. or "gastroesophageal junction".af. or "gastroesophageal junction"/ or "gastric/gastroesophageal junction".mp. or "gastric/gastroesophageal junction".af. or "gastric/gastroesophageal junction"/ or "Esophagogastric Junction".mp or "Esophagogastric Junction".af or "Esophagogastric Junction"/ or "GEJ".mp. or "GEJ".af. or "GEJ"/ or "G/GEJ".mp. or "G/GEJ".af. or "G/GEJ"/	14001
8.	7 and 2	8657
9.	8 or 6	8690
10.	5 or 9	144341
11.	Nivolumab.mp. or Nivolumab.af or Nivolumab/ or Opdivo.mp. or Opdivo.af or Opdivo/ or ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/ or "ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/ or ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/ or "MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/ or "MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/ or MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/ or "BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/ or "BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/ or BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	29827
12.	10 and 11	1072

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane *via Ovid* (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Esophageal.mp or Esophageal.af or Esophageal/ or Esophagus.mp or esophagus.af or esophagus/ or Esophagogastric.mp or esophagogastric.af or esophagogastric/ or Oesophagus.mp or oesophagus.af or oesophagus/ or Oesophageal.mp or oesophageal.af or oesophageal/ or Oesophagogastric.mp or oesophagogastric.af or oesophagogastric/	16740
2.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/ or cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/ or tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/ or neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	260572
3.	1 and 2	7461
4.	"Esophageal Neoplasms"/ or "Esophageal Neoplasms".mp or "Esophageal Neoplasms".af	1814
5.	3 or 4	7461
6.	"Gastroesophageal junction cancer".mp or "Gastroesophageal junction cancer".af or "Gastroesophageal junction cancer"/ or "gastro-esophageal junction cancer".mp. or "gastro-esophageal junction cancer".af. or "gastro-esophageal junction cancer"/ or "GEJ cancer".mp. or "GEJ cancer".af. or "GEJ cancer"/ or "EC/GEJC".mp. or "EC/GEJC".af. or "EC/GEJC"/	322
7.	"gastroesophageal junction".mp. or "gastroesophageal junction".af. or "gastroesophageal junction"/ or "gastric/gastroesophageal junction".mp. or "gastric/gastroesophageal junction".af. or "gastric/gastroesophageal junction"/ or "Esophagogastric Junction".mp or "Esophagogastric Junction".af or "Esophagogastric Junction"/	1662

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Junction"/ or "GEJ".mp. or "GEJ".af. or "GEJ"/ or "G/GEJ".mp. or "G/GEJ".af. or "G/GEJ"/	
8.	7 and 2	1251
9.	8 or 6	1256
10.	5 or 9	7881
11.	Nivolumab.mp. or Nivolumab.af or Nivolumab/ or Opdivo.mp. or Opdivo.af or Opdivo/ or ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/ or "ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/ or ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/ or "MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/ or "MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/ or MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/ or "BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/ or "BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/ or BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	2457
12.	10 and 11	146

Data wyszukiwania: 20.05.2022 r.

## 11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – 1 linia leczenia ESCC

Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Oesophageal Squamous Cell Carcinoma"	846
2.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"[Mesh]	5,041
3.	"Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma"	846
4.	"Esophageal Squamous Cell Carcinoma"	11,413
5.	"Esophageal squamous-cell carcinoma"	11,413
6.	"Esophageal Squamous Cell Cancer"	633
7.	"Oesophageal Squamous Cell Cancer"	57
8.	"ESCC"	7,732
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12,727
10.	"Esophageal Squamous Cell"	12,166
11.	"Oesophageal Squamous Cell"	946
12.	"esophageal cancer"	23,801
13.	"Esophageal Neoplasms"[Mesh]	56,155
14.	"esophageal"	155,856
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	156,011
16.	(carcinoma) OR (carcinomas)	1,094,207
17.	(cancer) OR (cancers)	4,616,330
18.	(tumor) OR (tumors)	4,503,339

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	(neoplasm) OR (neoplasms)	3,761,688
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	5,225,654
21.	#15 AND #20	79,398
22.	#9 OR #21	79,572
23.	nivolumab	8,051
24.	"Nivolumab"[Mesh]"	4,316
25.	Opdivo	8,057
26.	"ONO-4538"	20
27.	"ONO 4538"	20
28.	"ONO4538"	4
29.	"MDX-1106"	5
30.	"MDX 1106"	5
31.	"MDX1106"	5
32.	"BMS-936558"	24
33.	"BMS 936558"	24
34.	"BMS936558"	19
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	8,051
36.	#22 AND #35	148

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase via Ovid* (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	1022
2.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.af.	1023
3.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
4.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	20321
5.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af.	20332
6.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
7.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.mp	1022
8.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.af.	1023
9.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma/	17222
10.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp.	20321
11.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	20332

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	17222
13.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.mp.	20321
14.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.af	20332
15.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma/	17222
16.	Esophageal Squamous Cell Cancer.mp.	949
17.	Esophageal Squamous Cell Cancer.af	949
18.	Esophageal Squamous Cell Cancer/	11
19.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.mp.	75
20.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.af	75
21.	Oesophageal Squamous Cell Cancer/	0
22.	ESCC.mp.	10197
23.	ESCC.af	10219
24.	ESCC/	603
25.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	21409
26.	Esophageal Squamous Cell.mp.	21041
27.	Esophageal Squamous Cell.af.	21053
28.	Esophageal Squamous Cell/	1
29.	Oesophageal Squamous Cell.mp.	1149
30.	Oesophageal Squamous Cell.af.	1150
31.	Oesophageal Squamous Cell/	0
32.	esophageal cancer.mp.	34696
33.	esophageal cancer.af	35532
34.	esophageal cancer/	40666
35.	Esophageal Neoplasms.mp.	3145
36.	Esophageal Neoplasms.af	3146
37.	Esophageal Neoplasms/	9287
38.	esophageal.mp.	164078
39.	esophageal.af	166159
40.	Esophageal/	0
41.	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	185486
42.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/	1301991

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
43.	cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/	5293155
44.	tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/	3438632
45.	neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	863047
46.	42 or 43 or 44 or 45	6529201
47.	<b>#41 AND #46</b>	<b>106428</b>
48.	<b>#25 OR #47</b>	106666
49.	Nivolumab.mp.	29699
50.	Nivolumab.af	29707
51.	Nivolumab/	28491
52.	Opdivo.mp.	875
53.	Opdivo.af	876
54.	Opdivo/	19487
55.	ONO-4538.mp. or ONO-4538.af. or ONO-4538/	28440
56.	"ONO 4538".mp. or "ONO 4538".af. or "ONO 4538"/	28440
57.	ONO4538.mp. or ONO4538.af. or ONO4538/	28491
58.	"MDX-1106".mp. or "MDX-1106".af. or "MDX-1106"/	25247
59.	"MDX 1106".mp. or "MDX 1106".af. or "MDX 1106"/	25247
60.	MDX1106.mp. or MDX1106.af. or MDX1106/	28491
61.	"BMS-936558".mp. or "BMS-936558".af. or "BMS-936558"/	26716
62.	"BMS 936558".mp. or "BMS 936558".af. or "BMS 936558"/	26716
63.	BMS936558.mp. or BMS936558.af. or BMS936558/	28491
64.	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63	29816
65.	<b>#48 AND #64</b>	<b>850</b>

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

**Table 1. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane via Ovid (badania pierwotne i wtórne) –pierwsza linia leczenia ESCC**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	56
2.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma.af	64
3.	Oesophageal Squamous Cell Carcinoma/	146
4.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	838
5.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	848
6.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	146

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.mp	56
8.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma.af	64
9.	Oesophageal Squamous Cell-Carcinoma/	146
10.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.mp	838
11.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma.af	848
12.	Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	146
13.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.mp	838
14.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma.af	848
15.	Esophageal Squamous-Cell Carcinoma/	146
16.	Esophageal Squamous Cell Cancer.mp	60
17.	Esophageal Squamous Cell Cancer.af	65
18.	Esophageal Squamous Cell Cancer/	0
19.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.mp	11
20.	Oesophageal Squamous Cell Cancer.af	13
21.	Oesophageal Squamous Cell Cancer/	0
22.	ESCC.mp	375
23.	ESCC.af	378
24.	ESCC/	0
25.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	921
26.	Esophageal Squamous Cell.mp	875
27.	Esophageal Squamous Cell.af	886
28.	Esophageal Squamous Cell/	146
29.	Oesophageal Squamous Cell.mp	66
30.	Oesophageal Squamous Cell.af	75
31.	Oesophageal Squamous Cell/	146
32.	esophageal cancer.mp	2506
33.	esophageal cancer.af	2559
34.	esophageal cancer/	1764
35.	Esophageal Neoplasms.mp	1835
36.	Esophageal Neoplasms.af	1835
37.	Esophageal Neoplasms/	1764
38.	esophageal.mp	11322

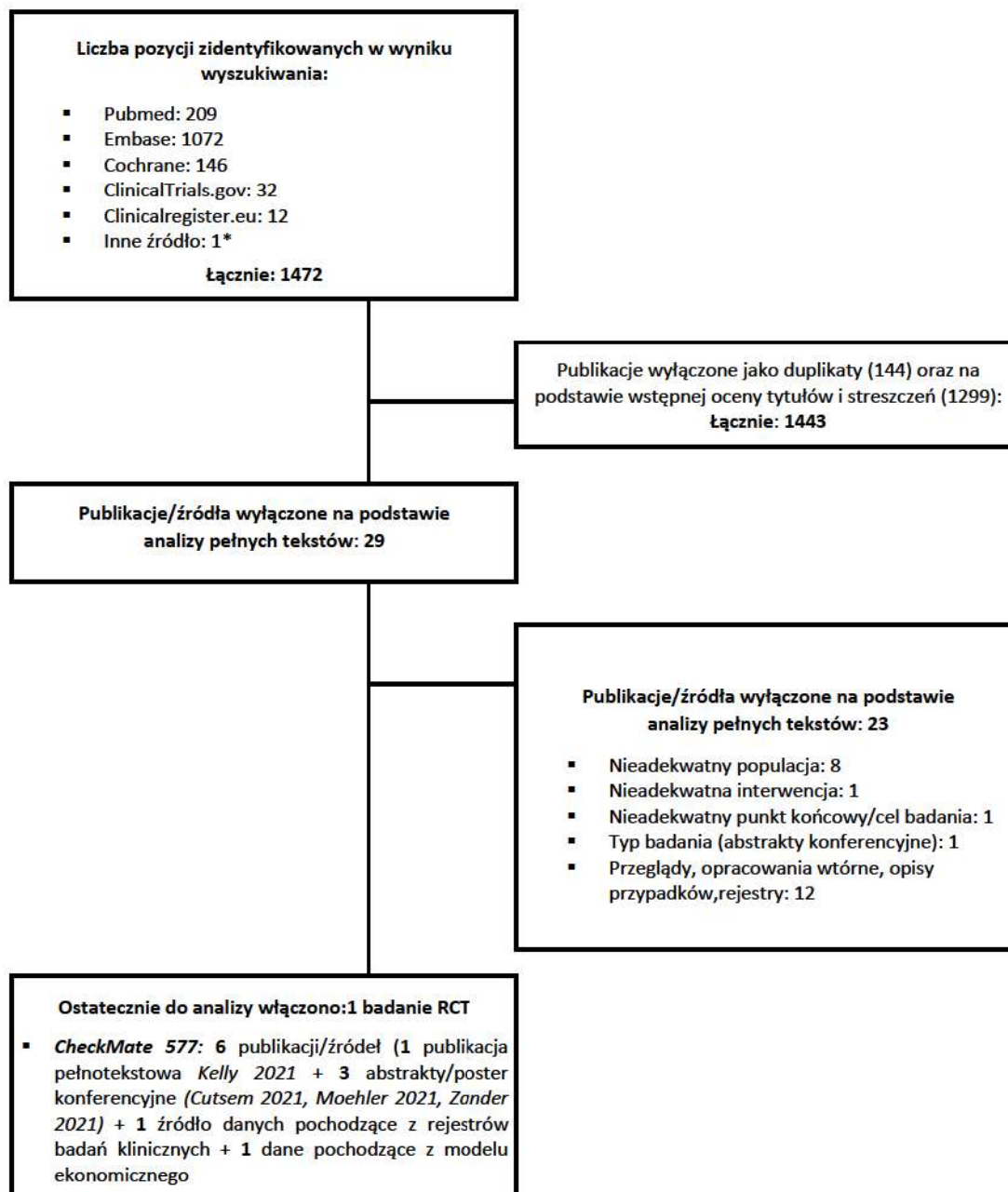


Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
39.	esophageal.af	11483
40.	Esophageal/	0
41.	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	11494
42.	carcinoma.mp. or carcinoma.af. or carcinoma/ or carcinomas.mp. or carcinomas.af. or carcinomas/	51103
43.	cancer.mp. or cancer.af. or cancer/ or cancers.mp. or cancers.af. or cancers/	202437
44.	tumor.mp. or tumor.af. or tumor/ or tumors.mp. or tumors.af. or tumors/	84854
45.	neoplasm.mp. or neoplasm.af. or neoplasm/ or neoplasms.mp. or neoplasms.af. or neoplasms/	106502
46.	42 or 43 or 44 or 45	260572
47.	41 and 46	5400
48.	<b>25 or 47</b>	<b>5429</b>
49.	Nivolumab.mp	2482
50.	Nivolumab.af	2491
51.	Nivolumab/	582
52.	Opdivo.mp	138
53.	Opdivo.af	138
54.	Opdivo/	582
55.	ONO-4538.mp or ONO-4538.af or ONO-4538/	646
56.	"ONO 4538".mp or "ONO 4538".af or "ONO 4538"/	646
57.	ONO4538.mp or ONO4538.af or ONO4538/	582
58.	"MDX-1106".mp or "MDX-1106".af or "MDX-1106"/	596
59.	"MDX 1106".mp or "MDX 1106".af or "MDX 1106"/	596
60.	MDX1106.mp or MDX1106.af or MDX1106/	609
61.	"BMS-936558".mp or "BMS-936558".af or "BMS-936558"/	720
62.	"BMS 936558".mp or "BMS 936558".af or "BMS 936558"/	720
63.	BMS936558.mp or BMS936558.af or BMS936558/	629
64.	49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63	2500
65.	<b>48 and 64</b>	<b>92</b>

Data wyszukiwania: 17.05.2022 r.

### 11.3. Diagram wyszukiwania publikacji – terapia adjuwantowa

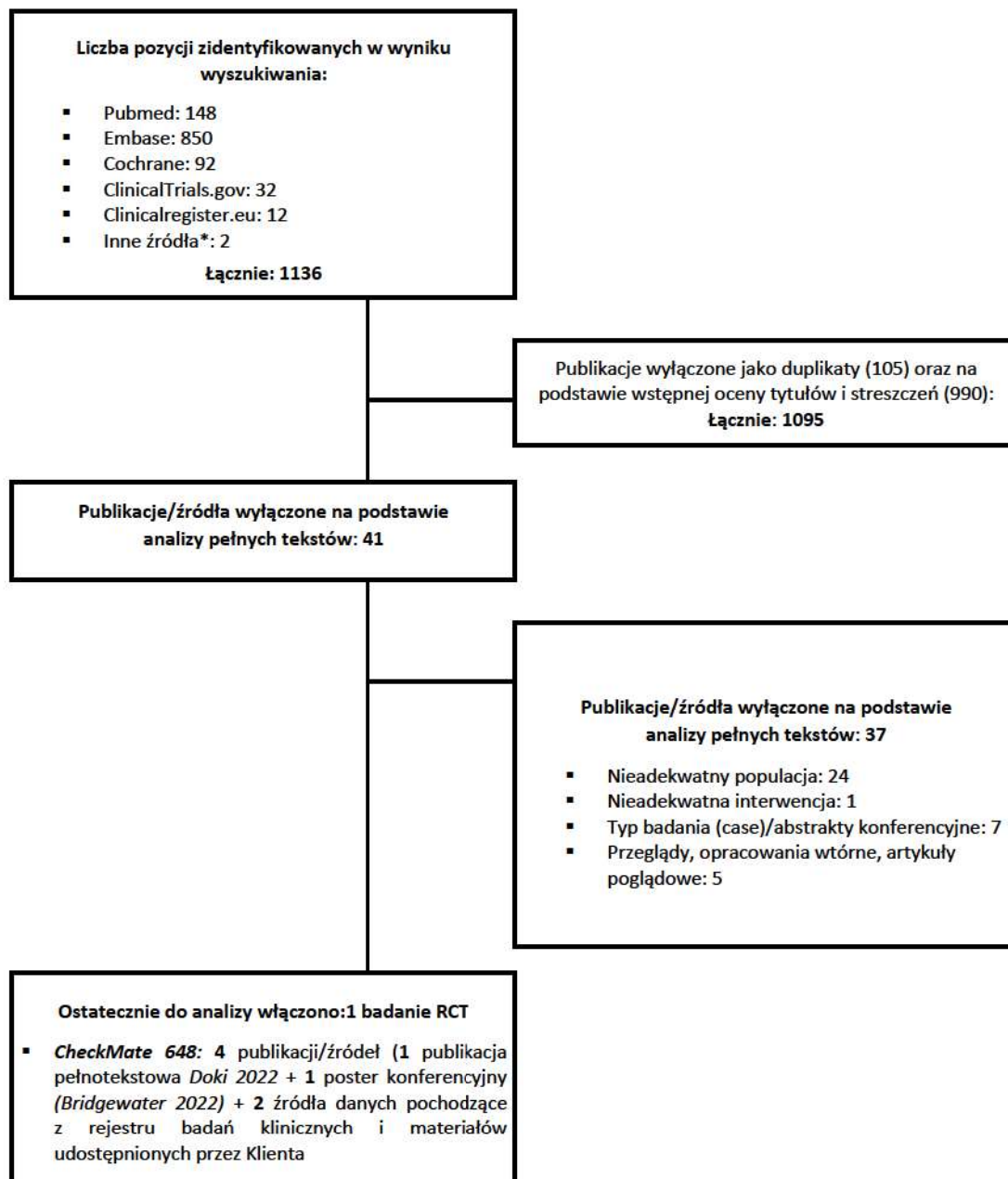
Wykres 29. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niwolumab (oceniana interwencja: NIVO)



\* inne źródła danych tj. dane pochodzące z materiałów konferencyjnych (prezentacje) lub materiały udostępnione przez Zamawiającego, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych.

## 11.4. Diagram wyszukiwania publikacji – pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC

Wykres 30. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niwolumab (oceniana interwencja: NIVO)



\* inne źródła danych tj. dane pochodzące z materiałów konferencyjnych (prezentacje) lub materiały udostępnione przez Zamawiającego, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych.

## 11.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 72. Charakterystyka badania *CheckMate 577*

Badanie	<i>CheckMate 577</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 120 ośrodków w 29 krajach
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem (ang. <i>double blind</i> ).
Opis randomizacji	Łącznie 794 pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej NIVO (N=532) lub do grupy placebo (N=262 pacjentów). Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> ) drogą elektroniczną. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną lub niemożliwą do oceny, przerzuty to węzłów chłonnych (≥ypN1 vs yp N0), typ histopatologiczny (gruczolak vs rak płaskonabłonkowy).
Metodyka	
Zaślepienie	Podwójne (ang. <i>double blind</i> ) Sponsor badania, pacjenci, osoby oceniające wyniki badania oraz personel poszczególnych ośrodków uczestniczących w badaniu nie posiadali wiedzy odnośnie interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> (wykazujące wyższość NIVO nad placebo w ocenie DFS).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (DFS) oszacowano, iż potrzebne jest wystąpienie 440 zdarzeń, tj. nawrotów choroby lub zgonów celem uzyskania z 91% mocą testu hazardu względnego wynoszącego 0,72, który zostanie osiągnięty gdy wystąpił co najmniej 85% wszystkich 440 zdarzeń. Oszacowano granicę przedziału ufności dla istotności statystycznej na podstawie 396 zdarzeń nawrotu choroby lub zgonu w ramach analizy <i>interim</i> dla prognozy istotności statystycznej wynoszącego poniżej 0,036.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<b>I-rzędowe:</b> przeżycie bez objawów choroby (DFS) <b>II-rzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie bez przerzutów odległych;</li> <li>▪ Nawrót choroby;</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Ekspozycja na badane leczenie;</li> <li>▪ Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jakość życia (EQ-5D-3L);</li> <li>○ Jakość życia (FACT-E);</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrola choroby;</li> <li>▪ Zastosowanie kolejnej terapii;</li> <li>▪ Jakość życia (EQ-5D-3L);</li> <li>▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E.</li> </ul> <b>Profil bezpieczeństwa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia.</li> </ul>
Analiza ITT	Ocena skuteczności dla głównego punktu końcowego (DFS), przeżycia bez przerzutów odległych, nawrotu choroby, zastosowania kolejnej terapii oraz czasu do pierwszego pogorszenia choroby została przeprowadzona dla populacji ITT

	(ang. <i>Intention to treat</i> ), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie życia wg. EQ-5D-3L i FACT-E. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i> ), a zatem analiza ITT nie została zachowana (N <sub>NIVO</sub> =532 vs N <sub>PL</sub> =260). Wyjątek stanowił punkt końcowy utrata pacjentów z badania (analiza ITT została zachowana).
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Utrata pacjentów z leczenia ogółem (przerwanie leczenia) w grupie NIVO wynosiła 94,17% vs 91,98% w grupie PL.
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Bristol-Myers Squibb and ONO Pharmaceutical and</i>
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje: Kelly 2021 [18]</li> <li>• Materiały konferencyjne [19, 20, 21];</li> <li>• Rekord w bazie Clinical Trials: NCT02743494 [22];</li> <li>• Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę <i>data on file</i>: model ekonomiczny [23].</li> </ul>
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT02743494
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z gruczołowym lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, niezależnie od ekspresji PD-L1;</li> <li>• Pacjenci w II lub III stadium zaawansowania nowotworu (zdefiniowanego zgodnie z wytycznymi 7. edycji <i>Cancer Staging Manual of the American Joint Committee on Cancer</i>; AJCC);</li> <li>• Dominującym w badaniu typem histopatologicznym nowotworu był rak gluczołowy (71% pacjentów);</li> <li>• Zastosowanie uprzednio chemioradioterapii adjuwantowej, a następnie chirurgiczne usunięcie nowotworu;</li> <li>• Obecność choroby resztkowej (brak odpowiedzi całkowitej) oraz głębokość naciekania nowotworu sklasyfikowana jako co najmniej ypT1 lub obecność przerzutów do węzłów ypN1c w oparciu o pobrane wycinki tkanek (oznaczenie yp oznacza cechy nowotworu po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej);</li> <li>• Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1 (stopień sprawności w niniejszej skali zawiera się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższa liczba punktów świadczy o mniejszej sprawności pacjenta);</li> <li>• Resekcja guza wykonana w ciągu od 4 do 16 tygodniu przed randomizacją pacjentów do badania.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z rakiem przełyku którzy nie otrzymali chemioradioterapii przed zabiegiem chirurgicznym lub pacjenci którzy przed chirurgicznym usunięciem guza otrzymali wyłącznie chemioterapię lub wyłącznie radioterapię oraz pacjenci z nowotworem operacyjnym w stadium IV;</li> <li>• Pacjenci z rozpoznanymi uprzednio nowotworami złośliwymi, za wyjątkiem pacjentów u których całkowita remisja obserwowana była od co najmniej 5 lat przed przystąpieniem do badania nie, i nie była wymagana lub przewidywana dodatkowa terapia (z wyjątkiem nowotworów skóry poza czerniakiem, nowotworem <i>pęcherza in situ</i>, nowotwora okrężnicy <i>in situ</i>, nowotworem szyjki macicy <i>in situ</i>/dysplazją lub nowotworem piersi <i>in situ</i>);</li> <li>• Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy, wymagający jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>• Pacjenci wymagający systemowego leczenia jednym z kortykosteroidów (&gt;10 mg/dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym, z wyjątkiem sterydów wziewnych lub stosowanych miejscowo lub steroidowej terapii zastępczej nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu;</li> <li>• Pacjenci z śródmiąższową chorobą płuc, ludzkim wirusem niedoboru odporności oraz toksycznością związaną z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, a także Ci którzy otrzymali przeciwciała anty-PD-1, anty PD-L1, anty-PD-L2, anty CD137-lub anty-CTLA-4.</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna			
Cecha populacji/parametr		NIVO	PL
Liczebność populacji, N		532	262
Wiek	Mediana (zakres); lata	62 (26;82)	61 (26;86)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	449 (84)	222 (85)
Rasa, n (%)	Biała	432 (81)	216 (82)
	Azjatycka	83 (16)	34 (13)
	Czarna	7 (1)	2 (<1)
	Inna	10 (2)	9 (3)
Region geograficzny, n (%)	Europa	202 (38)	101 (39)
	USA i Kanada	167 (31)	88 (34)
	Azja	77 (14)	29 (11)
	Pozostałe*	86 (16)	44 (17)
ECOG, n (%)	0	308 (58)	156 (60)
	1	224 (42)	106 (40)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	II	179 (34)	99 (38)
	III	351 (66)	163 (62)
	Nie odnotowano	2 (<1)	0 (0)
Lokalizacja nowotworu, n (%)	Przełyk	320 (60)	155 (59)
	Połączenie przełykowo-żołądkowe	212 (40)	107 (41)
Typ histopatologiczny nowotworu, n (%)	Gruzołowy	376 (71)	187 (71)
	Płaskonabłonkowy	155 (29)	75 (29)
	Inny	1 (<1)	0 (0)
Ekspresja PD-L1, n (%)	<1%	374 (70)	196 (75)
	≥1%	89 (17)	40 (15)
	Nieokreślony lub nie możliwy do oceny	69 (13)	26 (10)
Status węzłów chłonnych, n (%)	≥ypN1	305 (57)	152 (58)
	ypN0	227 (43)	109 (42)
	Nieznany	0 (0)	1 (<1)

Wielkość guza, n (%)	ypT0	31 (6)	16 (6)
	ypT1 lub T2	202 (38)	106 (40)
	ypT3 lub yp T4	296 (56)	140 (53)
	Nieznany	3 (<1)	0 (0)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie	<p><b>Niwolumab (NIVO):</b></p> <p>Niwolumab (NIVO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cylu terapii NIVO stosowano w 30-min. wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie.</p> <p><b>Mediana leczenia: 10,1 miesiąca</b></p>	<p><b>Placebo (PL)</b></p> <p>Placebo zastosowanie w schemacie analogicznym jak dla niwolumabu</p> <p><b>Mediana leczenia: 9,0 miesięcy</b></p>	
Okres obserwacji	Mediana wynosząca 24,4 miesiąca.		
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>			
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>	<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>	
<b>Przeżycie bez objawów choroby (DFS)</b>	<p>Czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy nawrotu choroby lub zgonu bez względu na fakt, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze.</p> <p>Nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej jednej nowej zmiany (miejscowej, regionalnej lub odległej) względem poddanej resekcji zmiany pierwotnej, potwierdzony na podstawie badania obrazowego, oceny cytologicznej lub histologicznej.</p> <p>Nawrót choroby oceniano na podstawie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej z kontrastem wykonanej wyjściowo, jak również co 12 tygodni od zastosowania pierwszej dawki ocenianej interwencji (<math>\pm 7</math> dni) w pierwszym roku, co 12 tygodni (<math>\pm 14</math> dni) w drugim roku, następnie zgodnie z lokalnymi standardami (minimum co 6 lub 12 miesięcy) pomiędzy 3 a 5 rokiem leczenia (do wystąpienia przerzutu odległego).</p> <p>Przerzuty do węzłów chłonnych oceniano na podstawie tomografii komputerowej, tj. średnica węzłów chłonnych <math>\geq 1</math>cm w krótkiej osi.</p> <p>W sytuacji gdy nowa zmiana była jednoznaczna, rozpoznanie nawrotu bazowało na wynikach badania obrazowego. Jeśli natomiast zaobserwowana zmiana nie była jednoznaczna, konieczne było potwierdzenie niniejszej zmiany na podstawie badania cytologicznego lub histopatologicznego lub badania obrazowego wykonanego w ciągu 4 tygodni (jeśli niemożliwe było wykonanie biopsji).</p> <p>Wyniki dotyczące DFS zostały ocenione przez badacza (ang. <i>Investigator Assessed</i>).</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p	
<b>Przeżycie bez przerzutów odległych</b>	<p>Zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu odległego lub zgonu (bez względu na przyczynę oraz fakt, które zdarzenie wystąpi jako pierwsze).</p> <p>Mediana oraz prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p	

<b>Nawrót choroby</b>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby.</p> <p>Nawrót choroby zdefiniowano jako wystąpienie co najmniej jednej nowej zmiany (miejscowej, regionalnej lub odległej) względem poddanej resekcji zmiany pierwotnej, potwierdzony na podstawie badania obrazowego, oceny cytologicznej lub histologicznej.</p> <p>Komentarz: dodatkowe informacje przedstawiono w ramach definicji punktu końcowego DFS.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<b>Zastosowanie kolejnej terapii</b>	<p>Liczby oraz odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię ogółem, jak również z uwzględnieniem poszczególnych rodzajów terapii.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<b>Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L</b>	<p>W badaniu <i>CheckMate 577</i> jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.</p> <p>EQ-5D-3L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/ przygnębienia.</p> <p>Każda domena ma 3 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), i „ekstremalne problemy” (poziom 3).</p> <p>Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia.</p>	<p>Średnia zmiana (95% CI); MD (95% CI), p</p>
<b>Ocena jakości życia wg FACT-E</b>	<p>Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem ogólnego kwestionariusza FACT-G (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy, general</i>), uzupełnionego o podskalę specyficzną dla raka przełyku ESC (ang. <i>esophageal cancer subscale</i>).</p> <p>Kwestionariusz FACT-G (ang. <i>general</i>) zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4).</p> <p>Kwestionariusz jakości życia specyficzny dla raka przełyku (ESC) zawiera dodatkowo 17 pytań specyficznych dla raka przełyku, które mają na celu ocenę objawów związanych z połykaniem, wokalizacją, oddychaniem jak również innymi objawami takimi jak ból w klatce piersiowej podczas przełykania czy utrata wagi.</p> <p>Oceniając jakość życia pacjentów uwzględniono również indeks wyników badania (ang. <i>trial outcomes index</i>, FACT-TOI), który jest sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanów fizycznego i funkcjonalnego oraz części swoistej dla raka przełyku (ESC).</p> <p>Dodatkowo, autorzy badania <i>CheckMate 577</i> przeprowadzili ocenę jakości życia z uwzględnieniem podzbioru</p>	<p>Średnia zmiana (95% CI); MD (95% CI), p</p>



	<p>kwestionariusza FACT-G, tj. FACT-G7 uwzględniającego 7 pytań w ramach następujących domen: dobrostan fizyczny (brak energii, ból oraz nudności), dobrostan emocjonalny (pogorszenie samopoczucia), dobrostan funkcjonalny (senność, zadowolenie z życia, satysfakcja z jakości życia). Zakres możliwych odpowiedzi dotyczących jakości życia w związku z objawami choroby zawiera się w zakresie od 0 do 4; gdzie 0 oznacza- brak (ang. <i>not at all</i>), 1-nieznacznie (ang. <i>a little bit</i>), 2-”nieco” (ang. <i>somewhat</i>), 3 –trochę (ang. <i>quite a bit</i>), 4- bardzo znaczne (ang. <i>very much</i>).</p> <p>Zakres punktów możliwych do zdobycia w skali FACT-E zawiera się w zakresie od 0 do 176 punktów. Zmiana FACT-E na poziomie 9,5 punkta uznana jest za zmianę istotną klinicznie. Wyższa liczba punktów w skali FACT-E świadczy o lepszej jakości życia pacjentów.</p>	
<b>Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E</b>	<p>Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E i EQ-5D-3L zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do udziału w badaniu do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia w opinii pacjentów (PRO), osiągającego lub przekraczającego próg istotności klinicznej (ang. <i>minimally important difference; MID</i>).</p>	<p>Czas do wystąpienia: opisowo</p> <p>HR (95% CI)- w formie graficznej</p>
<b>Utrata pacjentów z leczenia (przerwanie leczenia)</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów utraconych ogółem, jak również z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych związanych i niezwiązanych z leczeniem.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), p</p>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem lub ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), p</p>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do przerwania leczenia, związanych z leczeniem oraz związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania terapii, jak również poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u <math>\geq 5\%</math> pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.</p> <p>Zdarzenia niepożądane analizowano ogółem (bez względu na stopień nasilenia), jak również z uwzględnieniem stopnia 3-4.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i> wersja 4.0.</p> <p>Ocenę zdarzeń niepożądanych w zakresie porównywanych terapii przeprowadzono podczas całego okresu leczenia oraz obserwacji</p>	<p>n (%), OR (95% CI), p</p>
<b>Ekspozycja na badane leczenie</b>	<p>Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Względna intensywność dawki (RDI) wynosząca <math>\geq 90\%</math>, <math>70\% &lt; 90\%</math>, <math>50\% &lt; 70\%</math> lub <math>&lt; 50\%</math>.</p> <p>Opóźnienia w dawkowaniu (<math>\geq 1</math> dawka, 0, 1, 2, 3 i <math>\geq 4</math> dawki)</p>	<p>Mediana (zakres)</p> <p>n (%)</p> <p>n (%), OR (95% CI), p</p>

\*Argentyna, Australia, Brazylia, Izrael, Meksyk, Turcja

Tabela 73. Charakterystyka badania *CheckMate 648*

Badanie	<i>CheckMate 648</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 182 ośrodki w 26 krajach
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte ( <i>open-label</i> )
Opis randomizacji	<p>Łącznie 970 pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej NIVO z chemioterapią (N=321), NIVO+IPI (N=325) lub samej chemioterapii (N=324).</p> <p>Randomizację przeprowadzono przy użyciu internetowej technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>web-based interactive response technology</i>; IRT) z liczbą bloków równą 3.</p> <p>Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (&lt;1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną, regionu (Azja Wschodnia [Japonia, Korea, Tajwan] vs. reszta Azji vs. reszta świata), ECOG (0 vs 1) oraz liczba organów z przerzutami (≤1 vs ≥2).</p>
Zaślepienie	Otwarte (ang. <i>open label</i> ), personel medyczny oraz badacze nie byli zaślepieni.
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> : weryfikowano hipotezę wyższości niwolumabu w połączeniu z chemioterapią (fluorouracylem i cisplatyną) oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nad samą chemioterapią (fluorouracylem i cisplatyną) w ocenie całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PSF) u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym ESCC z ekspresją PD-L1 ≥1%.
Metodyka	<p>Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS). Badanie <i>CheckMate 648</i> skonstruowano w taki sposób, iż w pierwszej kolejności analizowano skuteczność kiniczną porównywanych interwencji w populacji z ESCC i PD-L1 ≥1%, a następnie w populacji ogółem (bez względu na poziom ekspresji PD-L1) – hierarchizacja postępowania.</p> <p>Dla pierwszorzędowych punktów końcowych (OS oraz PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie:</p>
Wielkość próby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 zdarzeń OS u około 313 pacjentów z PD-L1 ≥1%, aby zapewnić 90% moc testu celem wykrycia średniego współczynnika ryzyka HR=0,60 (dwustronny błąd typu I wynoszący 1%);</li> <li>• 250 zdarzeń PFS u około 313 pacjentów z PD-L1 ≥1%, aby zapewnić 90% moc testu celem wykrycia współczynnika ryzyka HR=0,62 (dwustronny błąd typu I wynoszący 1,5%);</li> <li>• 512 zdarzeń PFS u około 626 pacjentów (populacja ogólna), aby zapewnić 90% moc testu celem wykrycia średniego współczynnika ryzyka HR=0,72 (dwustronny błąd typu I wynoszący 1,5%)</li> <li>• 514 zdarzeń OS u około 626 pacjentów (populacja ogólna), aby zapewnić 94% moc testu celem wykrycia średniego współczynnika ryzyka HR=0,68 (dwustronny błąd typu I wynoszący 1%).</li> </ul> <p>Około 470 pacjentów z PD-L1 musiało zostać poddanych randomizacji w stosunku 1:1:1, co przełożyło się na całkowitą liczbę 939 pacjentów.</p>

<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniono w populacji ogółem oraz w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>. W suplemencie przedstawiono również wyniki dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 1\%</math>.</p> <p><b>I-rzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> – OS);</li> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> – PFS);</li> </ul> <p><b>II-rzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>);</li> <li>• Poszczególne odpowiedzi na leczenie, w tym: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (CR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), nie określono/brak oceny;</li> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR);</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);</li> <li>• Trwająca odpowiedź na leczenie;</li> <li>• Ekspozycja na badane leczenie.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);</li> <li>• Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu różnych przyczyn;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz 3-4 stopnia);</li> <li>• Poszczególne zdarzenia niepożądane (ogółem oraz 3-4 stopnia);</li> <li>• Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii (ogółem oraz 3-4 stopnia).</li> </ul>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Analizę punktów końcowych dotyczących OS, PFS, odpowiedzi na leczenie, jak również zastosowanie kolejnej terapii przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do poszczególnych grup terapeutycznych zarówno w przypadku populacji wnioskowanej, czyli pacjentów z ESCC i ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>, jak również populacji ogółem. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej nie zachowano analizy ITT. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji (populacja ogółem), którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>), a zatem analiza ITT nie została zachowana. Wyjątek stanowił punkt końcowy przerwanie leczenia (analiza ITT została zachowana).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p><u>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania (dane dla populacji ogólnej):</u></p> <p><b>NIVO + CHT (11/321 pts., 3,4%):</b>  4 pacjentów → nie spełniający kryteriów włączenia;  3 pacjentów → zdarzenia niepożądane;  1 pacjent → postęp choroby;  1 pacjent → wycofanie zgody;  2 pacjentów → inne przyczyny;</p> <p><b>NIVO + IPI (3/325 pts., 0,93%):</b>  1 pacjent → zdarzenia niepożądane;  1 pacjent → postęp choroby;  1 pacjent → inne przyczyny;</p> <p><b>CHT (20/324 pts., 6,2%):</b>  12 pacjentów → wycofanie zgody;  2 pacjentów → postęp choroby;  2 pacjentów → wniosek o przerwanie leczenia/badania;  2 pacjentów → nie spełniający kryteriów włączenia;  1 pacjent → zdarzenia niepożądane;  1 pacjent → inne przyczyny.</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia ogółem (przerwanie leczenia) w grupach: NIVO + CHT wynosiła 88,8% vs NIVO + IPI: 92,6% vs CHT: 92,5%.</p>

<b>Źródła finansowania</b>	Bristol-Myers Squibb, ONO Pharmaceutical			
<b>Publikacje do badania/inne źródła</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacja: <i>Doki 2022</i> [24]</li> <li>• Materiały konferencyjne: <i>Bridgewater 2022</i> [25], <i>Ogata 2022</i> [26];</li> <li>• Rekord w bazie <i>Clinical Trials</i>: NCT03143153 [27].</li> </ul>			
<b>Identyfikatory badania</b>	NCT03143153			
<b>Kryteria włączenia</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, bez względu na status ekspresji PD-L1, niepoddający się leczeniu oraz u których nie zastosowano uprzednio leczenia systemowego (1 linia leczenia);</li> <li>• Pacjenci z płaskonabłonkowym lub gruczołowo-płaskonabłonkowym rakiem przełyku;</li> <li>• Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.;</li> <li>• Wcześniejsza terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa, definitywna chemioterapia, radioterapia i/lub chemioradioterapia była dozwolona jeśli stosowana była zgodnie z intencją leczenia (ang. curative intent);</li> <li>• Stopień sprawności wg skali ECOG w zakresie od 0 do 1;</li> <li>• Prawidłową funkcją organu;</li> <li>• Możliwością dostarczenia świeżej lub archiwalnej próbki guza z możliwą do oceny ekspresją ligandu PD-L1 (≥1% lub &lt;1% lub nieokreślona).</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci którzy powrócili do zdrowia po skutkach przeprowadzenia poważnego zabiegu operacyjnego, lub znaczącym urazie na co najmniej 14 dni przed randomizacją;</li> <li>• Pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia lub wystąpienia przetoki z powodu widocznego naciekania guza na narządy sąsiadujące z przełykiem (aorta lub tchawica);</li> <li>• Pacjenci z aktywną, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną, za wyjątkiem cukrzycy typu 1 lub niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, wymagającym jedynie hormonalnej terapii zastępczej, pacjenci z zaburzeniami w obrębie skóry (bielactwo, łuszczyca lub łysienie), którzy nie wymagali leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 lub jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem specyficznym skierowanym na ko-stymulację limfocytów T lub punktów kontrolnych reakcji immunologicznej (ang. immune checkpoint inhibitors);</li> <li>• Pacjenci ze schorzeniami wymagającymi leczenia systemowego albo jednym z kortykosteroidów</li> <li>• (&gt;10 mg/dobę lub ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leków w badaniu klinicznym</li> <li>• Pacjenci którzy stosują sterydy wziewne lub miejscowe lub steroidową terapię zastępczą nadnerczy, w dawce równoważnej wynoszącej ponad 10 mg prednizonu w przypadku aktywnej choroby immunologicznej.</li> </ul>				
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów – subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%</b>				
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>NIVO+CHT</b>	<b>NIVO+IPI</b>	<b>CHT</b>	
<b>Liczebność populacji, N</b>	158	158	157	
<b>Wiek</b>	<b>Mediana (zakres); lata</b>	64 (40–85)	62 (28–81)	64 (26–81)
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Mężczyźni</b>	125 (79)	131 (83)	131 (83)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Azjatycka</b>	116 (73)	117 (74)	113 (72)
	<b>Biała</b>	38 (24)	34 (22)	38 (24)
	<b>Czarna</b>	1 (<1)	2 (1)	3 (2)
	<b>Inna</b>	3 (2)	5 (3)	3 (2)
	<b>Azja</b>	114 (72)	116 (73)	113 (72)

Region geograficzny, n (%)	Region inny niż Azja	44 (28)	42 (27)	44 (28)
ECOG, n (%)	0	71 (45)	72 (46)	70 (45)
	1	87 (55)	86 (54)	86 (55)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	Płaskonabłonkowy	156 (99)	157 (>99)	155 (99)
Stan choroby, n (%)	Z przerzutami	85 (54)	107 (68)	89 (57)
	Nawracający, regionalny (ang. <i>locoregional</i> )	13 (8)	9 (6)	14 (9)
	Nawracający, odległy (ang. <i>distant</i> )	40 (25)	24 (15)	27 (17)
	Nieoperacyjny, zaawansowany	20 (13)	18 (11)	27 (17)
Liczba organów zajętych nowotworowo (z przerzutami), n (%)	≤1	81 (51)	80 (51)	79 (50)
	≥2	77 (49)	78 (49)	78 (50)
Status palenia, n (%)	Obecny lub były palacz	125 (79)	136 (86)	119 (76)
	Nie palący	33 (21)	22 (14)	38 (24)
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna</b>				
Cecha populacji/parametr		NIVO+CHT	NIVO+IPI	CHT
Liczebność populacji, N		321	325	324
Wiek	Mediana (zakres); lata	64 (40–90)	63 (28–81)	64 (26–81)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	253 (79)	269 (83)	275 (85)
Rasa, n (%)	Azjatycka	227 (71)	231 (71)	227 (70)
	Biała	85 (26)	79 (24)	84 (26)
	Czarna	1 (<1)	4 (1)	6 (2)
	Inna	8 (2)	11 (3)	7 (2)
Region geograficzny, n (%)	Azja	225 (70)	229 (70)	226 (70)
	Region inny niż Azja	96 (30)	96 (30)	98 (30)
ECOG, n (%)	0	150 (47)	151 (46)	154 (48)
	1	171 (53)	174 (54)	170 (52)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	Płaskonabłonkowy	311 (97)	322 (>99)	318 (98)
	<1%	163 (51)	167 (51)	167 (52)

Ekspresja PD-L1, n (%)	≥1%	158 (49)	158 (49)	157 (48)
Stan choroby, n (%)	Z przerzutami	184 (57)	196 (60)	187 (58)
	Nawracający, regionalny (ang. <i>locoregional</i> )	21 (7)	25 (8)	25 (8)
	Nawracający, odległy (ang. <i>distant</i> )	72 (22)	73 (22)	60 (19)
	Nieoperacyjny, zaawansowany	44 (14)	31 (10)	52 (16)
Liczba organów zajętych nowotworowo (z przerzutami), n (%)	≤1	158 (49)	160 (49)	158 (49)
	≥2	163 (51)	165 (51)	166 (51)
Status palenia, n (%)	Obecny lub były palacz	254 (79)	268 (82)	256 (79)
	Nie palący	67 (21)	57 (18)	68 (21)
<b>Charakterystyka interwencji</b>				
Dawkowanie	<b>NIVO+CHT</b> Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 240 mg w dniu 1 oraz 15 dniu cyklu, stosowano co 2 tygodnie + chemioterapia we wlewie dożylnym stosowanym co 4 tygodnie (fluorouracyl w dawce 800 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała ciała w dniach 1-5 oraz cisplatyna we wlewie dożylnym w dawce 80 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu)	<b>NIVO + IPI</b> Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni;	<b>CHT</b> Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w 1 dniu cyklu.	
Okres obserwacji	<b>Mediana follow up:</b> 12,1 miesiąca, (zakres: 0,1 – 40,0)	<b>Mediana follow up:</b> 12,1 miesiąca (zakres: 0,2 – 38,7)	<b>Mediana follow up:</b> 9,5 miesiąca (zakres: 0,0 – 36,2)	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie		
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu. Wyniki dotyczące OS oceniane były przez Zaslepioną Niezależną Komisję Centralną (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; BICR) na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1.	Mediana (95% CI) HR (95%CI), p		
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji nowotworu lub zgonu PFS oceniany był przez Zaslepioną Niezależną Komisję Centralną (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; BICR) na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1.	Mediana (95% CI) HR (95%CI), p		
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) przedstawiono zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1. Ocena dokonana przez Zaslepioną Niezależną	n (%) OR (95% CI), p		

	<p>Komisję Centralną (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>; BICR).</p> <p>Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ORR przedstawiono w populacji wnioskowanej.</p>	
<p><b>Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie</b></p>	<p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepsze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);</li> <li>• Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);</li> <li>• Stabilizację choroby (SD)</li> <li>• Progresję choroby (PD)</li> </ul> <p>zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg RECIST wersja 1.1.</p> <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (<i>not evaluable/assessed</i>).</p> <p>Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych odpowiedzi na leczenie przedstawiono w populacji wnioskowanej.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p><b>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)</b></p>	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie (wyrażoną w miesiącach). Analiza została przeprowadzona u pacjentów, którzy uzyskali ORR.</p>	<p>Mediana (zakres)</p>
<p><b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b></p>	<p>Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem zakresu. Analiza została przeprowadzona u pacjentów, którzy uzyskali ORR</p>	<p>Mediana (95% CI)</p>
<p><b>Trwająca odpowiedź na leczenie</b></p>	<p>Liczby i odsetki pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie.</p>	<p>n (%) OR (95% CI), p</p>
<p><b>Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L</b></p>	<p>Jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.</p> <p>EQ-5D-3L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności (<i>Utility Index</i>, UI) stanu zdrowia EQ-5D-3L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-3L (<i>Visual Analogic Scale</i>, VAS). Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 3-stopniowej skali.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia.</p> <p>Każda domena ma 3 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „nievelkie problemy” (poziom 2), i „ekstremalne problemy” (poziom 3).</p> <p>Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI) podczas leczenia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,08 punkta.</p> <p>Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia.</p>	<p>Średnia zmiana (95% CI); MD (95% CI), p</p>

	<p>Zmiana VAS na poziomie 7 pkt. po zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie.</p>	
<p>Ocena jakości życia wg FACT-E</p>	<p>Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem ogólnego kwestionariusza FACT-E (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy -Esophageal</i>, FACT-E) mającym na celu ocenę wpływu choroby podstawowej na przebieg leczenia oraz jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem.</p> <p>W ramach oceny jakości życia wg FACT-E uwzględniono następujące podskale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podskale specyficzną dla raka przełyku (ang. <i>Esophageal Cancer Subscale – ECS</i>) → FACT-E ESC;</li> <li>• skróconą 7 punktową skalę FACT-General (FACT- G7);</li> <li>• podskale oceniającą samopoczucie fizyczne (ang. <i>physical well-being - PWB</i>);</li> <li>• podskale oceniającą samopoczucie emocjonalne (ang. <i>emotional well-being - EWB</i>);</li> <li>• podskale oceniającą samopoczucie funkcjonalne (ang. <i>functional well-being - FWB</i>);</li> <li>• podskale oceniającą samopoczucie społeczne (ang. <i>social well-being - SWB</i>);</li> <li>• ocenę niepokoju w związku z leczeniem FACT-E GP5 (tj. „<i>Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia</i>”).</li> </ul> <p>W ramach ogólnego kwestionariusza analizowanych jest 27 obszarów dotyczących jakości życia pacjentów plus dodatkowo 17 obszarów jakości życia specyficznych dla raka przełyku obejmujących m.in. ocenę trudności związanych z połykaniem, wokalizacją lub oddychaniem.</p> <p>Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4).</p> <p>Różnice średnich zmian obliczono metodą najmniejszych kwadratów wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95%CI) dla kwestionariusza FACT-E oraz jego podskali: FACT-E ESC, FACT- G7 – skróconego 7-punktowego kwestionariusza FACT, oceny 4 dobrostanów (PWB, EWB, FWB, SWB).</p> <p>Minimalnie istotne klinicznie różnice wg ocenianego kwestionariusza (ang. <i>Minimally Important Differences - MID</i>s) wynoszą odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-E (MID=9,5 pkt.);</li> <li>• FACT-E ECS (MID=4 pkt.);</li> <li>• FACT-G7 (MID=2,5 pkt. );</li> <li>• PWB, SWB, EWB i FWB (MID=2 pkt. ).</li> </ul> <p>Wyniki dotyczące oceny niepokoju pacjentów związanego z zastosowanym leczeniem wg FACT-E GP5 przedstawiono w postaci odsetka pacjentów oraz ilorazu szans wraz z podaniem 95% przedziału ufności (p).</p> <p>Ocena jakości życia z uwzględnieniem podzbioru kwestionariusza FACT-G, tj. FACT-G7 uwzględnia 7 pytań w ramach następujących domen: dobrostan fizyczny (brak energii, ból oraz nudności), dobrostan emocjonalny (pogorszenie samopoczucia), dobrostan funkcjonalny (senność, zadowolenie z życia, satysfakcja z jakości życia). Zakres możliwych odpowiedzi dotyczących jakości życia</p>	<p>Średnia zmiana (95% CI); MD (95% CI), p</p>



	<p>w związku z objawami choroby zawiera się w zakresie od 0 do 4; gdzie 0 oznacza- brak (ang. <i>not at all</i>), 1-nieznacznie (ang. <i>a little bit</i>), 2-”nieco” (ang. <i>somewhat</i>), 3 –trochę (ang. <i>quite a bit</i>), 4- bardzo znaczne (ang. <i>very much</i>).</p> <p>Zakres punktów możliwych do zdobycia w skali FACT-E zawiera się w zakresie od 0 do 176 punktów. Zmiana FACT-E na poziomie 9,5 punkta uznana jest za zmianę istotną klinicznie. Wyższa liczba punktów w skali FACT-E świadczy o lepszej jakości życia pacjentów.</p>	
<b>Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E ESC (TTCD)</b>	<p>Czas do pierwszego pogorszenia jakości życia wg FACT-E ESC zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do udziału w badaniu do wystąpienia po raz pierwszy pogorszenia jakości życia w opinii pacjentów, osiągniętego lub przekraczającego próg istotności klinicznej (ang. <i>minimally important difference</i>; MID).</p>	<p>Czas do wystąpienia</p> <p>-opisowo</p> <p>HR (95% CI)- w formie graficznej</p>
<b>Utrata pacjentów z leczenia (przerwanie leczenia)</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z leczenia ogółem, a także z powodu: progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, decyzji pacjentów oraz innych przyczyny.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95% CI)</p>
<b>Rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, jak również występujących w stopniu 3-4.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95% CI), p</p>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnowowano wystąpienie: zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem), AEs związanych z leczeniem, AEs związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, AEs związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, AEs o potencjalnie immunologicznej etiologii, poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujące u <math>\geq 10\%</math> pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej.</p> <p>Zdarzenia niepożądane analizowano ogółem (bez względu na stopień nasilenia), jak również z uwzględnieniem stopnia 3-4.</p> <p>Zdarzenia niepożądane oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leku. Wszystkie zdarzenia zgłoszono pomiędzy pierwszą dawką przyjętego leku oraz po upływie 30 dni po przyjęcia ostatniej dawki.</p> <p>Zdarzenia niepożądane zostały ocenione według <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 4.0. oraz <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>, wersja 23.1.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95% CI), p</p>
<b>Ekspozycja na badane leczenie</b>	<p>Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>Dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, zastosowane redukcje dawkowania oraz opóźnione dawkowanie.</p> <p>Opóźnienia w dawkowaniu (<math>\geq 1</math> dawka, 0, 1, 2, 3 i <math>\geq 4</math> dawki)</p>	<p>Mediana (zakres)</p> <p>n (%)</p>

## 11.6. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### 11.6.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *CheckMate 577* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>CheckMate 577</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 75. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CheckMate 577* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz do badania <i>CheckMate 577</i>
Randomizacja	Niskie	Zastosowano randomizację blokową w stosunku (2:1) z wykorzystaniem systemu interakcji głosowej. Liczba bloków wynosi 3. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną lub niemożliwą do oceny, przerzuty to węzłów chłonnych (≥ypN1 vs yp N0), typ histopatologiczny (rak gruczolowy vs rak płaskonabłonkowy).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> ) drogą elektroniczną. Lista pacjentów którzy podlegać będą włączeniu do badania została wygenerowana przez sponsora. Internetowy system alokacji pacjentów do badania został wdrożony przez „trzecią stronę” po wcześniejszym upewnieniu się iż, sposób alokacji pacjentów do poszczególnych grup interwencyjnych został utajniony przed pacjentem, badaczem oraz sponsorem badania.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Pacjenci, badacze oraz sponsor badania nie posiadali informacji dotyczących interwencji stosowanej u poszczególnych pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepienie. Ocena została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań obrazowych i/lub cytologicznych/histopatologicznych przeprowadzonych przez badacza.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności (z wyjątkiem punktów dotyczących jakości życia), natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz do badania CheckMate 577
		przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i> ), z wyjątkiem utraty pacjentów utraconych z badania (dane dla populacji ITT).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CheckMate 648 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania		CheckMate 648
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejednoznaczne (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 77. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CheckMate 648* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz do badania <i>CheckMate 648</i>
Randomizacja	Niskie	Zastosowano randomizację blokową w stosunku (1:1:1) z wykorzystaniem internetowej technologii interaktywnej odpowiedzi. Liczba bloków wynosi 3.  Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 (<1% vs ≥1%) oraz nieokreśloną, regionu (Azja Wschodnia [Japonia, Korea, Tajwan] vs. reszta Azji vs. reszta świata), ECOG (0 vs 1) oraz liczba organów z przerzutami (<1 vs ≥2).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>interactive response technology</i> ) z wykorzystaniem drogi elektronicznej (internetu).  Lista pacjentów którzy podlegać będą włączeniu do badania została wygenerowana przez sponsora. System rejestracji internetowej został wdrożony przez stronę trzecią, co zapewniło, że kolejność alokacji pacjentów do badania był ukryty do momentu zakończenia przydziału leczenia.
Zasłepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne (?)	Brak formalnej oceny zasłepienia badaczy i pacjentów (badanie <i>open-label</i> ).  Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zasłepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby RECIST oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS, OS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IRT).
Zasłepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zasłepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg RECIST wersja 1.1.  Wyniki dotyczące OS i PFS oraz odpowiedzi na leczenie oceniane były przez Zasłepioną Niezależną Komisję Centralną (ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; BICR), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. DaPodobnie pozostałe eksploracyjne punkty końcowe były oceniane przez zasłepioną komisję BICR.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności (OS, PFS, odpowiedź na leczenie, zastosowanie kolejnej terapii), natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i> ), z wyjątkiem utraty pacjentów z leczenia (dane dla populacji ITT).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

## 11.6.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [6]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja</li> <li>• Interwencja</li> <li>• Komparator</li> <li>• Punkty końcowe</li> <li>• Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)</li> </ul>				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:				
Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</li> <li>• strategię wyszukiwania</li> <li>• kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li>• ocena ryzyka błędu systematycznego</li> <li>• plan metaanalizy/syntezy oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności</li> <li>• wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT</li> <li>• lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT)</li> <li>• lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT</li> </ul>				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)</li> <li>• podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li>• wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)</li> <li>• przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych</li> <li>• przeszukano rejestry badań/prób klinicznych</li> <li>• zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie</li> <li>• przeszukano szarą literaturę w danym temacie</li> <li>• przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu</li> </ul>				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej</li> <li>• lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka</li> </ul>				
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				

<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych</li> <li>lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka</li> </ul>	
<b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?</b>	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:	Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:
<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań</li> </ul>
<b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):	Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):
<ul style="list-style-type: none"> <li>opis populacji</li> <li>opis interwencji</li> <li>opis komparatorów</li> <li>opis punktów końcowych</li> <li>opis metodyki badań</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowy opis populacji</li> <li>szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)</li> <li>opis ośrodków badania</li> <li>zakres czasowy okresu obserwacji</li> </ul>
<b>9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i>, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?</b>	
<b>RCTs</b>	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
<ul style="list-style-type: none"> <li>z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li>z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i></li> <li>z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>
<b>nRCTs</b>	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::
<ul style="list-style-type: none"> <li>z czynników zakłócających, <i>i</i></li> <li>z błędów selekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i></li> <li>z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego</li> </ul>
<b>10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?</b>	
Jeśli TAK:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)</li> </ul>	
<b>11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?</b>	
<b>RCTs</b>	<b>nRCTs</b>
Jeśli TAK:	Jeśli TAK:
<ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> <li>oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</li> <li>oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych</li> <li>oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna</li> <li>oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych</li> </ul>

				danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie</li> </ul>
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK:				
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</li> <li>• lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu</li> </ul>
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK:				
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu</li> <li>• lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki</li> </ul>
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK:				
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach</li> <li>• lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK:				
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu</li> </ul>
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK:				
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,</li> <li>• autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów</li> </ul>

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 102. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
---------------------	---------	-------------

<b>Wysoka</b>	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Umiarkowana</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
<b>Niska</b>	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Krytycznie niska</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 79 Skala AMSTAR 2 (Whooley 2021, Liu 2021, Leone 2022, Li 2022)

Domeny	Whooley 2021	Liu 2021	Leone 2022	Li 2022
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	CZĘŚCIOWO TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY*	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie	NIE	NIE	TAK	TAK



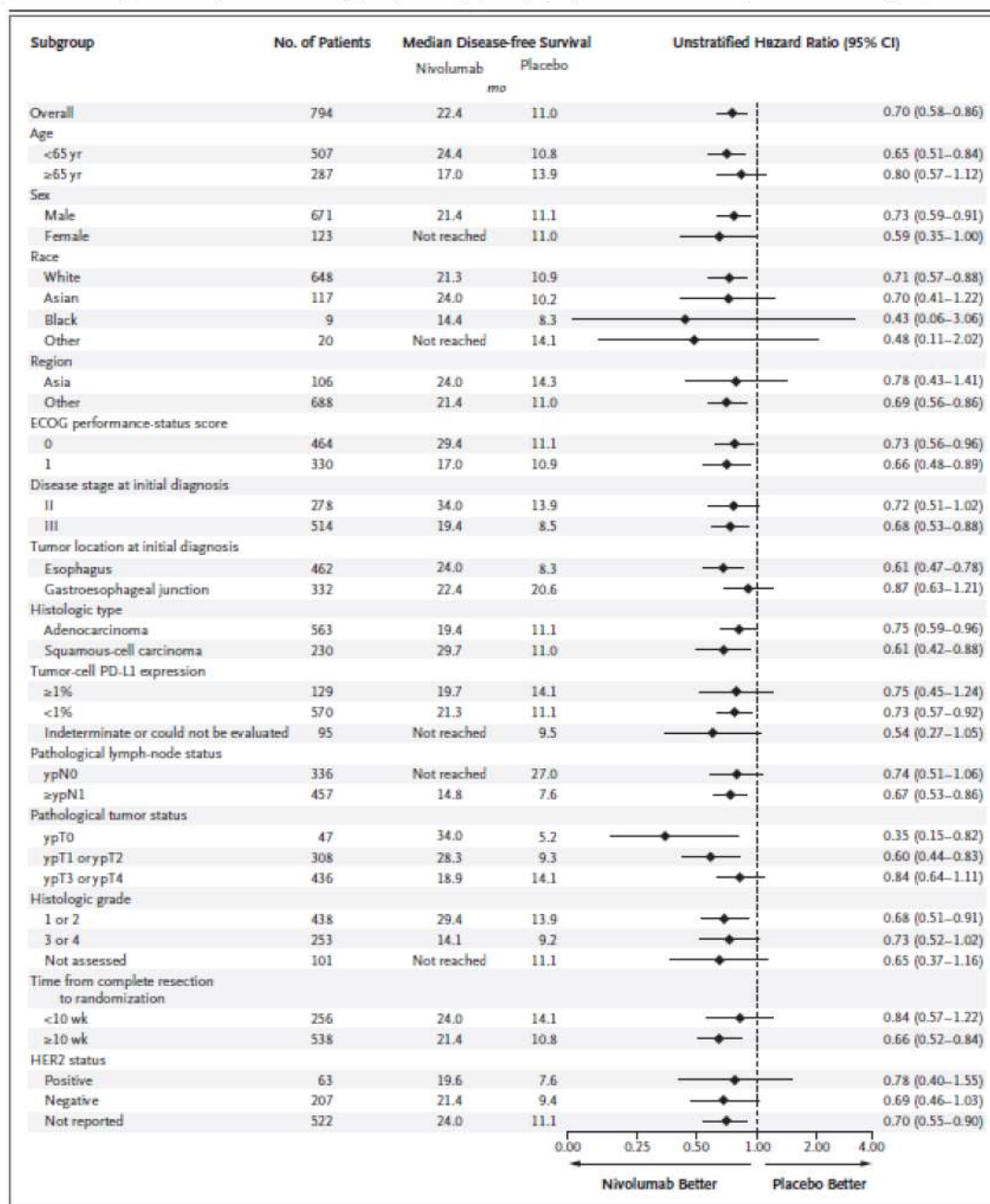
zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY*	TAK	NIE	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK^^	NIE^	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; ^ Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu; ^^ Brak finansowania zewnętrznego; \* Przegląd nie zawiera metaanaliz

### 11.7. Dodatkowe dane dla subpopulacji badania CheckMate 577

W niniejszym rozdziale przedstawione dane dla subpopulacji w kontekście głównego punktu końcowego w badaniu CheckMate577, tj. przeżycie bez objawów choroby (DFS).

Wykres 31. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w subpopulacji pacjentów: NIVO vs PL (CheckMate 577) [18]



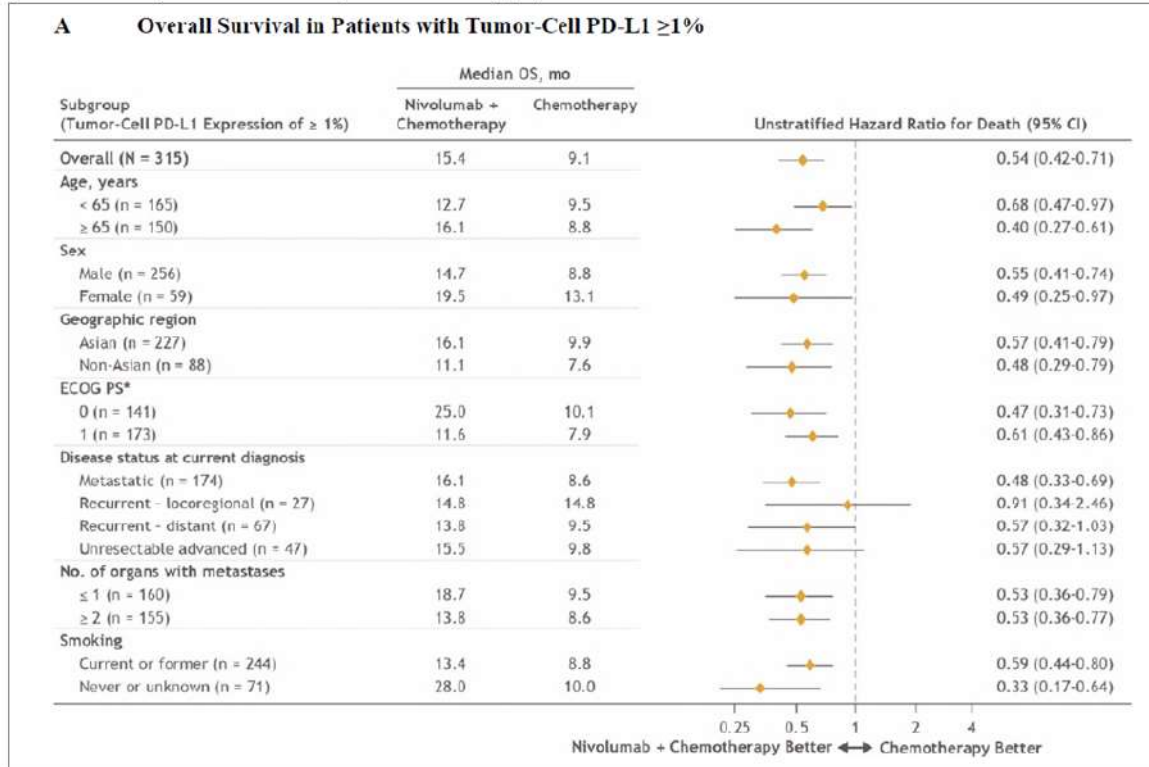
## 11.8. Dodatkowe dane dla subpopulacji badania *CheckMate 648*

### 11.8.1. Przeżycie całkowite (OS)

Dane dla subpopulacji w kontekście głównego punktu końcowego badania *CheckMate 648*, tj. przeżycie całkowite (OS) przedstawiono na poniższym wykresie.

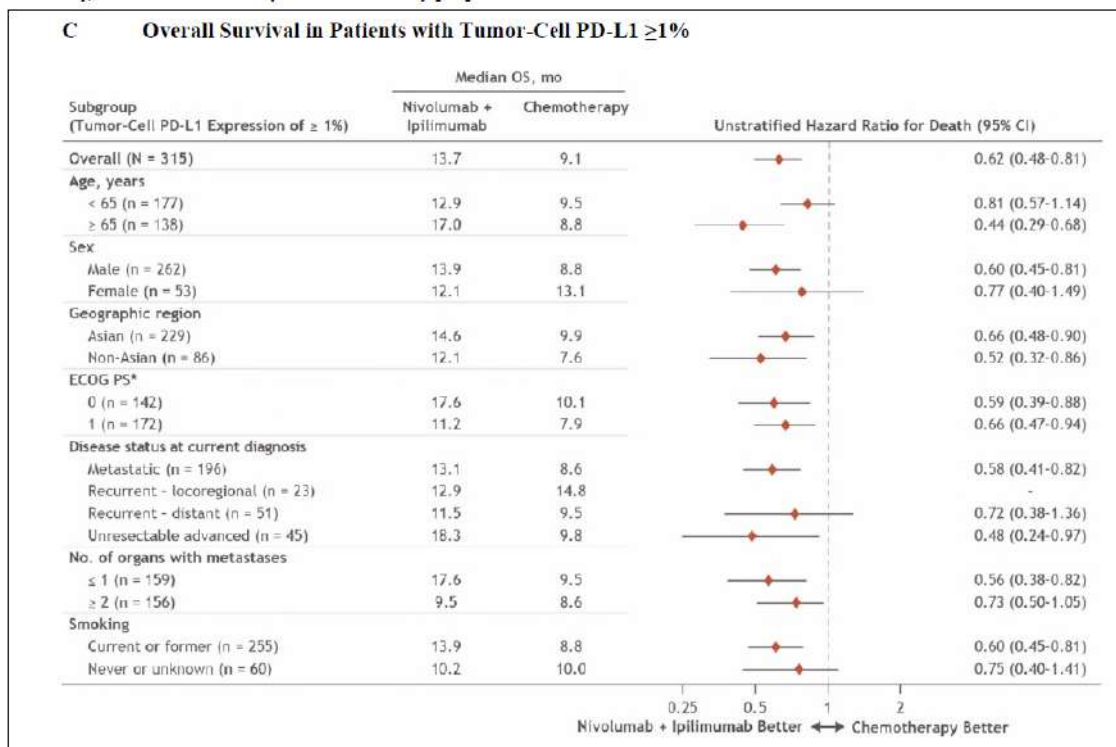
Wyniki dla porównania: NIVO+CHT vs CHT

**Wykres 32. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]**



Wyniki dla porównania: NIVO+IPI vs CHT

Wykres 33. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT (*CheckMate 648*) [20]



### 11.9. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej dla NIVO+CHT i NIVO+CHT vs CHT z badania *CheckMate 648* (analiza w podgrupach)

W oparciu o materiały udostępnione przez Zleceniodawcę – prezentacja konferencyjna *Ogata 2022* [26] możliwa była analiza efektywności klinicznej niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (NIVO+CHT) lub niwolumabu z ipilimumabem (NIVO+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT) w japońskiej subpopulacji pacjentów, względem ogólnej populacji badania *CheckMate 648*.

Spośród 970 pacjentów zakwalifikowanych do badania *CheckMate 648*, 394 osoby (~41%) to pacjenci rasy azjatyckiej (Japończycy).

W ocenie wyników efektywności klinicznej uwzględniono dane dotyczące pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą  $\geq 1\%$  (Japończycy vs populacja ogólna z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ )

Minimalny okres obserwacji wynosił 12,9 miesiąca (data odcięcia danych: 18 styczeń 2021 r.)

### 11.9.1. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej w analizowanych subpopulacjach pacjentów badania *CheckMate648* przedstawiono z uwzględnieniem kluczowych punktów końcowych takich jak:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

#### 11.9.1.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

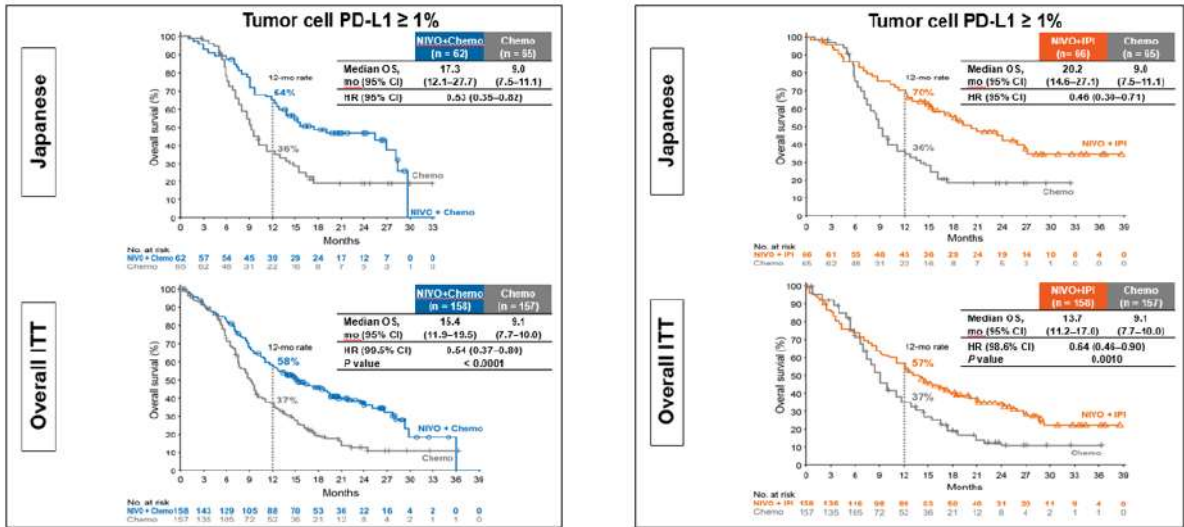
Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26]

Populacja	Porównanie	Interwencja	N	Mediana, mies. (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	62	17,3 (12,1; 27,1)	0,53 (0,35; 0,35; 0,82)	-
		CHT	65	9,0 (7,5; 11,1)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	158	15,4 (11,9; 19,5)	0,54 (0,37; 0,80)	p<0,000 1
		CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)		
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+CHT	66	20,2 (14,6; 27,1)	0,46 (0,30; 0,71)	-
		CHT	65	9,0 (7,5; 11,1)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+CHT	158	13,7 (11,2; 17,0)	0,64 (0,46; 0,90)	0,0010
		CHT	157	9,1 (7,7; 10,0)		

Zastosowanie terapii NIVO+CHT wydłuża medianę przeżycia całkowitego oraz istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu względem CHT w obu analizowanych subpopulacjach pacjentów. Obliczone dla każdej z subpopulacji pacjentów hazardy względne są zbliżone oraz istotnie statystycznie na korzyść terapii z niwolumabem. Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

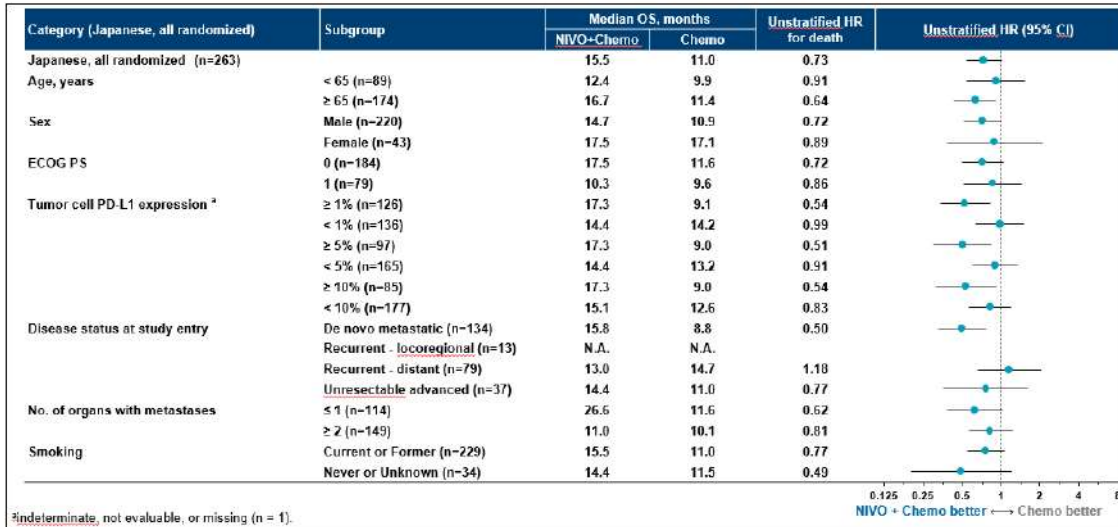
Wykres 34. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  (Japończycy vs populacja ogółem); NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26]



Dodatkowo w materiałach konferencyjnych *Ogata 2022* uwzględniono dane dla japońskiej subpopulacji pacjentów w zależności od cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

*Porównanie NIVO+CHT vs CHT*

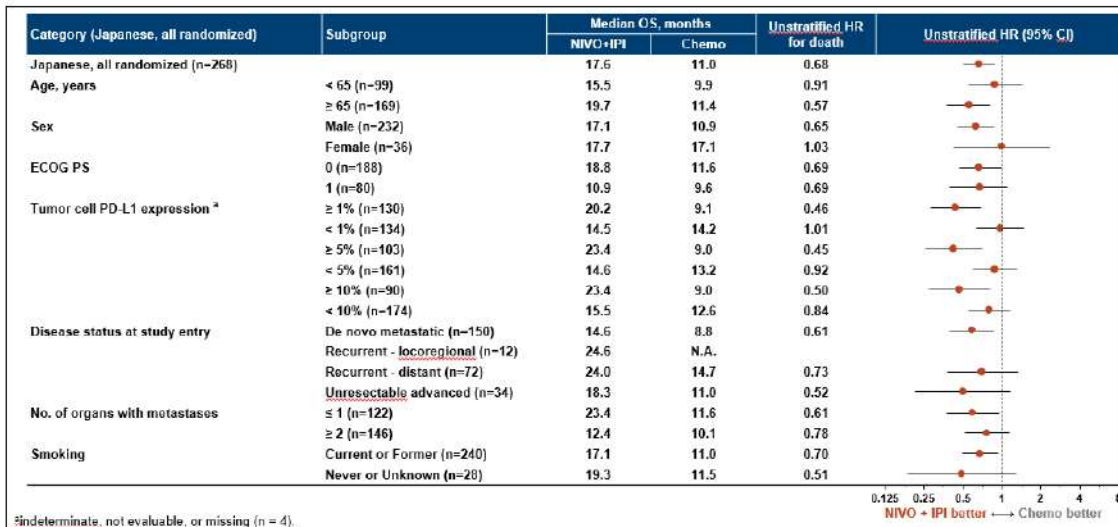
**Wykres 35. Przeżycie całkowite w japońskiej subpopulacji pacjentów, w zależności od cech demograficznych oraz klinicznych: NIVO+CHT vs CHT (CheckMate 648) [26]**



W oparciu o dane przedstawione na powyższym wykresie należy wnioskować iż terapia NIVO+CHT jest skuteczniejszą względem CHT opcją terapeutyczną w japońskiej populacji pacjentów, natomiast najbardziej korzystne wyniki obserwowano wśród pacjentów ≥ 65 roku życia, z ekspresją PD-L1 ≥ 1%, ≥5% i 10% oraz u pacjentów bez przerzutów *de novo*. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z niwolumabem.

*Porównanie NIVO+IPI vs CHT*

**Wykres 36. Przeżycie całkowite w japońskiej subpopulacji pacjentów, w zależności od cech demograficznych oraz klinicznych: NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [26]**



Biorąc powyższe pod uwagę leczenie NIVO+IPI jest skuteczniejszą względem CHT opcją terapeutyczną w japońskiej populacji pacjentów. Najbardziej korzystne wyniki obserwowano w populacji mężczyzn, wśród

pacjentów  $\geq 65$  roku życia, z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  i  $10\%$ , bez przerzutów *de novo*, u pacjentów z  $\leq 1$  przerzutem oraz obecnych oraz byłych palaczy. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść schematu z niwolumabem.

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

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Przeżycie bez progresji choroby w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26]

Populacja	Porównanie	Interwencja	N	Mediana, mies. (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Japończycy z PD L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	62	7,0 (5,7; 9,6)	0,56 (0,36; 0,89)	0,0023
		CHT	65	4,2 (2,8; 5,8)		
Populacja ogółem z PDL $\geq 1\%$		NIVO+CHT	158	6,9 (5,7; 8,3)	0,65 (0,46; 0,92)	p<0,0001
		CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)		
Japończycy z PD L1 $\geq 1\%$	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	66	5,4 (2,4; 5,9)	0,84 (0,54; 1,32)	-
		CHT	65	4,2 (2,8; 5,8)		
Populacja ogółem z PDL $\geq 1\%$		NIVO+IPI	158	4,0 (2,4; 4,9)	1,02 (0,73; 1,43)	0,8958
		CHT	157	4,4 (2,9; 5,8)		

Analizowane subpopulacje pacjentów dla porównania NIVO+CHT vs CHT są zbliżone pod względem redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obliczone dla obu subpopulacji pacjentów hazardy względne są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NIVO.

Analogicznie, oceniane subpopulacje pacjentów dla porównania NIVO+IPI vs CHT są zbliżone oraz nie wykazują znamienności statystycznej.

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

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 82. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26]

Populacja	Porównanie	Interwencja	N	n* (%)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies. (95% CI)/n	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Japończycy z PD L1 $\geq 1\%$	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	62	40 (65)	8,4 (6,8;12,5)/40	8,93 (3,89; 20,50); p<0,001	3 (2; 4)
		CHT	65	11 (17)	5,7 (2,8; N.A.)/11		
Populacja ogółem z PDL $\geq 1\%$		NIVO+CHT	158	84 (53)	8,4 (6,9; 12,4)/84	4,61 (2,79; 7,62); p<0,001	3 (3; 5)
		CHT	157	31 (20)	5,7 (4,4; 8,7)/31		
Japończycy z PD L1 $\geq 1\%$		NIVO+IPI	66	29 (44)	12,7 (5,9; N.A.)/29	3,85 (1,71; 8,65);	4 (3; 9)



Populacja	Porównanie	Interwencja	N	n* (%)	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mies. (95% CI)/n	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	CHT	65	11 (17)	5,7 (2,8; N.A.)/11	p=0,001	7 (5;20)
		NIVO+IPI	158	55 (35)	11,8 (7,1; 27,4)/56		
		CHT	157	31 (20)	5,7 (4,4; 8, 7)/31	p=0,003	

NA – nie osiągnięto; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych subpopulacjach pacjentów (Japończycy vs populacja ogółem) zastosowanie schematu z niwolumabem (NIVO+CHT oraz NIVO+IPI) stanowi istotnie statystycznie skuteczniejszą względem CHT opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym ESCC, biorąc pod uwagę długość trwania odpowiedzi na leczenie oraz iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

### 11.9.2. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w analizowanych subpopulacjach pacjentów badania *CheckMate648* przedstawiono z uwzględnieniem kluczowych punktów końcowych takich jak:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 83. Bezpieczeństwo w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26]

Populacja	Porównanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia</b>						
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	121	44 (36)	1,84 (1,07; 3,16); p=0,028	8 (5; 70)
		CHT	135	32 (24)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	310	106 (34)	2,16 (1,49; 3,12); p<0,001	7 (5;13)
		CHT	304	59 (19)		
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	130	32 (25)	1,05 (0,60; 1,84); p=0,862	-
		CHT	135	32 (24)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	322	57 (18)	0,89 (0,60; 1,34); p=0,583	-
		CHT304	304	59 (19)		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu</b>						
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	121	2 (2)	5,32 (0,27; 105,05); p=0,272	-
		CHT	135	0 (0)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	310	5 (2)	0,81 (0,25; 2,70); p=0,737	-
		CHT	304	6 (2)		

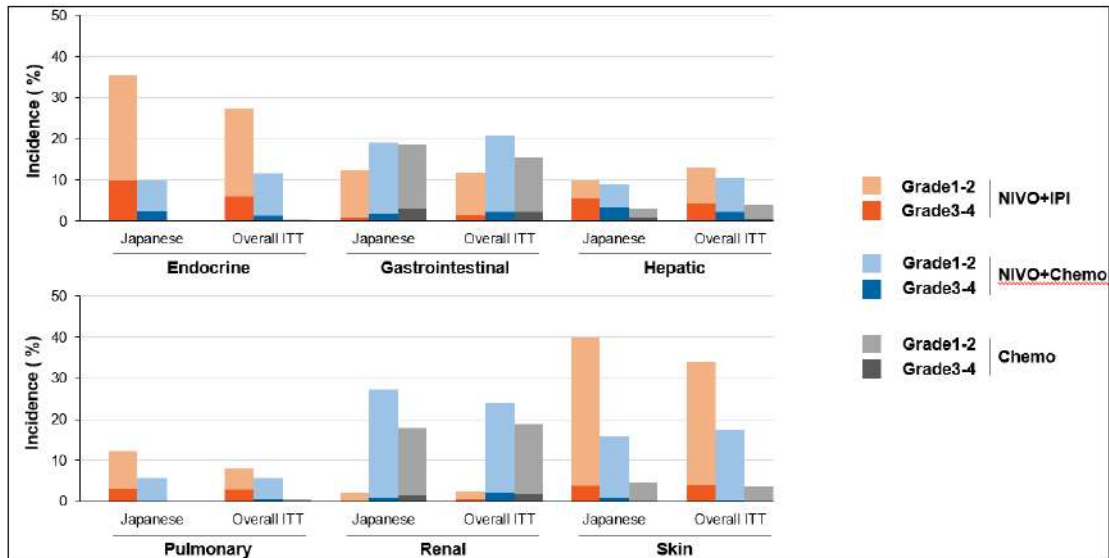
Populacja	Porównanie	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI), p*	NNT/NNH (95% CI)*
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	130	1 (1)	3,06 (0,13; 74,37); p=0,492	-
		CHT	135	0 (0)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	322	8 (2)	1,27 (0,43; 3,69); p=0,666	-
		CHT	304	6 (2)		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b>						
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	121	120 (99)	8,57 (1,07; 68,68); P=0,043	18 (9; 101)
		CHT	135	126 (93)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	310	297 (96)	2,41 (1,23; 4,73); p=0,011	19 (11; 75)
		CHT	304	275 (90)		
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	130	110 (85)	0,39 (0,17; 0,90); p=0,027	12 (7; 89)
		CHT	135	126 (93)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	322	256 (80)	0,41 (0,26; 0,65); p<0,001	10 (7; 19)
		CHT	304	275 (90)		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem</b>						
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	121	25 (21)	1,94 (0,98; 3,83); p=0,058	-
		CHT	135	16 (12)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+CHT vs CHT	NIVO+CHT	310	74 (24)	1,63 (1,09; 2,44); p=0,017	13 (8; 71)
		CHT	304	49 (16)		
Japończycy z PD L1 ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	130	55 (42)	5,45 (2,91; 10,21); p<0,001	4 (3; 5)
		CHT	135	16 (12)		
Populacja ogółem z PDL ≥1%	NIVO+IPI vs CHT	NIVO+IPI	322	103 (32)	2,45 (1,67; 3,60); p<0,001	7 (5;11)
		CHT	304	49 (16)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analiza bezpieczeństwa dla kluczowych punktów końcowych potwierdziła, iż bez względu na porównywane opcje terapeutyczne (NIVO+CHT i NIVO+IPI vs CHT) profil bezpieczeństwa schematu leczenia zawierającego niwolumab bez względu na rasę pacjentów jest zbliżony.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii przedstawiono poniżej.

Wykres 37. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: NIVO+IPI vs CHT (CheckMate 648) [26]



Mając powyższe na uwadze, do najczęściej występujących immunologicznych zdarzeń niepożądanych dla porównania NIVO+CHT vs CHT należały nerkowe TRAEs (populacja japońska: 27% vs 18%; populacja ogółem: 24% vs 19%) oraz żołądkowo- jelitowe TRAEs (populacja japońska: 19% vs 19%; populacja ogółem: 21% vs 15%).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o potencjalnie immunologicznej etiologii dla porównania NIVO+IPI vs CHT należały nerkowe TRAEs (populacja japońska: 2% vs 18%; populacja ogółem: 2% vs 19%) oraz żołądkowo- jelitowe TRAEs (populacja japońska: 12% vs 19%; populacja ogółem: 12% vs 15%).

Podsumowując, zastosowanie NIVO+CHT, jak również NIVO+IPI w japońskiej subpopulacji pacjentów stanowi skuteczną opcję terapeutyczną względem chemioterapii, analogicznie jak w przypadku populacji ogółem (tj. bez uwzględnienia rasy pacjentów). Przeprowadzona analiza dla subpopulacji japońskiej wskazuje, iż schemat leczenia NIVO+CHT oraz NIVO+IPI może stanowić nową, standardowo stosowaną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ESCC, bez względu na rasę pacjentów.

## 12. PIŚMIENNICTWO

### 12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
7. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
8. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
9. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Opdivo® ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf) data dostępu: 08.07.2022 r).
10. Opis proponowanego programu lekowego B.58: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”/
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (data dostępu: 08.07.2022 r.).
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
13. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.22055>
14. Raporty ze spotkania Ekspertów. Zastosowanie niwolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu raka przełyku. Czerwiec 2022 r.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>;
16. Opis zaktualizowanego oraz wnioskowanego programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2022.
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>

## 12.2. Analiza główna - badania włączone

### Badanie *CheckMate 577*

#### Publikacja pełnotekstowa (*CheckMate 577*)

18. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.

#### Materiały konferencyjne -prezentacja (*CheckMate 577*)

19. Eric Van Cutsem, Prianka Singh, James M. Cleary, Ronan Joseph Kelly, Markus H. Moehler, Jaroslaw Kuzdzal, Guillermo Mendez, Satoru Motoyama, Elena Elimova, Cecile Grootsholten, Xiaowu Sun, Fiona Taylor, Rachael Lawrance, Brad Padilla, Alejandro Moreno-Koehler, Jenny Zhang, Steven I. Blum, and Jaffer A. Ajani. Checkmate 577: Health-related quality of life (HRQoL) in a randomized, double-blind phase III study of nivolumab (NIVO) versus placebo (PBO) as adjuvant treatment in patients (pts) with resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:3\_suppl, 167-167.
20. Moehler, M., et al. (1045). "1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577." *Annals of oncology* 32: S1045-S1046.
21. Kelly, T., et al. (2021). "Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577." *Oncology Research and Treatment* Vol.44(SUPPL 2): 80-81p.

#### Inne źródła danych (*CheckMate 577*)

22. Rekord w bazie ClinicalTrials:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743494?term=checkmate+577&draw=2&rank=1>
23. Model ekonomiczny. Terapia adjuwantowa nivolumabem. Materiały otrzymane od Zleceniodawcy (dane poufne).

### BADANIE CHECKMATE 648

#### Publikacja pełnotekstowa (*CheckMate 648*)

24. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):449-462.

#### Materiały konferencyjne -prezentacja (*CheckMate 648*)

25. Bridgewater J, Chau I, Gricar J, Blum SL, Taylor F, Lawrance R., Padilla B., Yip C., Wyrwicz L. Health-related quality of life in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab plus chemotherapy or nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy: Results from CheckMate 648. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI); January 20-22, 2022; San Francisco, CA [materiały konferencyjne].
26. Ogata T at all. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy for advanced ESCC: A Japanese subanalysis of CheckMate 648. JSMO Annual Meeting, 18 February 2022 [materiały konferencyjne].

#### Rekord w bazie ClinicalTrials (*CheckMate 648*)

27. Rekord w bazie ClinicalTrials:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03143153?term=nct03143153&draw=2&rank=1>

## 12.3. Przeglądy systematyczne

28. Liu P., et al. Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* (2021) [11].
29. Whooley, J., et al. 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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* (2021) 23.

30. Li, Z. C., Sun, Y. T., Lai, M. Y., Zhou, Y. X. and Qiu, M. Z. 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. 109(108790).
31. Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open.* 2022 Feb;7(1):100380. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100380. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35093742; PMCID: PMC8804258.

#### 12.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

32. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>. (data dostępu: 27.05.2022 r.)
33. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] (data dostępu: 27.05.2022 r.)
34. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] (data dostępu: 27.05.2022 r.)
35. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>](data dostępu: 27.05.2022 r.)
36. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> (data dostępu: 27.05.2022 r.)
37. EMA: Summary of risk management plan for Opdivo (niwolumab) 2022: [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/opdivo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (data dostępu: 27.05.2022 r.)
38. <http://www.vigiaccess.org/>

#### 12.5. Badania wyłączone z analizy – terapia adjuwantowa

##### Nieadekwatna populacja

39. Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, Cho H, Kang WK, Komatsu Y, Tsuda M, Yamaguchi K, Hara H, Fumita S, Azuma M, Chen LT, Kang YK. 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). *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):250-258. doi: 10.1093/annonc/mdy540. PMID: 30566590; PMCID: PMC6386029.
40. Boku, N., et al. (2020). "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* 31: 2020-2010.
41. Bridgewater J., Chau I., Grisar J., Blum SI., Taylor F., Lawrance R., Padilla B., Yip C., Wyrwicz L. Health-related quality of life in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with nivolumab plus chemotherapy or nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy: Results from CheckMate 648. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI); January 20-22, 2022; San Francisco, CA
42. Chau, I., et al. "Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (Chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): first results of the CheckMate 648 study." *Journal of clinical oncology* Vol.39(18 SUPPL): 2021-2006-2004 to 2021-2006-2008. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.
43. Doki, Y., et al. (2022). "Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma." *New England journal of medicine* Vol.386(5): 449-462p.
44. Greil, R., et al. (2021). "Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or NIVO plus ipilimumab (IPI) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First report of the CheckMate 648 study." *Oncology Research and Treatment* Vol.44(SUPPL 2): 81-82p.
45. Kang, Y. K., et al. (2017). "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* 228(28): 2017-2009.

46. Kang, Y. K., et al. (2021). "Exploration of predictors of benefit from nivolumab monotherapy for patients with pretreated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: post hoc subanalysis from the ATTRACTION-2 study." *Gastric Cancer*.

**Nieadekwatny typ badania (abstrakt konferencyjny)**

47. Kelly, R. J., et al. (2020). "Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study." *Annals of oncology* 31(Supplement 4): S1193-S1194. (abstrakt konferencyjny)

**Punkty końcowe/cel badania**

48. Lawrance, R., et al. (2021). "PCN83 Healthcare Resource Utilization (HCRU) of Patients with Resected Esophageal Cancer or Gastroesophageal Junction Cancer (EC/GEJC) Receiving Adjuvant Nivolumab Treatment Versus Placebo." *Value in health* 24: S34-S35.

**Nieadekwatna interwencja**

49. Kelly, R. J., et al. (2022). "Multicenter phase II study of neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus relatlimab (antiLAG3 antibody) plus chemoradiotherapy in stage II/III esophageal/gastroesophageal junction (E/GEJ) carcinoma." *Journal of Clinical Oncology*. Conference 40(4 SUPPL).

**Typ badania (opracowanie wtórne, opisy przypadku/serii przypadków, rejestry)**

50. da Silva, L. L., et al. (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) (no pagination).
51. Da Silva, L. L., et al. (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." *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 39(15 SUPPL).
52. Smyth, E. C., et al. (2021). "Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy." *Annals of oncology* 32(5): 590-599.
53. Whooley, J., et al. (2021). "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 : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 23.
54. Liu, P., et al. (2021). "Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis." *Frontiers in Oncology* 11 (no pagination).
55. Li, Z. C., et al. (2022). "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." *International Immunopharmacology* 109 (no pagination).
56. Inadomi, K., et al. (2016). "Bi-cytopenia possibly induced by anti-PD-1 antibody for primary malignant melanoma of the esophagus: A case report." *Medicine (Baltimore)* 95(29): e4283.
57. Ito, S., et al. (2021). "Primary malignant melanoma of the esophagus successfully treated with nivolumab: a case report." *Journal of Medical Case Reports* 15(1) (no pagination).
58. Klein, O., et al. (2021). "Salvage Treatment Using Anti-PD-1/CTLA-4 Immunotherapy After Failure of Neoadjuvant Chemotherapy in Microsatellite Instable Gastroesophageal Carcinoma." *Oncologist* 26(6): 461-464.
59. Kobayashi, T., et al. (2021). "P1-5 Retrospective analysis of the efficacy and safety of nivolumab in patients with treatment-refractory esophageal cancer." *Annals of oncology* 32(Supplement 4): S328.
60. Pape, M., et al. (2022). "A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 14(no pagination).
61. Pape, M., et al. (2021). "Disease-free and overall survival in nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junctional cancer after treatment with curative intent: A nationwide population-based study." *Journal of Clinical Oncology*. Conference 39(3 SUPPL).

## 12.6. Badania wyłączone z analizy – pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC

### Nieadekwatna populacja

62. Booka, E., Kikuchi, H., Haneda, R., Soneda, W., Kawata, S., Murakami, T., Matsumoto, T., Hiramatsu, Y. and Takeuchi, H. Impact of Immune-related Adverse Events on Nivolumab Efficacy in Patients With Upper Gastrointestinal Cancer. *In Vivo*. 2021. 35(4):2321-2326.
63. Cho, H. J., Kim, W. R., Kim, J. H., Kim, D. H., Kim, D. J. and Kang, H. Colonic Perforation After Treatment With Nivolumab in Esophageal Cancer: A Case Report. *Ann Coloproctol*. 2021. 37(Suppl 1):S39-s43.
64. Gahoonia, N. K., Carrington, A. E., Chambers, C. J. and Sivamani, R. K. Papulopustular rosacea during nivolumab therapy of metastatic squamous cell esophageal carcinoma. *Dermatol Online J*. 2021. 27(9)
65. Gu, Y. M., Shang, Q. X., Zhuo, Y., Zhou, J. F., Liu, B. W., Wang, W. P., Che, G. W. and Chen, L. Q. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitor in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021. 11 (<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=636788795>)
66. Kato, K., Doki, Y., Ura, T., Hamamoto, Y., Kojima, T., Tsushima, T., Hironaka, S., Hara, H., Kudo, T., Iwasa, S., Muro, K., Yasui, H., Minashi, K., Yamaguchi, K., Ohtsu, A. and Kitagawa, Y. Long-term efficacy and predictive correlates of response to nivolumab in Japanese patients with esophageal cancer. *Cancer Sci*. 2020. 111(5):1676-1684.
67. Liu, P., Wang, G. F., Peng, H., Zhang, L., Li, X. Y., Zeng, Q. M., Li, Q. and Zhou, J. H. Effectiveness and Safety of Targeted Agents Combined With Chemoradiotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021. 11(621917).
68. Romero, D. Nivolumab effective in oesophageal carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019. 16(12):723.
69. Tahir, N., Mahboob, A., Piao, X., Ying, G., Shrestha, J., Sherchan, R. and Zahra, F. Nivolumab, a Double-Edged Sword: A Case Report of Nivolumab-Induced Myasthenia Gravis. *J Med Cases*. 2021. 12(10):424-428.
70. Trail, A. Can You Diagnose the Cause of This Patient's Diarrhea? *J Adv Pract Oncol*. 2020. 11(8):882-885.
71. Chan, W. L., Choi, H. C. W., Ho, P. P. Y., Lau, J. K. S., Tse, R. P. Y., Au, J., Lam, V., Liu, R., Ho, I., Wong, C., Cheung, B., Lam, E., Chow, D., Lam, K. O., Yuen, K. K. and Kwong, D. L. W. Immune-related endocrine dysfunctions in combined modalities of treatment: Real-world data. *Cancers*. 2021. 13(15)
72. Chen, J. P., Lu, W. C., Wu, H., Kao, T. M., Chiang, K. M., Chen, H. W. and Kuo, S. H. Multiple combinational strategies of immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: One institutional experience in Taiwan since 2016. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2022. 40(4 SUPPL)
73. Jain, P., Gutierrez Bugarin, J., Guha, A., Jain, C., Patil, N., Shen, T., Stanevich, I., Nikore, V., Margolin, K., Ernstoff, M., Velcheti, V., Barnholtz-Sloan, J. and Dowlati, A. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open*. 2021. 6(5)
74. Kuo, H. Y., Guo, J. C. and Hsu, C. H. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma: A long-awaited breakthrough finally arrives. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020. 119(2):565-568.
75. Liu, H., Xu, D., Wang, W., Sun, F., Zhang, S., Yang, X. and Tian, Y. Systematic Assessment of Risk of Fever in Solid Tumor Patients Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020. 10 (<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed22&AN=633376506>)
76. Lu, Y., Guan, L., Xu, M. and Wang, F. 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)
77. Ma, X., Zhang, Y., Wang, S., Wei, H. and Yu, J. Immune checkpoint inhibitor (ICI) combination therapy compared to monotherapy in advanced solid cancer: A systematic review. *Journal of Cancer*. 2021. 12(5):1318-1333.
78. Matsuda, S., Yamamoto, S., Kato, K., Daiko, H., Kojima, T., Hara, H., Abe, T., Tsubosa, Y., Kawakubo, H., Nagashima, K., Aoki, K., Yachida, S. and Kitagawa, Y. FRONTIER: A feasibility trial of nivolumab with neoadjuvant CF or DCF, FLOT therapy for locally advanced esophageal carcinoma (JCOG1804E)-Short-term results for cohorts C and D. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2022. 40(4 SUPPL).
79. McDowall, L. M., Fernando, S. L., Ange, N., Yun, J. and Chia, K. K. M. Immune checkpoint inhibitor-mediated myocarditis and ventricular tachycardia storm. *HeartRhythm Case Reports*. 2019. 5(10):497-500.
80. Saliba, A. N., Xie, Z., Higgins, A. S., Andrade-Gonzalez, X. A., Fuentes-Bayne, H. E., Hampel, P. J., Kankeu Fonkoua, L. A., Childs, D. S., Rakshit, S., Bezerra, E. D., Kommalapati, A., Lou, Y., Rivera, C. E., Price, K. A., Chintakuntlawar, A., Yan, Y.,



Schwecke, A. J., Block, M. S., Thanarajasingam, U., Thanarajasingam, G., Wolanskyj-Spinner, A. P., Marshall, A. L., Kottschade, L. A., Go, R. S. and Al-Kali, A. Immune-related hematologic adverse events in the context of immune checkpoint inhibitor therapy. *American Journal of Hematology*. 2021. 96(10)(E362-E367).

81. Shalata, W., Abu-salman, A., Steckbeck, R., Jacob, B. M., Massalha, I. and Yakobson, A. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Cancers*. 2021. 13(20)
82. Shen, P., Han, L., Ba, X., Qin, K. and Tu, S. Hyperprogressive Disease in Cancers Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. 12
83. Tay, S. H., Toh, M. M. X., Thian, Y. L., Vellayappan, B. A., Fairhurst, A. M., Chan, Y. H., Aminkeng, F., Bharwani, L. D., Huang, Y., Mak, A. and Wong, A. S. C. Cytokine Release Syndrome in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series of 25 Patients and Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*. 2022. 13
84. Tian, Y., Huang, A., Yang, Y., Dang, Q., Wen, Q., Wang, L. and Sun, Y. Assessment of the Clinical Trials Safety Profile of PD-1/PD-L1 Inhibitors Among Patients With Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021. (<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexa&AN=635197664>)
85. Yoon, J. H., Ram Hong, A., Kim, H. K. and Kang, H. C. Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Endocrinology and Metabolism*. 2021. 36(2)(413-423).

#### Nieadekwatna interwencja

86. Qian, J., Lin, W., Wang, H., Du, X., Wu, M., Huang, Y., Xu, N. and Teng, L. Anti-PD1 antibodies plus chemotherapy for first-line treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *European journal of immunology*. 1749. 49(<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02147177>)

#### Opracowania wtórne

87. Harada, K., Kaya, D. M., Baba, H. and Ajani, J. A. Immune checkpoint blockade therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*. 2018. 10(2)(699-702).
88. Ilhan-Mutlu, A. ASCO 2021-Gastroesophageal tumor highlights. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2021. 14(4)(338-341).
89. Leone, A. G., Petrelli, F., Ghidini, A., Raimondi, A., Smyth, E. C. and Pietrantonio, F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open*. 2022. 7(1) (no pagination)(<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=2016627472>)
90. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. 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 Aug;109:108790. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108790. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35504202 (przegląd systematyczny).
91. Maniar, A., Haslam, A. and Prasad, V. Evaluating management of progressive disease for control arm patients in trials of first line PD-1 or PD-L1 inhibitor-based treatment for metastatic solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2022. 164(95-104).

#### Abstrakt konferencyjny

92. Ilhan Multu. 2021 ASCO Annual Meeting II. *Journal of clinical oncology*. Vol.39(18 SUPPL):2021-06-04 to 2021-06-08. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.
93. Ajani, J. A., Kato, K., Doki, Y., Chau, I., Xynos, I., Balogh, A. and Kitagawa, Y. CheckMate 648: a randomized phase 3 study of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab combined with fluorouracil plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic previously untreated esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. Vol.36(4):2018-01-18 to 2018-01-20. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco.
94. Chau, I., Doki, Y., Ajani, J. A., Xu, J., Wyrwicz, L., Motoyama, S., Ogata, T., Kawakami, H., Hsu, C. H., Adenis, A., El Hajbi, F., Di Bartolomeo, M., Ignez, M., Braghiroli, F. M., Holtved, E., Xynos, I., Liu, X., Lei, M., Kondo, K., Kato, K. and Kitagawa, Y. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (Chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): first results of the CheckMate 648 study. *Journal of clinical oncology*. Vol.39(18 SUPPL):2021-06-04 to 2021-06-08. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.

95. Greil, R., Chau, I., Doki, Y., Ajani, J. A., Xu, J., Wyrwicz, L., Motoyama, S., Ogata, T., Kawakami, H., Hsu, C. H., Adenis, A., El Hajbi, F., Di Bartolomeo, M., Iñez Braghiroli, M., Holtved, E., Xynos, I., Liu, X., Lei, M., Kondo, K., Kato, K. and Kitagawa, Y. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or NIVO plus ipilimumab (IPI) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First report of the CheckMate 648 study. *Oncology Research and Treatment*. 2021. Vol.44(SUPPL 2):81-82p.
96. Hindson, J. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab for advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022. 19(4):216.
97. Killock, D. Frontline nivolumab combinations improve OS in ESCC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022. 19(4):219.

**Typ badania (case)**

98. Feng, Y., Li, C., Ji, Y., Liu, Y., Gan, L., Yu, Y. and Liu, T. Nivolumab Combined With Ipilimumab Treatment Induced Hypophysitis and Immune-Mediated Liver Injury in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Front Oncol*. 2022. 12(801924).

## 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS) .....	24
Tabela 2. Badanie odnalezione w ramach rejestru badań klinicznych (data wyszukiwania: 28.06.2022 r.).....	28
Tabela 3. Przeżycie bez objawów choroby (DFS): NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18, 20, 23] .....	39
Tabela 4. Przeżycie bez przerzutów odległych: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18, 20] .....	42
Tabela 5. Nawrót choroby: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	43
Tabela 6. Ekspozycja na badane leczenie: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	44
Tabela 7. Zastosowania kolejnej terapii: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	45
Tabela 8. Leki zastosowane w ramach kolejnej linii terapii systemowej: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	46
Tabela 9. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS); NIVO vs PL [19] .....	47
Tabela 10. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L (UI); NIVO vs PL [19] .....	48
Tabela 11. Jakość życia wg FACT-E; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	50
Tabela 12. Przerwanie leczenia: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	53
Tabela 13. Ciężkie zdarzenia niepożądane: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18, 20] .....	54
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18, 20].....	55
Tabela 15. Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie NIVO lub PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18].....	57
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18].....	59
Tabela 17. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [21, 18].....	60
Tabela 18. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [24] .....	64
Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [24] .....	65
Tabela 20. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	66
Tabela 21. Trwająca odpowiedź na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	67
Tabela 22. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	67
Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	68
Tabela 24. Ekspozycja na badane leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	69
Tabela 25. Zastosowanie kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	69
Tabela 26. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	73
Tabela 27. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	73
Tabela 28. Ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	74
Tabela 29. Różnica średnich zmian wg FACT- G7 (skrócona 7-punktowa podskala FACT) po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	76

Tabela 30. Ocena samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, funkcjonalnego oraz społecznego wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	76
Tabela 31. Ocena niepokoju pacjentów związana z stosowaną terapią, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	77
Tabela 32. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	78
Tabela 33. Rezygnacja z badania z powody zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	80
Tabela 34. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	80
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	81
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane/ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	82
Tabela 37. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [24].....	90
Tabela 38. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [24] .....	91
Tabela 39. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	91
Tabela 40. Trwająca odpowiedź na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	92
Tabela 41. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	93
Tabela 42. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	93
Tabela 43. Ekspozycja na badane leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	94
Tabela 44. Zastosowanie kolejnej terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	95
Tabela 45. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	97
Tabela 46. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	98
Tabela 47. Ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	99
Tabela 48. Różnica średnich zmian wg FACT- G7 (skrócona 7-punktowa podskala FACT) po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	100
Tabela 49. Ocena samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, funkcjonalnego oraz społecznego wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	100
Tabela 50. Ocena niepokoju pacjentów związana z stosowaną terapią, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	101
Tabela 51. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	102
Tabela 52. Rezygnacja z badania z powody zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	104
Tabela 53. Przerwanie leczenia, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20].....	104

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	105
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania terapii, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	106
Tabela 56. Zdarzenia niepożądane/ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym ESCC ogółem (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	106
Tabela 57. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii [9] .....	114
Tabela 58. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią [9] .....	117
Tabela 59. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem [9] .....	119
Tabela 60. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Opdivo® [37] .....	126
Tabela 61. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Opdivo® [37] .....	126
Tabela 62. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Opdivo® [38] .....	130
Tabela 63. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ( <i>Whooley 2021</i> ) .....	140
Tabela 64. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ( <i>Liu 2021</i> ) .....	141
Tabela 65. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ( <i>Leone 2022</i> ) .....	142
Tabela 66. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ( <i>Li 2022</i> ) .....	143
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab) .....	146
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase via Ovid</i> (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab) .....	146
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane via Ovid</i> (badania pierwotne i wtórne) – adjuwantowa terapia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-jelitowego (niwolumab) .....	147
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC .....	148
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase via Ovid</i> (badania pierwotne i wtórne) – pierwsza linia leczenia ESCC .....	149
Tabela 72. Charakterystyka badania <i>CheckMate 577</i> .....	156
Tabela 73. Charakterystyka badania <i>CheckMate 648</i> .....	162
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CheckMate 577</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	170
Tabela 75. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CheckMate 577</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	170
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CheckMate 648</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	171
Tabela 77. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CheckMate 648</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	172
Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [6] .....	173
Tabela 79 Skala AMSTAR 2 ( <i>Whooley 20221, Liu 2021, Leone 2022, Li 2022</i> ) .....	176
Tabela 80. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	181
Tabela 81. Przeżycie bez progresji choroby w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	184
Tabela 82. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	184

Tabela 83. Bezpieczeństwo w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na rasę dla porównania NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT (*CheckMate 648*) [26] ..... 185

## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w populacji ogółem: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	40
Wykres 2. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w populacji ogółem: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [23] .....	41
Wykres 3. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w zależności od histopatologicznego typu nowotworu (AC i SCC): NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	42
Wykres 4. Przeżycie bez przerzutów odległych: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	43
Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których oceniono jakość życia pacjentów wg EQ-5D-3L podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [19] .....	47
Wykres 6. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (VAS) podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	48
Wykres 7. Średnia zmiana liczby punktów wg EQ-5D-3L (użyteczność stanu zdrowia: UI) podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	49
Wykres 8. Odsetki pacjentów, u których oceniono jakość życia pacjentów wg FACT-E podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [19] .....	50
Wykres 9. Średnia zmiana liczby punktów wg FACT-E podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [19] .....	51
Wykres 10. Czas do pierwszego pogorszenia wg EQ-5L-3L i FACT-E i podczas 53 tygodni obserwacji; NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [19] .....	52
Wykres 11. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	65
Wykres 12. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	66
Wykres 13. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	68
Wykres 14. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	73
Wykres 15. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	74
Wykres 16. Różnica średnich zmian wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	75
Wykres 17. Różnica średnich zmian wg FACT-E ESC, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	76
Wykres 18. Ocena nasilenia niepokoju w związku z leczeniem, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	78
Wykres 19. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	79
Wykres 20. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	90
Wykres 21. Przeżycie bez progresji choroby, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	91
Wykres 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	93
Wykres 23. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [VAS], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	97
Wykres 24. Ocena jakości życia wg EQ-5D-3L [UI], u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	98
Wykres 25. Różnica średnich zmian wg FACT-E, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25] .....	99

Wykres 26. Różnica średnich zmian wg FACT-E ESC, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	100
Wykres 27. Ocena nasilenia niepokoju w związku z leczeniem, wg FACT-E GP5, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	102
Wykres 28. Czas do pogorszenia jakości życia wg FACT-E ECS, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20, 25].....	103
Wykres 29. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niwolumab (oceniwana interwencja: NIVO).....	154
Wykres 30. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niwolumab (oceniwana interwencja: NIVO).....	155
Wykres 31. Przeżycie bez objawów choroby (DFS) w subpopulacji pacjentów: NIVO vs PL ( <i>CheckMate 577</i> ) [18] .....	178
Wykres 32. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	179
Wykres 33. Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (1 linia leczenia); NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [20] .....	180
Wykres 34. Przeżycie całkowite, u pacjentów z zaawansowanym ESCC oraz ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Japończycy vs populacja ogółem); NIVO+CHT lub NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26].....	182
Wykres 35. Przeżycie całkowite w japońskiej subpopulacji pacjentów, w zależności od cech demograficznych oraz klinicznych: NIVO+CHT vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	183
Wykres 36. Przeżycie całkowite w japońskiej subpopulacji pacjentów, w zależności od cech demograficznych oraz klinicznych: NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	183
Wykres 37. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnie immunologicznej etiologii: NIVO+IPI vs CHT ( <i>CheckMate 648</i> ) [26] .....	187