

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	17
1 Cel analizy klinicznej	18
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	20
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	28
3 Metody	31
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	31
3.1.1 Kryteria włączenia.....	31
3.1.2 Kryteria wykluczenia	33
3.2 Źródła danych.....	33
3.3 Strategie wyszukiwania badań	34
3.4 Selekcja informacji	36
3.5 Ocena wiarygodności badań	36
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	37
3.7 Analiza statystyczna	37
4 Wyniki przeglądu systematycznego	39
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	43
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	45
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	54
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	57
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	64
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	67
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	72
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	77
5 Ocena skuteczności	79
5.1 Porównanie bezpośrednie	80
5.1.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe	80
5.1.1.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	80
5.1.1.1.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	80
5.1.1.1.2 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	82
5.1.1.1.3 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	84
5.1.1.2 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	114
5.1.1.2.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	114

5.1.1.2.2	Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	116
5.1.1.2.3	Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	117
5.1.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	121
5.1.2.1	Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR).....	121
5.1.2.1.1	Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	122
5.1.2.1.2	Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	123
5.1.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	124
5.1.2.2.1	Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	124
5.1.2.2.2	Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	127
5.1.2.3	Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).....	130
5.1.2.3.1	Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	130
5.1.2.3.2	Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	131
5.1.2.3.3	Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	132
5.1.3	Eksploracyjne punkty końcowe	138
5.1.3.1	Odpowiedź na leczenie.....	138
5.1.3.2	Punkty końcowe związane z operacją.....	141
5.1.3.3	Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)	153
5.1.3.4	Jakość życia	158
5.1.4	Dodatkowe punkty końcowe.....	160
5.1.4.1	Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej	160
5.1.4.2	Nawrót po operacji	161
5.1.4.3	Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR)	162
5.1.4.3.1	Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	163
5.1.4.3.2	Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	164
5.1.4.3.3	Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)	164
5.1.4.4	Czas do jakiegokolwiek progresji.....	165
5.1.4.5	Wskaźniki stanu zapalnego	167
	168
	168
	168
	170
	172
	172
	173
	175
	175
6	Ocena bezpieczeństwa.....	177
6.1	Porównanie bezpośrednie	178
6.1.1	Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia	179

6.1.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	179
6.1.1.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	186
6.1.1.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją	189
6.1.1.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	191
6.1.2	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia	195
6.1.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia	195
6.1.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	200
6.1.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia	203
6.1.2.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	205
7	Analiza efektywności praktycznej	208
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	209
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 209	
8.2	Europejska Agencja Leków	209
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	210
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	211
9	Ograniczenia	212
10	Dyskusja	215
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	220
12	Wnioski	226
13	Aneks	229
	[Redacted]	229
	[Redacted]	229
	[Redacted]	229
	[Redacted]	230
	[Redacted]	234
	[Redacted]	238
	[Redacted]	239
	[Redacted]	240
	[Redacted]	241
	[Redacted]	241
	[Redacted]	241
	[Redacted]	242
	[Redacted]	243
	[Redacted]	244
	[Redacted]	244
	[Redacted]	248
	[Redacted]	251

Wykaz skrótów i akronimów

adj	terapia adjuwantowa
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BICR	zaślepiiony niezależny przegląd centralny (ang. <i>blinded independent central review</i>);
BIPR	zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. <i>blinded independent pathological review</i>);
BMS	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	cisplatyna
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRT	chemioradioterapia
CT	chemioterapia
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ctDNA	krające DNA nowotworowe (ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBsAg	test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
neo	terapia neoadjuwantowa
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
NNH_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)

NNT_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSC	rak niepłatkonabłonkowy (ang. <i>non squamous cell</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PD	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>).
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>);
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFS	przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RT	radioterapia
S	operacja (ang. <i>surgery</i>)
SC	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TK	tomografia komputerowa
TTDM	czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastases</i>)
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
TTLR	czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WOCBP	kobiety w wieku rozrodczym (ang. <i>women of childbearing potential</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
β-HCG	podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym (neoNIVO-CT) operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Na podstawie opinii ekspertów dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanym wskazaniu uznano, że **właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej (neoNIVO-CT) będzie:**

- **neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT),**
- **neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT),**
- **brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S);**
- **chemioterapia adjuwantowa (adjCT).**

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (Rozporządzenie MZ).

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (data odcięcia: 28 września 2023 r.) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie włączano badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne oraz opracowania wtórne, jak również badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania obserwacyjne.

Wyniki

Do dnia 28 września 2023 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (CheckMate 816) porównujące bezpośrednio neoNIVO-CT oraz neoCT w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium IB (guz ≥ 4 cm), II i IIIa (7 edycja klasyfikacji TNM) niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Kryteria włączenia do badania CheckMate 816 były szersze niż populacja objęta wnioskowanym wskazaniem. W związku z tym, w raporcie dodatkowo wykorzystano wyniki w subpopulacji chorych objętej wnioskowanym wskazaniem, tj. w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, opublikowane w ChPL Opdivo, dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub dostarczone przez Wnioskodawcę oraz wyniki w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawione w publikacji Forde 2022 (wnioskowana populacja stanowiła 94%).

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT, w związku z czym wykorzystano przegląd systematyczny i metaanalizy sieciowe dostarczone przez Wnioskodawcę (odpowiednio [REDACTED] i BMS NMA).

Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne (NICE STA 2022 i CADTH 2023a), będące oceną raportu HTA złożonego przez Wnioskodawcę do odpowiednio NICE i CADTH, zawierające wyniki badania CheckMate 816 oraz porównań pośrednich z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie, będące podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla neoNIVO-CT w Wielkiej Brytanii i Kanadzie we wskazaniu zgodnym z kryteriami kwalifikacji do badania CheckMate 816.

Nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego neoNIVO-CT i neoCT w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (lub szerszej w przypadku braku innych danych) oraz wyniki metaanalizy sieciowej obejmującej neoNIVO-CT i wszystkie analizowane komparatory.

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana EFS w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta [95%CI: 44,42; NR], a w grupie neoCT wyniosła 26,71 mies. [95%CI: 13,40; NR]; • ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,49 [95% CI: 0,29; 0,83], $p<0,05$); • u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (27,2% vs 45,3%; OR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,86], $p=0,02$, RD=-0,18 [95% CI: -0,32; -0,04], $p=0,01$, NNT_{41,4 mies.}=6 [95% CI: 4; 26]).
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	<p><u>Data odcięcia: 28 lipca 2020 r.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=29,8% [95% CI: 19,0; 40,7], $p<0,05$); • w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT (OR=19,85 [95% CI: 4,53; 87,03], $p<0,0001$, RD=0,30 [95% CI: 0,19; 0,40], $p<0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]).
Przeżycie całkowite (OS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana OS w grupie neoNIVO-CT i neoCT nie została osiągnięta; • ryzyko wystąpienia zgonu było istotnie statystycznie niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,43 [95% CI: 0,22; 0,83], $p<0,05$); • u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wystąpił zgon (16% vs 34%; OR=0,38 [95% CI: 0,18; 0,79], $p=0,010$, RD=-0,18 [95% CI: -0,30; -0,05], $p=0,007$, NNT_{41,4 mies.}=6 [95% CI: 4; 21]).

Punkt końcowy	Wyniki
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)	<p>Data odcięcia: 16 września 2020 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> MPR występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=39,3% [95% CI: 27,3; 50,1], $p < 0,05$) w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z MPR w porównaniu do grupy neoCT (OR=13,71 [95% CI: 5,07; 37,06], $p < 0,00001$, RD=0,39 [95% CI: 0,28; 0,51], $p < 0,00001$, NNT=3 [95% CI: 2; 4]).

Tab. 3. Wyniki analizy skuteczności w populacji całkowitej z badania CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)	<p>Mediana okresu obserwacji 29,5 mies. i 41,4 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana TTDM nie została osiągnięta w grupie neoNIVO-CT, natomiast w grupie neoCT wyniosła 26,7 mies; ryzyko wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych było istotnie statystycznie niższe o 47% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT po 29,5 mies. obserwacji (HR=0,53 [95% CI: 0,36; 0,77], $p < 0,05$) oraz o 49% po 41,4 mies. obserwacji (HR=0,51 [95% CI: 0,29; 0,89], $p < 0,05$). istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (odpowiednio: OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], $p = 0,02$, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], $p = 0,02$, NNT₁₂

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>mies.=10 [95% CI: 6; 51]; OR=2,39 [95% CI: 1,52; 3,76], p=0,0002, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], p=0,0002, NNT_{24mies.}=6 [95% CI: 4; 11] i OR=2,42 [95% CI: 1,56; 3,73], p<0,0001, RD=0,21 [95% CI: 0,11; 0,31], p<0,0001, NNT_{36mies.}=5 [95% CI: 4; 10]].</p>
<p>Odpowiedź na leczenie (radio logiczna)</p>	<p><u>Data odcięcia: 16 września 2020 r.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), w tym odpowiedź częściowa (PR), występowały istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (odpowiednio: OR=1,93 [95% CI: 1,27; 2,95], p=0,002, RD=0,16 [95% CI: 0,06; 0,26], p=0,002, NNT=7 [95% CI: 4; 17] i OR=2,03 [95% CI: 1,33; 3,10], p=0,001, RD=0,17 [95% CI: 0,07; 0,27], p=0,0008, NNT=6 [95% CI: 4; 14]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania odpowiedzi całkowitej (CR), którą raportowano u pojedynczych pacjentów, tj. u 1 chorego w grupie neoCT i u 3 chorych w grupie neoCT. • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania choroby stabilnej (SD) i choroby progresywnej (PD). Mając na uwadze przewagę w grupie neoNIVO-CT w częstości występowania odpowiedzi na leczenie, odsetek choroby stabilnej i progresywnej jest w grupie neoNIVO-CT numerycznie mniejszy w porównaniu do grupy neoCT.
<p>Punkty końcowe związane z operacją</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana czasu trwania operacji była numerycznie krótsza w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (185 min vs 213,5 min). Pozostałe parametry dotyczące czasu od ostatniej dawki do operacji, długości opóźnienia operacji, liczby pobranych węzłów chłonnych i długości pobytu w szpitalu wydają się być porównywalne w obu grupach. • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem odsetka pacjentów, którzy przeszli operację, u których odwołano lub opóźniono operację oraz przyczyn odwołania lub opóźnienia operacji. Torakotomia i operacja minimalnie inwazyjna, jak również kompletność resekcji (R0, R1, R2) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Lobektomia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=2,19 [95% CI: 1,31; 3,66], p=0,003, RD=0,16 [95% CI: 0,06; 0,27], p=0,002, NNT=7 [95% CI: 4; 18]), natomiast w przypadku lobektomii rękawowej obserwowano odwrotną zależność (OR=0,17 [95% CI: 0,04; 0,79], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNT=na). Bilobektomię wykonywano z porównywalną częstością w obu grupach, natomiast pneumonektomię wykonywano numerycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.
<p>Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)</p>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 29,5 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupach neoNIVO-CT i neoCT mediana przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) nie została osiągnięta. • Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji lub zgonu) po kolejnej linii leczenia (EFS2) było istotnie statystycznie niższe o 46% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,54 [95% CI: 0,37; 0,80], p<0,05). • Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył bez zdarzenia po kolejnej linii

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>leczenia 24 mies. (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], p=0,02, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{24 mies.}=10 [95% CI: 6; 51]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT w odsetku chorych, którzy przeżyli bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia 12 mies.</p>
Jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT, jak również zmian od wartości początkowych, w jakości życia pacjentów przed operacją oraz po operacji.
[REDACTED]	[REDACTED]
Nawrót po operacji	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawrót po operacji łącznie występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (OR=0,55 [95% CI: 0,34; 0,91], p=0,02, RD=-0,13 [95% CI: -0,24; -0,02], p=0,02, NNT_{41,4 mies.}=8 [95% CI: 5; 44]). Przerzuty odległe po operacji występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (OR=0,39 [95% CI: 0,20; 0,77], p=0,006, RD=-0,12 [95% CI: -0,21; -0,04], p=0,006, NNT_{41,4 mies.}=9 [95% CI: 5; 28]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nawrotu lokoregionalnego po operacji.

[REDACTED]

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

Jedynie wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=16,30 [95% CI: 2,13; 124,83], $p=0,007$, RD=0,08 [95% CI: 0,04; 0,12], $p=0,0003$, NNH_{29,5 mies.} =12 [95% CI: 8; 27]).

Nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej porównującej bezpieczeństwo neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT, jednak niwolumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu przedstawiono na podstawie badania klinicznego CheckMate 816 porównującego bezpośrednio neoNIVO-CT z neoCT oraz wyników metaanalizy sieciowej, w której uwzględniono wszystkie komparatory, tj. neoCT, neoCRT, S i adjCT.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ pochodzą z ChPL Opdivo i stanowiły podstawę do rejestracji leku w Unii Europejskiej. Zgodnie z nimi, po min. 32,9 mies. obserwacji w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT obserwowano:

- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu (EFS) o 51%**;
- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonu (OS) o 57%**;
- o **istotnie statystycznie większy odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) o 30%**.

Analiza w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa, ale z PD-L1 $\geq 1\%$ wykazała, że duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) **występowała istotnie statystycznie częściej o 39%** w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.

Analiza w populacji całkowitej z badania CheckMate 816 wykazała w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT:

- o **redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) o 47%**;
- o **większy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) i częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)**;
- o **redukcję ryzyka wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu po kolejnej linii leczenia (EFS2) o 46%**.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem punktów końcowych związanych z operacją, jakości życia [REDAKTOWANE]

Wyniki metaanalizy sieciowej (populacja wnioskowana, chyba, że zaznaczono inaczej) wskazują, że:

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2018 r. (FDA 2018) dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych (EMA Wytyczne), jak również wynikami licznych metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 *Analiza problemu decyzyjnego*, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należą do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

W badaniu CheckMate 816 profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupach neoNIVO-CT i neoCT, a po dłuższym czasie obserwacji, tj. 41,4 mies. w grupie neoNIVO-CT raportowano nawet istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych łącznie dowolnego stopnia w porównaniu do grupy neoCT. Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych jedynie wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT. Nie przeprowadzono metaanaliz sieciowej porównującej bezpieczeństwo neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT, jednak niwolumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ). Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania CheckMate 816 oraz fakt, że niwolumab został zarejestrowany przez EMA niedawno (tj. 26 czerwca 2023 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w wytycznych polskich (PTOK 2022) lub europejskich (ESMO 2021). **Stosowanie niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023)* i *National Cancer Institute (NCI 2023)*, które są często aktualizowane.** Dodatkowo, badanie to było jedną z podstaw do opublikowania międzynarodowego

konsensusu ekspertów dotyczącego stosowania immunoterapii w NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (Konsensus 2022). Ponadto, 22 marca 2023 roku niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE NIVO 2023) i 30 marca 2023 r. - od *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH 2023b), we wskazaniu zgodnym z populacją objętą badaniem CheckMate 816, tj. operacyjny NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) u dorosłych, natomiast 7 września 2023 r. HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą wczesnego dostępu do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK*, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ (HAS 2023). Należy podkreślić, że ze względu na brak skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu neoadjuwantowym NDRP w Polsce, **niwolumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, a wyniki badania klinicznego CheckMate 816 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.**

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa.** Niwolumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołoperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza immunoterapia neoadjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia NDRP na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.**

Słowa kluczowe

niwolumab, leczenie neoadjuwantowe, operacyjny, resekcyjny, wczesny stopień zaawansowania, niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Na podstawie opinii ekspertów dotyczącej aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanym wskazaniu uznano, że **właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej (neoNIVO-CT) będzie:**

- **neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT),**
- **neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT),**
- **brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S);**
- **chemioterapia adjuwantowa (adjCT).**

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*).

¹ Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II-III A zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przetyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco (ChPL Opdivo).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w populacji chorych z rakiem płuca wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym (3 cykle co 3 tyg.) (neoNIVO-CT).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT), • neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT), • brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S), • adjuwantowa chemioterapia (adjCT).
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival, EFS</i>); • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response, pCR</i>); • duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response, MPR</i>); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>) • czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastasis, TTDM</i>); • odpowiedź na leczenie; • punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji); • przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2); • jakość życia; • głębokość odpowiedzi patomorfologicznej; • nawrót po operacji; • czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence, TTLR</i>). <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane śmiertelne; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane związane z operacją; • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; • zgony.

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce odnotowano ponad 29,5 tys. nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 14,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Rys. 1). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (17,8%) i drugi, po raku piersi, u kobiet (11%). W 2020 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 27 tys. zgonów, co stanowi 23% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Rys. 2). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 26,8% i 18,5%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2020). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Polsce zestawiono w poniższych tabelach.

Tab. 6. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).

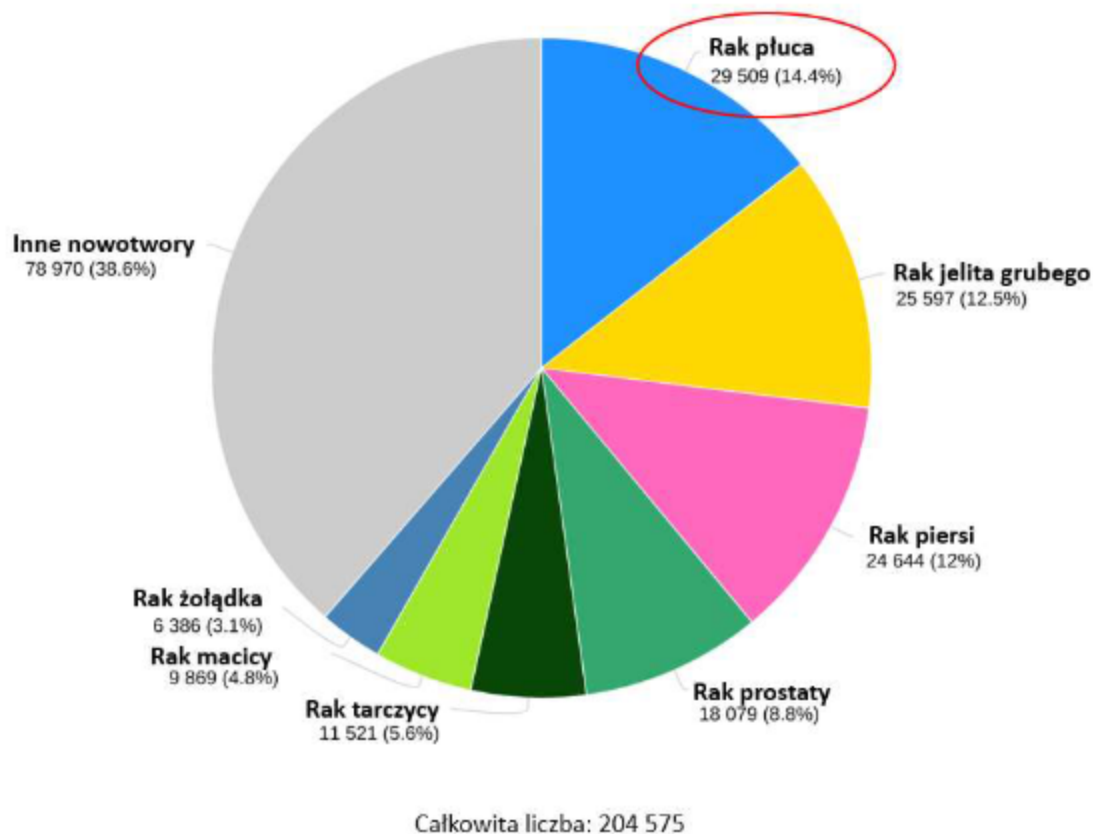
Kraj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
mężczyźni	31,5	25,9
kobiety	14,6	11,2

Tab. 7. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

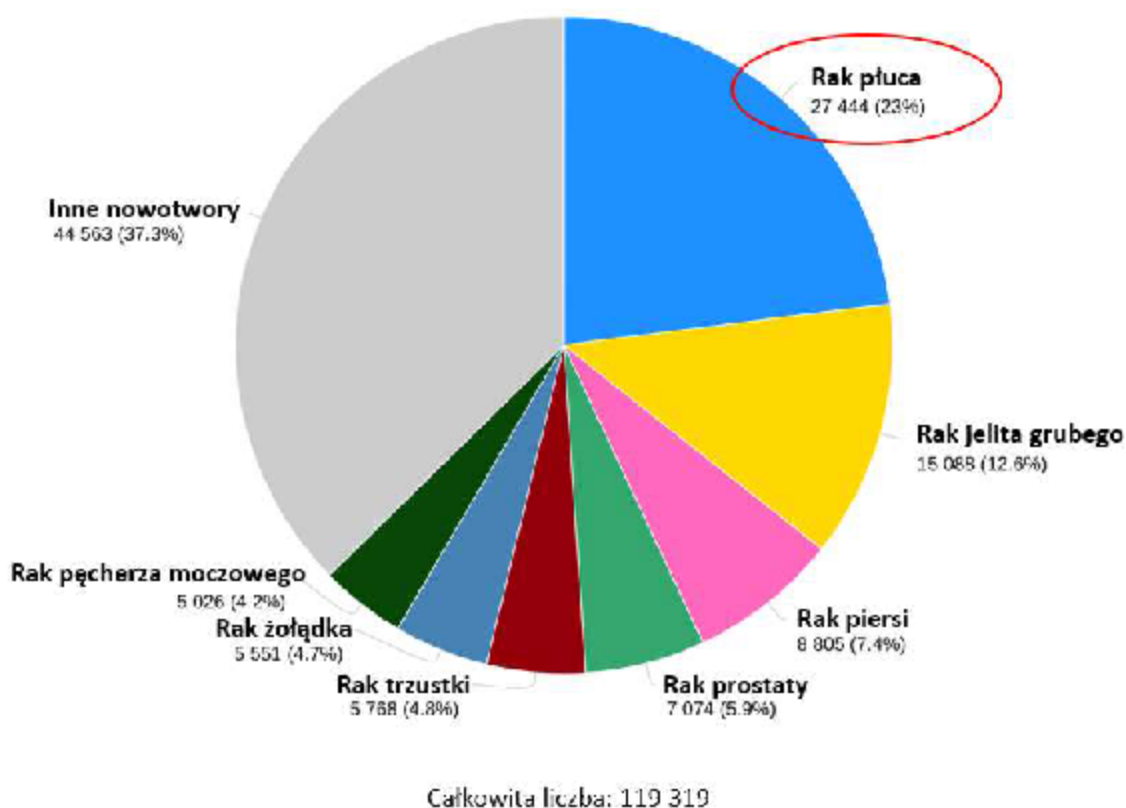
Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP	Rak płuca	NDRP
Ogółem	29 509	25 083	27 444	23 327
Mężczyźni	18 277	15 535	17 461	14 842
Kobiety	11 232	9 547	9 983	8 486

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca.

Rys. 1. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).

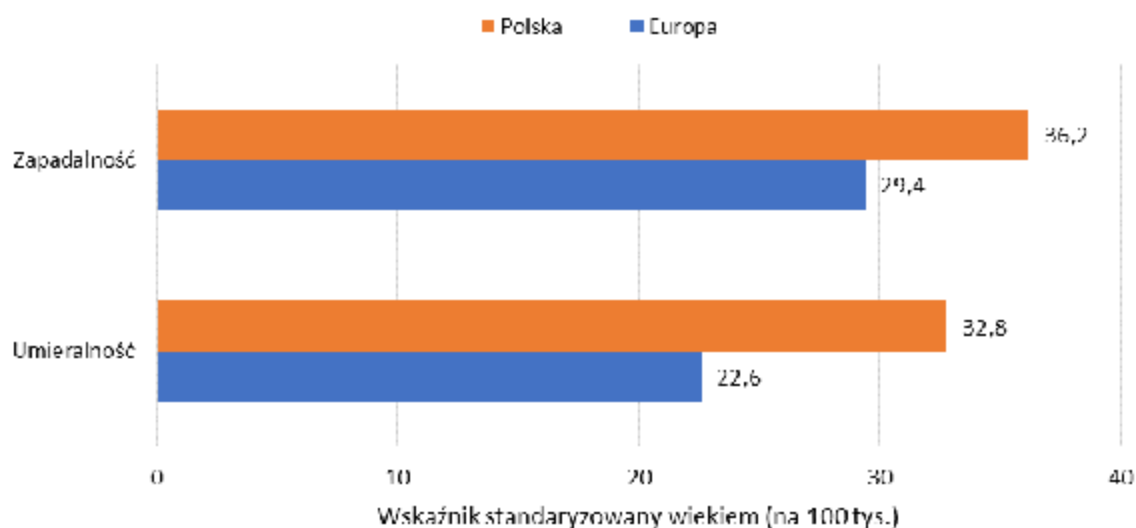


Rys. 2. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).



Wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem płuca w Polsce są gorsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 36,2 i 32,8 na 100 tys. osób dla Polski vs. 29,4 i 22,6 na 100 tys. osób dla Europy (Rys. 3) (GLOBOCAN 2020).

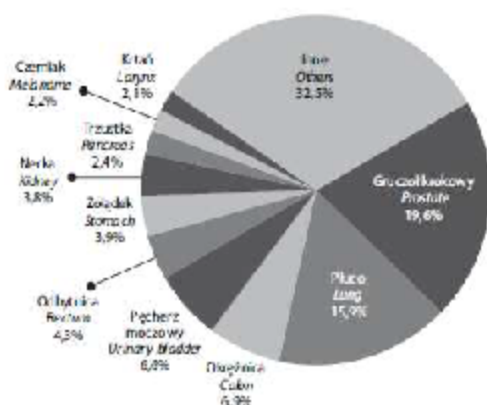
Rys. 3. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).



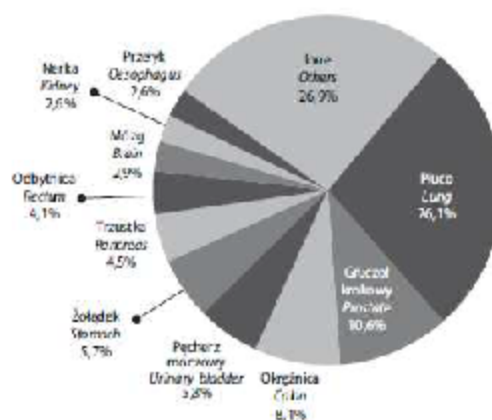
Rak płuca w 2020 r. był drugim najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym (9,9%) zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (15,9%) w Polsce, jednak zajął pierwsze miejsce w przypadku obu płci jeśli chodzi o przyczyny zgonów nowotworowych.

Rys. 4. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet i mężczyzn w Polsce w 2020 roku (Wojciechowska 2022).

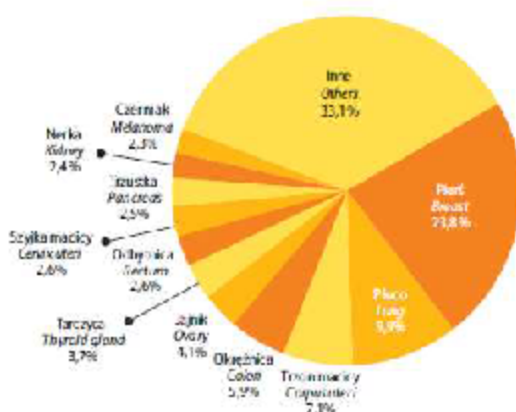
RYSUNEK 2.1. Struktura zachorowań u mężczyzn
FIGURE 2.1. Structure of incidence, males



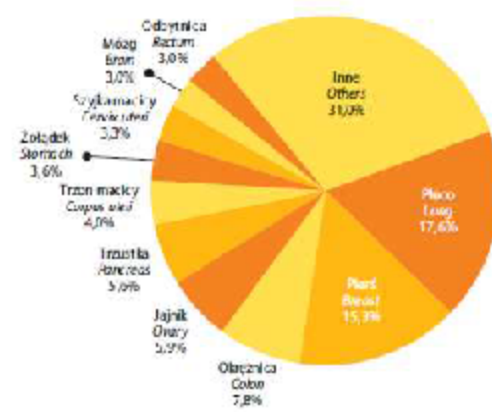
RYSUNEK 2.3. Struktura zgonów u mężczyzn
FIGURE 2.3. Structure of deaths, males



RYSUNEK 2.2. Struktura zachorowań u kobiet
FIGURE 2.2. Structure of incidence, females



RYSUNEK 2.4. Struktura zgonów u kobiet
FIGURE 2.4. Structure of deaths, females



Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2020 roku odnotowano 18 997 zachorowań oraz 22 213 zgonów z powodu raka płuca. Liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 zestawiono w Tab. 8. Rokrocznie w latach 2010-2020 odnotowywana była większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań, co może wskazywać na pewne braki w rejestracji zachorowań na raka płuca. Wyższa zapadalność i umieralność w latach 2010-2020 obserwowana była rokrocznie u mężczyzn w porównaniu z kobietami. W ostatnich jednak latach zapadalność i umieralność na raka płuca spada u mężczyzn i jednocześnie wzrasta u kobiet.

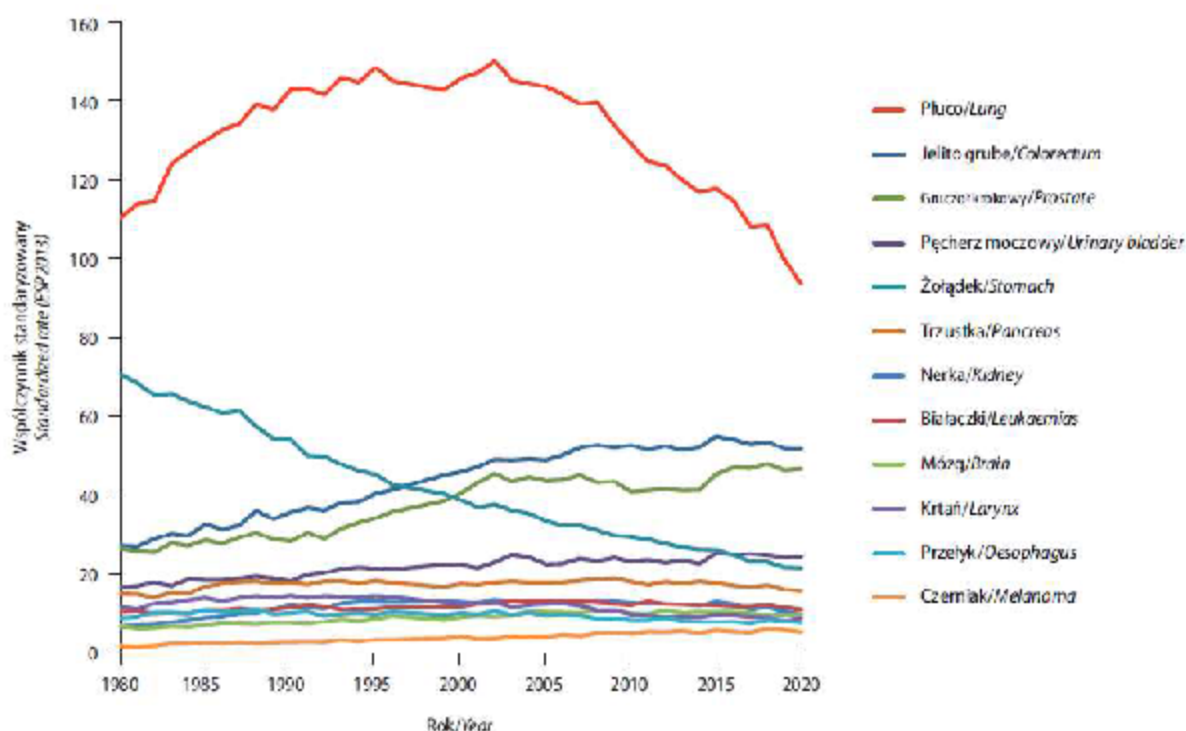
Tab. 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 (KRN).

Populacja	Rok											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Zapadalność												
Ogółem	21321	21358	22387	21968	22481	22561	23009	22073	21927	22692	18952	
Mężczyźni	15119	14871	15547	14882	14978	14842	14996	14130	13826	14063	11606	
Kobiety	6202	6487	6840	7086	7503	7719	8013	7943	8101	8629	7346	

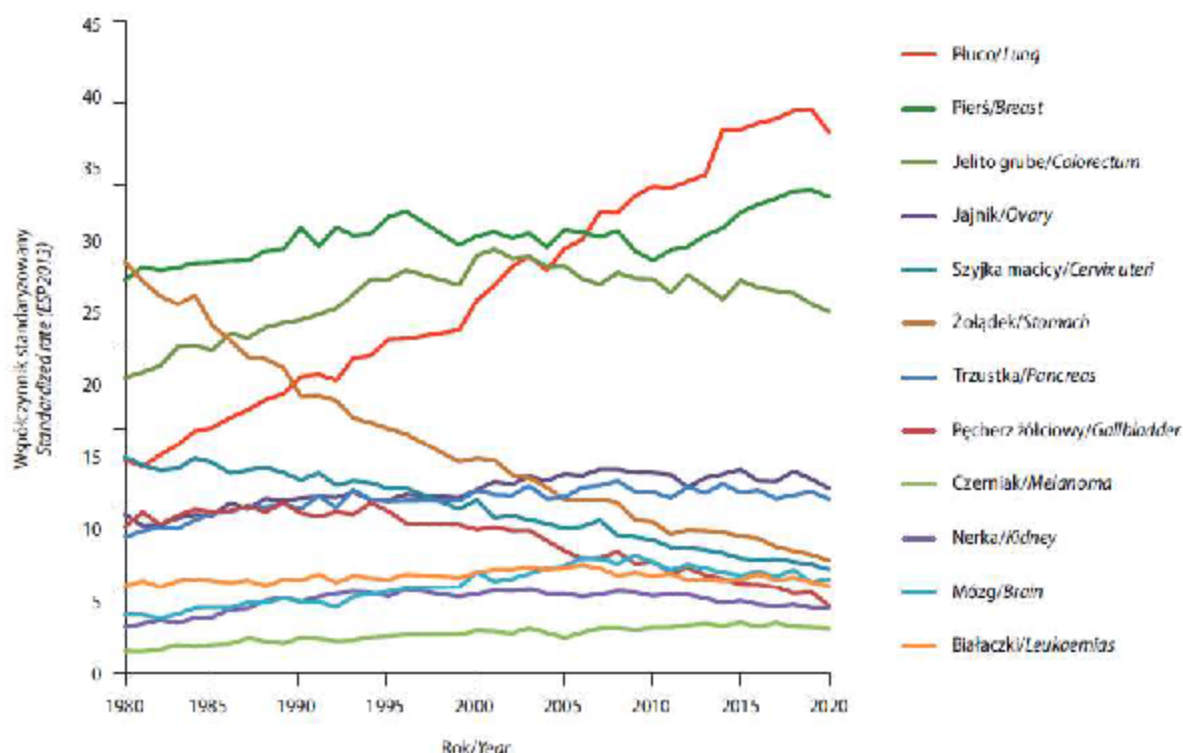
Zgony											
Ogółem	22347	22216	22616	22628	23176	23713	23812	23324	23695	23107	22213
Mężczyźni	16186	15961	16182	15981	15827	16238	16177	15499	15619	14902	14211
Kobiety	6161	6255	6434	6647	7349	7475	7635	7825	8076	8205	8002

Rak płuca od lat jest główną przyczyną zgonów u mężczyzn, a w ostatnich latach również u kobiet. U mężczyzn z roku na rok obserwowany jest spadek liczby zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i wzrost u kobiet - patrz ryciny poniżej (Wojciechowska 2022).

Rys. 5. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).

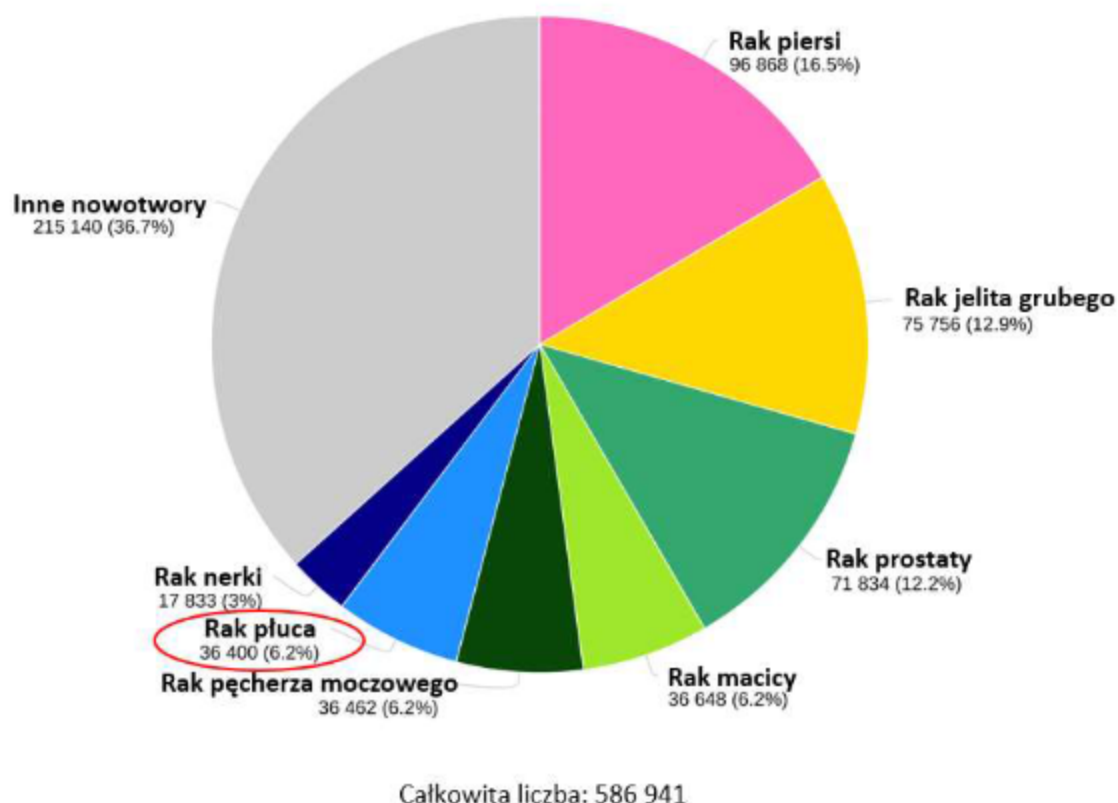


Rys. 6. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).



Rak płuca jest szóstym co do częstości występowania nowotworem w Polsce (po raku piersi, jelita grubego, prostaty, macicy, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2020 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 36,4 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Rys. 7). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość w Polsce w 2020 roku wynosiła odpowiednio 15,6 tys. i ponad 29,7 tys. Przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworu płuca 5-letnia, 3-letnia i jednoroczna chorobowość w Polsce w 2020 roku wynosił odpowiednio 30,4, 25,3 i 14,1 tys. (Tab. 9) (GLOBOCAN 2020).

Rys. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).



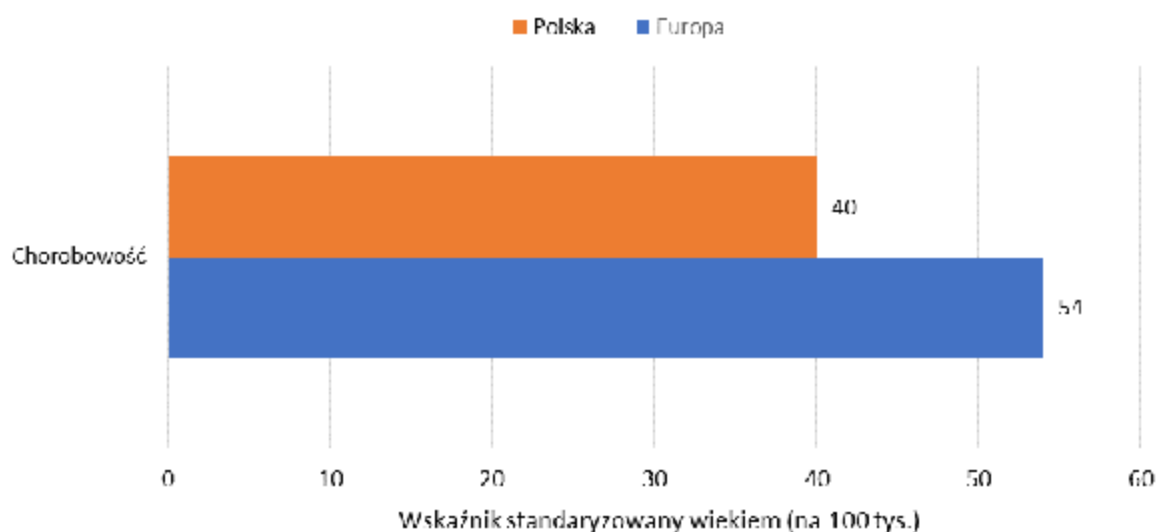
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).

Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-rocznia chorobowość		
Ogółem	16 618	14 125
Mężczyźni	9 913	8 426
Kobiety	6 705	5 699
3-letnia chorobowość		
Ogółem	29 731	25 271
Mężczyźni	17 234	14 649
Kobiety	12 497	10 622
5-letnia chorobowość		
Ogółem	36 400	30 940
Mężczyźni	20 855	17 727
Kobiety	15 545	13 213

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki chorobowości spowodowanej rakiem płuca w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 40 na 100 tys. osób dla Polski vs. 54 na 100 tys. osób dla Europy (Rys. 8) (EIU 2019).

Rys. 8. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).



W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono chorobowość 5-letnią i 10-letnią skumulowaną dla nowotworu tchawicy, raka oskrzela i płuca (rozpoznanie ICD-10: C33-C34). Liczba osób żyjących z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzających 5 lat (2014-2018) wyniosła w Polsce 49 662. Z kolei liczba osób żyjących z nowotworem rozpoznany w ciągu poprzedzających 10 lat (2009-2018) wyniosła 61 267. Zarówno 5- jak i 10 letnia chorobowość w 61% dotyczyła mężczyzn. Chorobowość 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34, z uwzględnieniem płci oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 (rak tchawicy oskrzela i płuca) w 2018 roku w Polsce (KRN, Wo jciechowska 2020)

Populacja	Chorobowość 5-letnia (2009-2018)		Chorobowość 10-letnia (2009-2018)	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	49 662	42 213	61 267	52 077
Mężczyźni	30 449	25 882	37 274	31 683
Kobiety	19 213	16 331	23 993	20 394

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca zwiększyła się z 57 729 w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku. Trend wzrostowy liczby chorych z rakiem płuca w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ zestawiono w Tab. 11. Odnotowana w 2017 roku liczba przypadków równa 63 229 odpowiada współczynnikowi chorobowości 16,5 na 100 tys. (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 roku wg danych GUS) (Adamek 2021).

Tab. 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (A damek 2021).

Dane	Rok					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych na raka płuca	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229
Liczba chorych z NDRP*	49 070	50 377	5 1870	52 530	53 327	53 745

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca.

Według najnowszych danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 - rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku i 56 794 w 2022 r. (I półrocze). Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 1 321 pacjentów w 2018 r., 3 272 w 2019 r., 4 166 w 2020 r., 6 017 w 2021 r. i 5 292 pacjentów w I półroczu 2022 roku. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).

Tab. 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10:C34	Leczonych w programie B6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017
I półrocze 2022	56 794	5 292

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

W Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- docetaksel;
- doksorubicyna;

- epirubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan;
- lanreotyd;
- metotreksat;
- okreotyd;
- paklitaksel;
- pemetreksed;
- topotekan;
- winkrystyna;
- winorelbina;
- gefitynib,
- erlotynib.

W ramach programu lekowego B.6. u chorych z NDRP w stadium IB-III finansowany jest ozymertynib - dotyczy leczenia uzupełniającego u chorych z mutacją w genie *EGFR* po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Pozostałe technologie dostępne w ramach programu lekowego B.6 finansowane są u chorych z zaawansowanym NDRP:

- u chorych z mutacją w genie *EGFR*:
 - I linia: afatynib, ozymertynib;
 - \geq II linia: ozymertynib;
- u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1*:
 - \geq I linia: kryzotynib (rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii),
 - \geq I linia: alektynib, cerytynib, brygatynib (rearanżacja genu *ALK*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),
 - \geq I linia: lorlatynib (rearanżacja genu *ALK*) (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji),
 - \geq I linia: entrektynib (rearanżacją genu *ROS1*; chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);
- u chorych z mutacją G12C w genie *KRAS*:
 - \geq II linia: sotorasib po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny);

- u chorych bez mutacji w genach *EGFR*, *ALK*, *ROS1* lub *KRAS*:
 - po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza: atezolizumab;
 - I linia zaawansowanego NDRP: pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab + ipilimumab,
 - \geq II linia zaawansowanego NDRP: niwolumab, atezolizumab.
- u chorych z rakiem gruczołowym po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemoimmunoterapii:
 - kolejna linia: nintedanib;
- u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP:
 - leczenie konsolidujące: durwalumab.

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

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie neoNIVO-CT z komparatorami, tj. neoCT, neoCRT, S, adjCT, w leczeniu operacyjnego NDRP.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
 - z uwagi na spodziewany brak badań przeprowadzonych w populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. operacyjny NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych, kryteria włączenia rozszerzono do populacji dorosłych chorych z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Interwencja:

- nivolumab (Opdivo®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tj. 360 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym.

Komparatory:

- neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT);
- neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT);
- brak leczenia przed- i pooperacyjnego, tj. sama operacja (S);
- adjuwantowa chemioterapia (adjCT).

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);
- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR);
- duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)
- czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM);
- odpowiedź na leczenie;
- punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji);

- przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2);
- jakość życia;
- głębokość odpowiedzi patomorfologicznej;
- nawrót po operacji;
- czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. *time to locoregional recurrence*, TTLR).

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenie niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:
- zdarzenia niepożądane związane z operacją;
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym;
- zgony.

Rodzaj badań:

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

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych chorych z operacyjnym NDRP (szczegółowe kryteria włączenia przedstawiono powyżej).

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych przedstawionymi powyżej.

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania z udziałem niwolumabu w dawce niezgodnej z ChPL (np. 3 mg/kg mc., liczba cykli inna niż 3, podawanie niwolumabu z inną częstotliwością, np. co 2 lub 4 tygodnie);
- badania, w których niwolumab stosowany był przed operacją, a następnie po operacji w ramach jednego schematu leczenia (brak rejestracji w Polsce dla niwolumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP);
- badania z udziałem niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem;
- przeglądy systematyczne, w których wyniki dla analizowanej interwencji opracowano wyłącznie na podstawie abstraktów konferencyjnych (ze względu na obecny dostęp do nowszych i bardziej wiarygodnych danych);
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla niwolumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 28 września 2023 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 28 września 2023 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 28 września 2023 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 28 września 2023 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 28 września 2023 r.) w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 28 września 2023 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████ W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15, Tab. 16 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W strategii wyszukiwania uwzględniono populację oraz interwencję. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju komparatora, poszukiwanych punktów końcowych lub rodzaju badań, jak również języka publikacji.

Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	71 412
#2	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	100 125
#3	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	4 871 631
#4	NSCLC [tw]	61 540
#5	#2 AND #3	100 122
#6	#1 OR #4 OR #5	102 909
#7	resect* [tw] OR operable [tw] OR operative [tw] OR preoperative [tw] OR surger* [tw] OR surgical* [tw] OR early stage [tw] OR neoadjuvant [tw] OR induction [tw]	4 483 553
#8	"Nivolumab"[Mesh]	5 271
#9	nivolumab [tw]	9 825
#10	Opdivo [tw]	95
#11	MDX-1106 [tw] OR MDX 1106 [tw] OR MDX1106 [tw]	7
#12	ONO-4538 [tw] OR ONO 4538 [tw] OR ONO4538	9 846
#13	BMS-936558 [tw] OR BMS 936558 [tw] OR BMS936558 [tw]	24
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	9 860
#15	#6 AND #7 AND #14	199

Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'non small cell lung cancer'/exp	214 021
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	181 467
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 412 300
#4	NSCLC	111 714
#5	#2 AND #3	181 461
#6	#1 OR #4 OR #5	232 891
#7	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' neoadjuvant OR induction	919 334
#8	nivolumab/exp	37 898
#9	nivolumab	39 356
#10	opdivo	1 021
#11	mdx-1106 OR 'mdx 1106' OR mdx1106	345
#12	ono-4538 OR 'ono 4538' OR ono4538	252
#13	bms-936558 OR 'bms 936558' OR bms936558	525
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	39 390
#15	#6 AND #7 AND #14	586
#16	#15 AND [embase]/lim	577

Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5 820
#2	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	17 285
#3	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	277 480
#4	NSCLC	11 510
#5	#2 AND #3	16 849
#6	#1 OR #4 OR #5	17 506
#7	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' OR neoadjuvant OR induction	419 172
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	773
#9	nivolumab	2 861
#10	opdivo	154
#11	mdx-1106 OR 'mdx 1106' OR mdx1106	61
#12	ono-4538 OR 'ono 4538' OR ono4538	90
#13	bms-936558 OR 'bms 936558' OR bms936558	173
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2 872
#15	#6 AND #7 AND #14	187

Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	lung cancer	1 232
#2	nivolumab or opdivo	47
#3	#1 AND #2	8

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1, 13.3, 13.4).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;

- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości i randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi.

W badaniach włączonych do przeglądu, wyniki dla zmiennych dychotomicznych przedstawiono w postaci odsetków chorych, u których wystąpiło zdarzenie. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji (z wyjątkiem punktów końcowych, w których jest jedna data odcięcia i długość obserwacji nie wpływa na wyniki, tj. odpowiedź patomorfologiczna, odpowiedź radiologiczna, punkty końcowe związane z operacją).

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

W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu oraz mediany i rozstępu międzykwartylowego. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

Dla powyższych miar wyznaczono również przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

W przypadku braku danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo neoNIVO-CT z komparatorami, w przeglądzie wykorzystano metaanalizy sieciowe dostarczone przez Wnioskodawcę (BMS NMA). Metaanalizę sieciową wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego, w którym zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. Szczegółową metodykę, w tym kod WinBUGS przedstawiono w osobnym dokumencie - BMS NMA.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą odcięcia 28 września 2023 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 14 publikacji, spośród których wszystkie nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 2 publikacje (NICE STA 2022 i CADTH 2023a), które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do przeglądu włączono 2 opracowania wtórne - NICE STA 2022 i CADTH 2023a.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 13.5 i 13.6.

W opracowaniu **NICE STA 2022** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania była ocena stosowania niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie bezpośrednio neoNIVO-CT z neoCT na podstawie badania CheckMate 816, włączonego w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Ponadto, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, w ramach której porównano schemat neoNIVO-CT + operacja \pm adjCT \pm RT z następującymi schematami:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm RT,
- neoCRT + operacja \pm adjCT \pm RT,
- operacja,
- operacja + adjCT.

Z grona komparatorów na ostatnim etapie wykluczono schemat operacja + adjCT + adjATEZO, ponieważ ATEZO w tym wskazaniu w Wielkiej Brytanii został refundowany w ramach *National Cancer Drugs Fund*, a nie w ramach refundacji regularnej.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w opracowaniu NICE STA 2022 są zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie (patrz rozdz. 5 i 6), przy czym większość wyników metaanalizy sieciowej została zaczerpnięta (dane poufne).

W opracowaniu **CADTH 2023a** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA, która została złożona przez Wnioskodawcę w Kanadzie. Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP w porównaniu do:

- neoCT + operacja \pm adjCT \pm RT,
- operacja,
- operacja + adjCT;
- adjCT + post-adjATEZO (u chorych z PD-L1 $\geq 50\%$),
- CRT + durwalumab,
- radioterapia.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie bezpośrednie neoNIVO-CT z neoCT na podstawie badania CheckMate 816, włączonego w ramach niniejszego przeglądu systematycznego. Ponadto, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, w której porównano analizowaną interwencję z neoCT + operacja \pm adjCT \pm RT, neoCRT + operacja \pm adjCT \pm RT, operacja, operacja + adjCT (dane poufne zaczerpnięte).

Zidentyfikowane opracowania wtórne są jedynie oceną raportów HTA złożonych do agencji, w związku z czym niektóre dane kluczowe do oceny raportów nie są dostępne i odstąpiono od oceny ich jakości za pomocą skali AMSTAR 2.

Tab. 17. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
NICE STA 2022	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP.	Dorośli pacjenci z resekcyjnym nieprzerzutowym NDRP (stadium I-III)	<ul style="list-style-type: none"> •neoNIVO-CT (co 3 tyg. przez 3 cykle, NIVO w dawce 360 mg) •neoCT •neoCRT •operacja •adjCT 	Interwencyjne badania kliniczne (RCT i inne)	<ul style="list-style-type: none"> • radiologiczna odpowiedź na leczenie • patomorfologiczna odpowiedź na leczenie • OS • EFS (w tym PFS, RFS, DFS) • HRQoL • punkty końcowe raportowane przez pacjenta
CADTH 2023a	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z operacyjnym NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych)	<ul style="list-style-type: none"> •neoNIVO-CT (co 3 tyg. przez 3 cykle, NIVO w dawce 360 mg) •neoCT •operacja •adjCT •adjCT + post-adjATEZO (u chorych z PD-L1 $\geq 50\%$) •CRT + durwalumab •radioterapia 	Opublikowane i nieopublikowane badania RCT fazy III	<ul style="list-style-type: none"> • OS • EFS • HRQoL • pCR lub MPR • czas operacji • chirurgiczna resekcyjność guza • długość pobytu w szpitalu • zdarzenia niepożądane • zgony

Tab. 18. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
NICE STA 2022	Medline, Embase, CENTRAL, doniesienia konferencyjne z datą odcięcia 1 kwietnia 2022 r.	Tak/tak/tak	CheckMate 816 oraz [dane poufne] badań włączonych do metaanalizy sieciowej	Wyniki badania CheckMate 816 zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5 i 6. Wyniki metaanalizy sieciowej zaczerpnięte.	Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo neoNIVO-CT w analizowanym wskazaniu. Wyniki metaanalizy sieciowej należy interpretować ostrożnie z uwagi na ograniczenia.
CADTH 2023a	Medline, Embase, clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, Health Canada's Clinical Trials Database, EU Clinical Trials Register, literatura szara z datą odcięcia 22 września 2022 r.	Tak/tak/tak	CheckMate 816 oraz 7 badań włączonych do metaanalizy sieciowej	Wyniki badania CheckMate 816 zgodne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5 i 6. Wyniki metaanalizy sieciowej zaczerpnięte.	Na podstawie badania CheckMate 816 wykazano przewagę neoNIVO-CT vs neoCT, jednak komparatorem w badaniu CheckMate 816 nie była opcja aktualnie stosowana w Kanadzie. Wyniki metaanalizy sieciowej również wskazują na przewagę neoNIVO-CT względem komparatorów, przy czym należy wziąć pod uwagę znaczne ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 9).

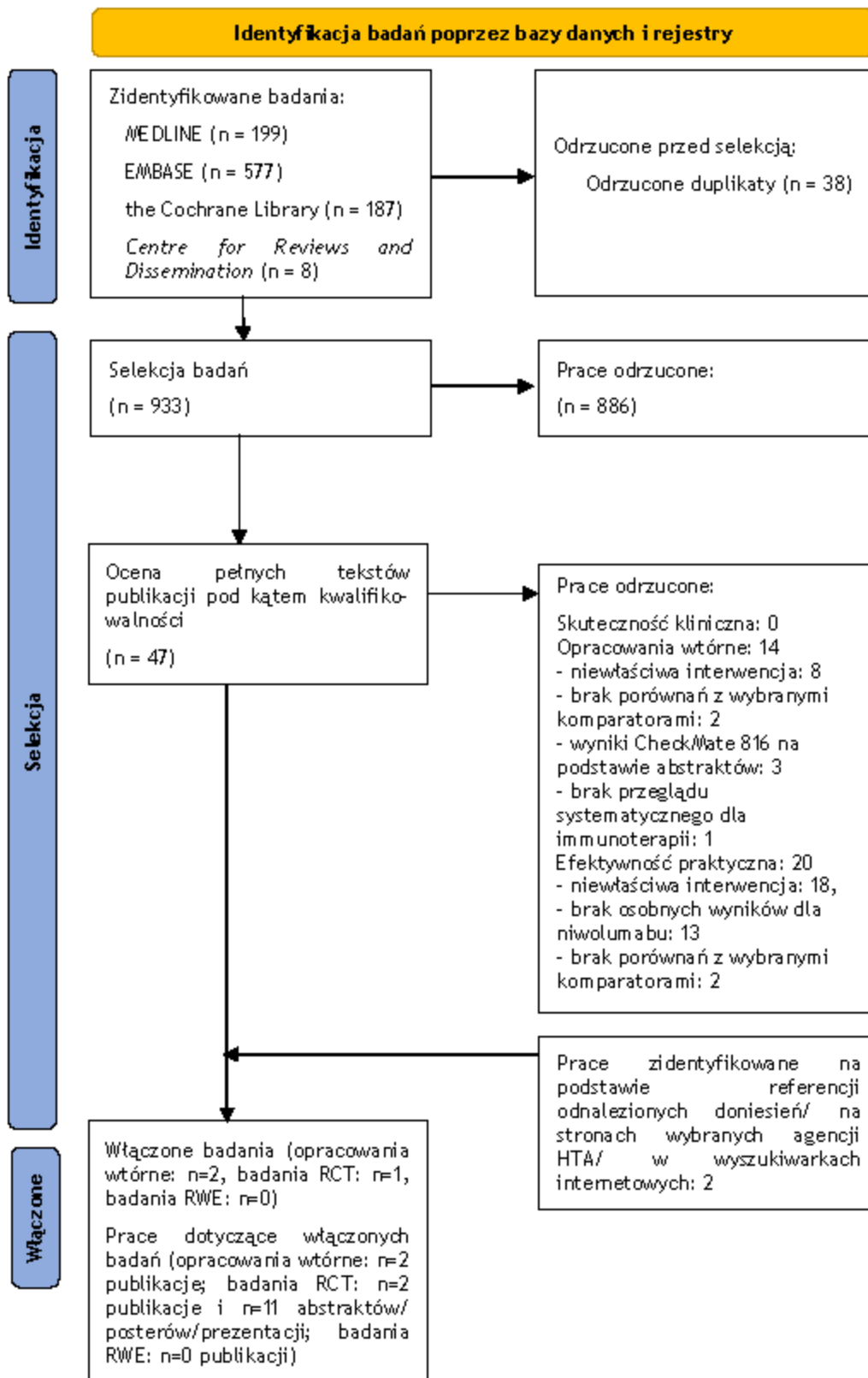
W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym NDRP **odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio niwolumab z wybranym komparatorem - badanie CheckMate 816** (2 publikacje pełnotekstowe oraz 11 abstraktów/posterów/prezentacji), które włączono do niniejszego przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

Rys. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).



W celu porównania neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, operacją i adjCT, wykorzystano metaanalizę sieciową dostarczoną przez Wnioskodawcę (BMS NMA). Badania wykorzystane w metaanalizie sieciowej zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez ██████████, który również został dostarczony przez Wnioskodawcę ██████████

██████████ Szczegółowe informacje dotyczące metodyki przeprowadzenia metaanalizy sieciowej oraz przeglądu systematycznego dla komparatorów uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przedstawiono w osobnych dokumentach - odpowiednio BMS NMA i ██████████

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Porównanie bezpośrednie - badanie CheckMate 816

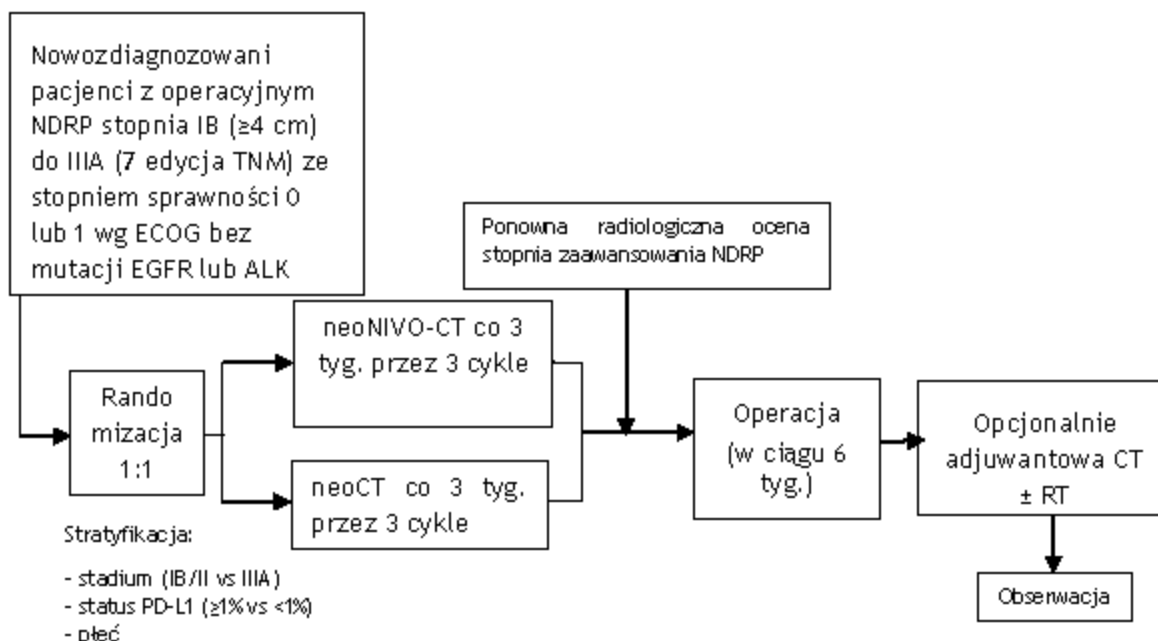
Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne CheckMate 816 porównujące bezpośrednio stosowanie nivolumabu w połączeniu z chemioterapią (neoNIVO-CT) z chemioterapią (neoCT) w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium IB (≥ 4 cm) do IIIA.

Włączone do analizy badanie CheckMate 816 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III.

Zgodnie z oryginalnym protokołem dla badania CheckMate 816 pacjentów początkowo randomizowano w stosunku 1:1 do grupy nivolumabu (3 mg/kg mc. co 2 tyg. przez 3 cykle) w połączeniu z ipilimumabem (1 mg/kg tylko w cyklu 1) vs chemioterapia (co 3 tyg. przez 3 cykle), jednak niedługo po rozpoczęciu rekrutacji do badania dodano trzecie ramię - nivolumab w połączeniu z chemioterapią (randomizacja 1:1:1) na podstawie obiecujących wyników badań w grupach immunoterapii w połączeniu z chemioterapią w przerzutowym NDRP. Kolejna zmiana protokołu spowodowała przerwanie randomizacji w ramieniu neoNIVO-IPI w celu nadania priorytetu dla porównania neoNIVO-CT vs neoCT (decyzja sponsora i komitetu kierującego badaniem, niezwiązana z bezpieczeństwem, dodatkowo poparta wynikami dwóch badań II fazy - NADIM i NEOSTAR, zgodnie z którymi neoNIVO-CT może być bardziej skuteczną opcją terapeutyczną niż neoNIVO-IPI). Nowa analiza obejmowała pacjentów jednocześnie losowo przydzielonych do grup neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci już zrandomizowani w ramach pierwotnego schematu randomizacji (neoNIVO-IPI vs. neoCT) pozostali w badaniu, ale nie zostali włączeni do analizy. Ramię neoNIVO-IPI pozostaje eksploracyjne bez formalnego porównania z neoCT lub neoNIVO-CT.

W badaniu CheckMate 816 randomizacji do grup neoNIVO-CT i neoCT poddano 358 pacjentów w stosunku 1:1 - po 179 pacjentów w grupie (patrz Rys. 10).

Rys. 10. Schemat badania CheckMate 816.



Skuteczność w badaniu CheckMate 816 oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji (ang. *intention-to-treat*, ITT), tj. 179 pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 179 pacjentów w grupie neoCT. Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii (neoNIVO-CT lub neoCT), tj. 176 pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 176 pacjentów w grupie neoCT.

Wyniki EFS, OS, TTDm i TTLR zaprezentowano dla pierwszej analizy okresowej - data odcięcia 20 października 2021 r. (mediana czasu obserwacji 29,5 mies., minimum 21 mies.) oraz drugiej analizy okresowej - data odcięcia 14 października 2022 r. (mediana czasu obserwacji 41,4 mies., minimum 32,9 mies.). Dla pCR, MPR i odpowiedzi radiologicznej przeprowadzono analizę końcową (data odcięcia 16 września 2020 r.).

Metaanaliza sieciowa

Do metaanalizy sieciowej włączono 12 badań RCT, w tym badanie CheckMate 816 opisane powyżej.

W badaniu Felip 2010 porównano skuteczność i bezpieczeństwo przeprowadzenia samej operacji, chemioterapii neoadjuwantowej i operacji oraz operacji i chemioterapii adjuwantowej u dorosłych pacjentów z operacyjnym NDRP w stadium IA (> 2 cm), IB, II lub T3N1 wcześniej nieleczonych.

Porównanie samej operacji oraz chemioterapii neoadjuwantowej i operacji opracowano na podstawie 3 badań RCT: Scagliotti 2010, Pisters 2010 i Li 2009. We wszystkich badaniach schemat chemioterapii składał się z 3 cykli podawanych co 3 tygodnie.

Skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii neoadjuwantowej oraz chemioradioterapii neoadjuwantowej również opracowano na podstawie 3 badań RCT: Girard 2010, Katakami 2012 i Pless 2015. W dwóch pierwszych badaniach chemioradioterapia była podawana jednocześnie, natomiast w badaniu Pless 2015 - sekwencyjnie. We wszystkich badaniach pacjenci byli w stadium IIIA-N2 i przyjmowali 3 cykle chemioterapii co 3 tyg.

Obserwację z chemioterapią adjuwantową po operacji oceniono na podstawie 4 badań RCT: Winton 2005/Butts 2010, Douillard 2006, Ou 2010 i Strauss 2008. W badaniach tych pacjenci byli randomizowani po operacji, w odróżnieniu od badania Felip 2010, gdzie pacjentów randomizowano przed operacją. W wymienionych 4 badaniach chemioterapia była podawana przez 4 cykle co 3 tyg.

Podsumowanie

Charakterystykę badań RCT włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy, jak również schematy leczenia stosowane w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
ANALIZA PODSTAWOWA							
neoNIVO-CT vs neoCT							
CheckMate 816	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	ośrodki w 14 krajach Europy, Ameryki Północnej i Południowej oraz Azji	358	pierwsza analiza okresowa dla EFS, OS, TTLR i TTDM: zamknięcie bazy danych 20.10.2021, minimalny okres obserwacji 21 miesięcy, mediana okresu obserwacji 29,5 mies.; druga analiza okresowa dla EFS, OS, TTLR i TTDM: zamknięcie bazy danych 14.10.2022, minimalny okres obserwacji 32,9 miesięcy, mediana okresu obserwacji 41,4 mies.; analiza końcowa dla pCR, MPR i odpowiedzi radiologicznej: zamknięcie bazy danych: 16.09.2020 r.	dorośli chorzy z operacyjnym NDRP w stopniu IB (≥ 4 cm) do IIIA (7. edycja klasyfikacji TNM) ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i uprzednio nieleczeni za pomocą terapii przeciwnowotworowej	<ul style="list-style-type: none"> neoNIVO-CT, N=179 neoCT, N=179 co 3 tyg. przez 3 cykle
S vs neoCT vs adjCT							
Felip 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	42 ośrodki w Hiszpanii, Niemczech, Portugalii, Szwecji i Szwajcarii	619	mediana okresu obserwacji: 51 mies.=4,25 lat	dorośli pacjenci z operacyjnym NDRP w stadium IA (guz >2 cm), IB, II lub T3N1 wcześniej nieleczeni, ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> S, N=210 neoCT, N=199 adjCT, N=210 neoCT i adjCT co 3 tyg. przez 3 cykle
neoCT vs S							

Scagliotti 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	45 ośrodków w 15 krajach Europy	270	2,6 lat w grupie S 3,3 lat w grupie neoCT	dorośli pacjenci z operacyjnym NDRP w stadium I (z wyjątkiem T1N0), II lub IIIA (T3N1, z wyłączeniem guza Pancoasta) wcześniej nieleczeni, ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> neoCT, N=129 S, N=141 neoCT co 3 tyg. przez 3 cykle
Li 2009	randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	1 ośrodek w Chinach	56	mediana: 38 mies. = 3,2 lat	Pacjenci w wieku 18-70 lat z NDRP w stadium IIIA ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> neoCT, N=28 S, N=28 neoCT co 3 tyg. przez 2 cykle
neoCT vs neoCRT							
Girard 2010	wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II	równoległe	13 ośrodków we Francji	46	mediana: 31,4 mies. = 2,6 lat	Pacjenci w wieku 18-70 lat z NDRP w stadium IIIA-N2 ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> neoCT_A, N=14 neoCRT_B, N=17 neoCRT_C, N=15 CT co 3 tyg. przez 3 cykle, RT 46 Gy, 4-8 tydz. (CNCR)
Katakami 2012	wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III	równoległe	Ośrodki w Japonii	60	mediana = 5,1 lat neoCT: 60,7 mies. neoCRT: 60,8 mies.	Pacjenci z NDRP w stadium IIIA-N2 (T1, T2, T3; N2) ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> neoCT, N=29 neoCRT, N=31 CT co 3 tyg. przez 2 cykle, RT 40 Gy, 1-4 tydz. (CNCR)
Pless 2015	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	23 ośrodki w Szwajcarii, Niemczech, Serbii	232	mediana 52,4 mies. = 4,4 lat	Pacjenci w wieku 18-75 lat z NDRP w stadium IIIA-N2 ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> neoCT, N=115 neoCRT, N=117 CT co 3 tyg. przez 3 cykle, RT 44 Gy, 10-12 tydz. (SEQ)
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI							
neoCT vs S							
Pisters 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe,	równoległe	USA i Kanada	337	mediana: 64 mies. = 5,3 lat	Dorośli pacjenci z NDRP w stadium IB, II lub	<ul style="list-style-type: none"> neoCT, N=169 S, N=168

	randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III					wybranych przypadkach IIIA, wcześniej nieleczeni, ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG.	<ul style="list-style-type: none"> neoCT co 3 tyg. przez 3 cykle
S vs adjCT							
Winton 2005/Butts 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	Kanada, USA	482	mediana (zakres): S: 5,3 lat (0,4-9,0) adjCT: 5,1 lat (1,5-9,3) Butts 2010: 9,3 lat	Dorośli pacjenci po doszczętej resekcji guza T2N0, T1N1, T2N1 NDRP ze stopniem sprawności 0-1.	<ul style="list-style-type: none"> S, N=240, adjCT, N=242 adjCT: CIS co 3 tyg. przez 4 cykle + VNB przez 16 tyg.
Douillard 2006	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	101 ośrodków w 14 krajach	840	Mediana: 76 mies. = 6,3 lat	Pacjenci w wieku 18-75 lat w stadium I (tylko T2N0), II lub IIIA NDRP po doszczętej resekcji guza ze stopniem sprawności 0-2 wg WHO	<ul style="list-style-type: none"> S, N=433, adjCT, N=407 adjCT co 3 tyg. przez 4 cykle
Ou 2010	randomizowane, otwarte badanie kliniczne	równoległe	1 ośrodek w Chinach	150	Mediana: 29 mies. = 2,4 lat	Pacjenci w wieku 18-75 lat w stadium IIIA-N2 NDRP po doszczętej resekcji guza ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG	<ul style="list-style-type: none"> S, N=71, adjCT, N=79 adjCT co 3 tyg. przez 4 cykle
Strauss 2008	wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	równoległe	USA	344	Mediana: 74 mies. = 6,2 lat	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z NDRP w stadium IB (T2N0) i stopniem sprawności 0-1 wg ECOG po resekcji chirurgicznej (randomizacja 4-8 tyg. po operacji)	<ul style="list-style-type: none"> S, N=171, adjCT, N=173 adjCT co 3 tyg. przez 4 cykle

Tab. 20. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CheckMate 816	Tak	Opisane	Bristol-Myers Squibb (BMS)	Tak**	H: <i>superiority</i>	Tak
Felip 2010	Tak	Opisane	Częściowo: grant od BMS*	Tak**	H: <i>superiority</i> (neoCT vs S, adjCT vs S)	Tak
Scagliotti 2010	Tak	Opisane	Eli Lilly	Tak**	bd	Tak
Li 2009	Tak	Opisane	bd	Tak**	bd	Tak
Girard 2010	Tak	Opisane	PHRC 2001, granty badawcze od LNCC, Lilly Laboratories	Tak	bd	Tak
Katakami 2012	Tak	Opisane	bd	Tak**	bd	Tak
Pless 2015	Tak	Opisane	SERI, grant od Swiss Cancer League, Sanofi	Tak**	bd	Tak
Pisters 2010	Tak	Opisane	Granty od NCI, BMS*	Tak**	bd	Tak
Winton 2005	Tak	Opisane	NCI USA i Kanada, GlaxoSmithKline*	Tak**	bd	Tak
Douillard 2006	Tak	Opisane	grant z Institut de Recherche Pierre Fabre	Tak**	bd	Tak
Ou 2010	Tak	Opisane	bd	Tak	bd	Tak
Strauss 2008	Tak	Opisane	granty od NCI	Tak**	bd	Tak

BMS - Bristol-Myers Squibb; LNCC - Ligue National contre le Cancer; NCI - National Cancer Institute; PHRC - Programme Hospitalier de Recherche Clinique;
 * prawdopodobny brak wpływu na przebieg badania - dane zbierane, analizowane i interpretowane przez niezależne towarzystwo onkologiczne; ** skuteczność oceniano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji; bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii;

Tab. 21. Schematy leczenia stosowane w poszczególnych badaniach randomizowanych włączonych do analizy.

Badanie	Grupa	Chemoterapia	Radioterapia	Dodatkowa chemioterapia pooperacyjna	Dodatkowa radioterapia pooperacyjna
Forde 2022	neoNIVO-CT	3 cykle: wybór badacza*	-	możliwa	możliwa
	neoCT	3 cykle: wybór badacza**	-	możliwa	możliwa
Felip 2010	neoCT	3 cykle: CARB-TAX	-	nie	tak, jeśli pN2
	adjCT	3 cykle: CARB-TAX	-	-	tak, jeśli pN2
	S	-	-	nie	tak, jeśli pN2
Scagliotti 2012	neoCT	3 cykle: CIS-GEM	-	nie	nie
	S	-	-	nie	nie
Li 2009	neoCT	2 cykle: CIS-VNB	-	Tak: R0: 2-4 cykle; R1,R2: 2 cykle po RT	tak: R1 lub R2
	S	-	-	tak - wszyscy pacjenci	tak: R1 lub R2
Girard 2010	neoCT _A	3 cykle: CIS-GEM	-	nie	tak, jeśli R1 lub R2
	neoCRT _B	3 cykle: CIS-VNB	46 Gy, 4-8 tydz.; CNCR	możliwa, jeśli R2	tak, jeśli R1; możliwa, jeśli R2
	neoCRT _C	3 cykle: CARB-TAX	46 Gy, 4-8 tydz.; CNCR	możliwa, jeśli R2	tak, jeśli R1; możliwa, jeśli R2
Katakami 2012	neoCRT	2 cykle: CARB-TXT	40 Gy, 1-4 tydz.; CNCR	nie	bd
	neoCT	2 cykle: CARB-TXT	-	nie	bd
Pless 2015	neoCRT	3 cykle: CIS-TXT	44 Gy, 10-12 tydz.; SEQ	bd	bd
	neoCT	3 cykle: CIS-TXT	-	bd	tak, jeśli R1 lub R2
Pisters 2010	neoCT	3 cykle: CARB-TAX	-	nie	nie
	S	-	-	nie	nie
Winton 2005	adjCT	4 cykle: CIS; VNB przez 16 tyg.	-	-	bd
	S	-	-	bd	bd
Douillard 2006	adjCT	4 cykle: CIS-VNB	-	-	Tak, według uznania ośrodka, zalecana dla zajętych węzłów
	S	-	-	-	
Ou 2010	adjCT	4 cykle: CARB-VNB/TAX	-	-	nie
	S	-	-	-	nie
Strauss 2008	adjCT	4 cykle: CARB-TAX	-	-	bd
	S	-	-	bd	bd

CARB - karboplatyna; CIS - cisplatyna; CNCR - jednoczasowa (ang. *concurrent*); CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; GEM - gemcytabina; na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); NIVO - niwolumab; N2 - cecha N2 w badaniu patomorfologicznym; RT - radioterapia; S - operacja; SEQ - sekwencyjny; TAX - paklitaksel; TXT - docetaksel; VNB - winorelbina;

Nivolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

* cisplatyna + gemcytabina lub cisplatyna + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) lub karboplatyna + paclitaksel;

** cisplatyna + gemcytabina lub cisplatyna + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) lub cisplatyna + winorelbina lub cisplatyna + docetaksel lub karboplatyna + paclitaksel.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie CheckMate 816 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia.

Pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej charakteryzowały się umiarkowaną lub niską jakością wg skali Jadad - oprócz braku zaślepienia, w większości badań nie opisano metod randomizacji, co nie pozwoliło na ocenę poprawności jej przeprowadzenia.

Ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
CheckMate 816	2*	0	1	3	IIA
Felip 2010	2	0	1	3	IIA
Scagliotti 2010	1**	0	1	2	IIA
Li 2009	1**	0	1	2	IIA
Girard 2010	1**	0	1	2	IIA
Katakami 2012	1**	0	1	2	IIA
Pless 2015	2	0	1	3	IIA
Pisters 2010	1**	0	1	2	IIA
Winton 2005	1**	0	1	2	IIA
Douillard 2006	2	0	1	3	IIA
Ou 2010	1**	0	1	2	IIA
Strauss 2008	1**	0	1	2	IIA

* zastosowano interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT) - dane z protokołu badania; ** brak możliwości oceny poprawności randomizacji ze względu na brak wystarczającego opisu.

Według skali Cochrane, metodyka badania CheckMate 816 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny efektów (główne punkty końcowe oceniane przez zaślepienie niezależne komitety BICR i BIPR), selektywnego raportowania i niekompletności wyników (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami), nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i ukrycia kodu alokacji (brak opisu metod randomizacji), wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów.

Pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej również były randomizowane, jednak w większości, podobnie jak w badaniu CheckMate 816, nie opisano metod randomizacji. Wszystkie badania były otwarte (w przypadku braku informacji na temat zaślepienia założono, że badanie było otwarte), przy czym w badaniu CheckMate 816 główne punkty końcowe oceniane były przez zaślepienie niezależne komitety BICR i BIPR. W większości badań różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła $\leq 10\%$, a przyczyny wykluczenia pacjentów były zbilansowane pomiędzy grupami. We wszystkich badaniach z wyjątkiem CheckMate 816 opublikowano wyniki dla predefiniowanych punktów końcowych. Częściowe lub całkowite finansowanie badań przez firmy farmaceutyczne lub brak informacji na temat sponsora badania wprowadza dodatkowe ryzyko błędu w przypadku niektórych badań, chyba że wyraźnie zaznaczono w publikacji brak wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
CheckMate 816	niskie	niskie	wysokie	niskie*	niskie	niskie	nieznane**
Felip 2010	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie [#]
Scagliotti 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane**
Li 2009	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane ^{#, ^}
Girard 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane**
Katakami 2012	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane [#]
Pless 2015	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie [#]
Pisters 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie [#]
Winton 2005	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie [#]
Douillard 2006	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie
Ou 2010	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	nieznane [#]
Strauss 2008	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

* główne punkty końcowe oceniane przez zaślepienie niezależne komitety BICR (zaślepienie niezależny przegląd centralny, ang. *blinded independent central review*) i BIPR (zaślepienie niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*); ** badanie finansowane w całości lub częściowo przez producenta leku; # badanie częściowo finansowane przez firmę farmaceutyczną z deklaracją braku wpływu na przebieg badania i publikację, dane zbierane, analizowane i interpretowane przez niezależne towarzystwo onkologiczne; ## brak informacji na temat sponsora badania; ^ badanie przeprowadzone w 1 ośrodku w Chinach, mała liczebność populacji.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 24. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 816	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy z operacyjnym NDRP w stopniu IB (≥ 4 cm) do IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, uprzednio nieleczeni za pomocą terapii przeciwnowotworowej lub za pomocą przeciwciał anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 lub innych przeciwciał ukierunkowanych na szlaki limfocytów T; • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1); • dostępność tkanki guza przez rozpoczęciem leczenia w celu oceny ekspresji PD-L1; • czynność płuc zdolna do tolerowania zaproponowanej resekcji płuca (zgodnie z ustaleniami chirurga); • brak zmian patologicznych, które zwiększałyby ryzyko operacji ponad dopuszczalny poziom; • u pacjentów z podejrzanymi węzłami chłonnyymi, w tym patologicznie powiększonymi lub skłonnymi do fluorodeoksyglukozy w czasie PET-TK, wymagane było dalsze pobieranie próbek w celu potwierdzenia patomorfologicznego (za pomocą mediastinoskopii, torakoskopii lub ultrasonografii wewnątrzskrzelowej); • pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub stanami, w których nie oczekuje się nawrotu przy braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego również spełniali kryteria włączenia do badania; • pacjenci z NDRP w stadium II lub wyższym oraz pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu wymagali wykonania MRI lub TK mózgu z kontrastem przed i po podaniu kontrastu w ciągu 28 dni przed randomizacją; • świadoma zgoda: <ul style="list-style-type: none"> o pacjenci muszą podpisać zgodę zatwierdzoną przez instytucjonalną Komisję Rewizyjną/niezależną Komisję Etyczną oraz zgodną z odpowiednimi wytycznymi. Wspomnianą zgodę należy uzyskać przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią opieki standardowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • Miejscowo zaawansowany nieresekcyjny (niezależnie od stadium) lub przerzutowy (stadium IV) NDRP; ocena stopnia zaawansowania powinna obejmować próbkę węzłów chłonnych na poziomie 4, obustronnie i na poziomie 7 w celu wykluczenia stopnia zaawansowania IIIB (wg 7. edycji klasyfikacji TNM); • mutacje w genie <i>EGFR</i> lub translokacje w genie <i>ALK</i> (rekomendowane testy zatwierdzone przez FDA, badanie mutacji w genie <i>EGFR</i> było obowiązkowe w Azji u pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym, natomiast w pozostałych regionach według uznania badacza); • przerzuty do mózgu (wszyscy pacjenci w stadium \geqII powinni mieć wykonane badanie obrazowe mózgu, MRI lub TK z kontrastem, 28 dni przed randomizacją), • neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia, • pacjenci z aktywną, znaną lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną; • wielkomórkowy rak neuroendokryny, wirus HIV/choroba AIDS lub inne poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne; • stan zdrowia wymagający podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (>10 mg/d prednizonu lub odpowiednik) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (wyjątek: sterydy wziewne i miejscowe oraz sterydy zastępujące nadnercza); • następujące parametry laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> o leukocyty $<2000/\mu\text{l}$; o neutrofile $<1500/\mu\text{l}$;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o uczestnicy muszą wyrazić wolę i być zdolni do przestrzegania zaplanowanego harmonogramu wizyt, leczenia, badań laboratoryjnych; • wiek i status reprodukcyjny: <ul style="list-style-type: none"> o mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat; o WOCBP z negatywnym testem ciążowym (na podstawie wyniku z osocza lub moczu) wykonanym w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku - minimalna czułość testu 25 IU/l lub równoważna ilość β-HCG; o kobiety niekarmiące piersią; o WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia niwolumabem, aż do upływu 5 miesięcy od ukończenia leczenia; o WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji od momentu rejestracji, poprzez czas trwania leczenia chemioterapią, aż do upływu czasu wymaganego do przejścia poszczególnych leków przez około 5 okresów półtrwania lub 30 dni (czas trwania cyklu), w zależności od tego który czas jest dłuższy; o mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia niwolumabem plus 7 miesięcy od zakończenia leczenia. Ponadto, uczestnicy muszą być gotowi do powstrzymania się od dawstwa nasienia w tym czasie; o mężczyźni aktywni seksualnie z WOCBP muszą wyrazić zgodę na przestrzeganie instrukcji dotyczących metod antykoncepcji poprzez czas trwania leczenia chemioterapią plus czas wymagany do przejścia leków przez około 5 okresów półtrwania lub 90 dni (czas trwania wymiany plemników), w zależności od tego który czas jest dłuższy. Ponadto, uczestnicy muszą być gotowi do powstrzymania się od dawstwa nasienia w tym czasie; o mężczyźni azoospermiczni i WOCBP, którzy nie są stale aktywni heteroseksualnie są zwolnieni z przestrzegania wymogów 	<ul style="list-style-type: none"> o płytki krwi $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; o hemoglobina $< 9,0$ g/dl; o kreatynina w surowicy $> 1,5 \times \text{ULN}$ lub klirens kreatyniny < 50 ml/min (na podstawie wzoru Cockcroft'a-Gault'a) o AST $> 3 \times \text{ULN}$; o ALT $> 3 \times \text{ULN}$; o bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{ULN}$ (z wyjątkiem pacjentów z syndromem Gilberta, u których dopuszczalne jest całkowite stężenie bilirubiny $< 3,0$ mg/dl). • każdy pozytywny wynik testu na obecność WZWB lub WZWC wskazujący na obecność wirusa, np. HbsAg (antygen australijski) dodatni lub przeciwciała anty-HCV dodatni (z wyjątkiem HCV-RNA ujemny), • wcześniejszy nowotwór aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem nowotworów miejscowych, które zostały wyleczone, np. rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, nieinwazyjny rak pęcherza moczowego, rak in situ prostaty, szyjki macicy lub piersi. • uczulenie lub nadwrażliwość na składniki badanego leku w wywiadzie. • inne kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> o więźniowie lub osoby przetrzymywane wbrew woli. o Pacjenci przymusowo przetrzymywani w celu leczenia psychiatrycznego lub choroby fizycznej (np. choroby zakaźnej). • ciąża lub karmienie piersią.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dotyczących antykoncepcji. Niezależnie od tego WOCBP muszą przejść testy ciążowe jak opisano w odpowiednich podpunktach.	
Felip 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z operacyjnym NDRP w stadium IA (guz >2 cm), IB, II lub T3N1, ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG, nieleczeni uprzednio za pomocą chemioterapii lub radioterapii; • odpowiednia czynność hematologiczna, wątroby i nerek; • stan fizyczny odpowiedni do zastosowania planowanej chemioterapii i operacji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z przebyłym rakiem innym niż nieczerniakowy rak skóry lub rak in situ szyjki macicy; • pacjenci z klinicznie istotną dysfunkcją serca, aktywną infekcją, zaburzeniami neurologicznymi lub psychiatrycznymi.
Scagliotti 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z operacyjnym potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium I (z wyjątkiem T1N0), II lub IIIA (T3N1, z wyłączeniem guza Pancoasta), ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG, nieleczeni uprzednio za pomocą chemioterapii lub radioterapii; • przewidywana pooperacyjna FEV₁ $\geq 1,0$ l; • odpowiednie funkcjonowanie narządów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z patomorfologicznym rozpoznaniem raka oskrzelikowo-pęcherzykowego lub w stadium IIIB, w tym guz Pancoasta; • poważne infekcje; • neuropatia, wysięk opłucnowy, ciężka choroba serca w wywiadzie, niekontrolowana cukrzyca lub zagrażające życiu powikłania nowotworów; • kobiety w ciąży i karmiące piersią.
Li 2009	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-70 lat z potencjalnie operacyjnym histologicznie potwierdzonym NDRP w stadium IIIA (5. edycja TNM) z cechą N2 (≥ 15 mm) lub N1 (10-14 mm, >1 węzeł); • stopień sprawności 0-1 wg ECOG; • choroba mierzalna dwuwymiarowo; • brak wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii; • odpowiednia rezerwa szpikowa: liczba leukocytów $>4000/mm^3$, liczba płytek krwi $>100\ 000/mm^3$, poziom hemoglobiny >10 mg/mm³; • odpowiednie funkcjonowanie wątroby i nerek (kreatynina $<1,5$ x ULN lub dobowy klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min); • funkcjonowanie płuc zezwalające na lobektomię lub pneumonektomię; • brak choroby nowotworowej w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do badania.
Girard 2010	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-70 lat z potencjalnie operacyjnym, cytologicznie lub histologicznie potwierdzonym NDRP w stadium IIIA-N2; • stopień sprawności 0-1 wg ECOG; 	<ul style="list-style-type: none"> • wysokie prawdopodobieństwo stadium IIIB, tj. podejrzenie naciekania ostrogi, żyły głównej górnej, nerwów przeponowych, aorty, przetyku, kręgow, serca, ściany klatki piersiowej lub

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia rezerwa szpikowa: liczba neutrofilii $>1500/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $>100 \text{ g/l}$, liczba płytek krwi $>100\ 000/\text{mm}^3$; • odpowiednie funkcjonowanie nerek: poziom kreatyniny $<1,5\text{N}$; • odpowiednie funkcjonowanie wątroby: poziom transaminaz $<2\text{N}$, poziom bilirubiny $<2\text{N}$, poziom fosfatazy alkalicznej $<3\text{N}$; • stan fizyczny pozwalający na przyjęcie chemioterapii, radioterapii i operacji; • przewidywana pooperacyjna $\text{FEV}_1 >35\%$ wartości przewidywanej na podstawie badań czynnościowych płuc i scyntygrafii płuc. 	<p>kontralateralnych węzłów chłonnych śródpiersia lub nadobojczykowych węzłów chłonnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie chemioterapią lub radioterapią; • niewydolność oddechowa lub serca w wywiadzie; • rak inwazyjny.
Katakami 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z operacyjnym NDRP w stadium IIIA (T1, T2, T3) z cechą N2 ($>1 \text{ cm}$ wzdłuż krótkiej osi) zgodnie z 6. edycją klasyfikacji TNM; • choroba mierzalna wg WHO; • stopień sprawności 0-1 wg ECOG; • odpowiednie funkcjonowanie hematologiczne, wątroby, serca, nerek (kreatynina $\leq 1,5 \text{ mg}$ lub klirens kreatyniny $\geq 40 \text{ ml/godz.}$) i płuc ($\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ Torr}$, $\text{FEV}_1 \geq 1,5\text{l}$). 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy rak inny niż nieczerniakowy rak skóry lub odpowiednio leczony rak in situ szyjki macicy w stadium I; • niekontrolowana dusznica bolesna; • zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie lub zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies.; • zwłóknienie płuc widoczne na TK; • POChP ($\text{FEV}_1 \leq 65\%$) • utrata masy ciała $>10\%$ w ciągu ostatnich 6 mies.
Pless 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-75 lat z miejscowo zaawansowanym NDRP w stadium IIIA-N2 (T1-3N2M0) zgodnie z 6. edycją klasyfikacji TNM potwierdzonym patomorfologicznie; stopień zaawansowania nowotworu określano za pomocą PET-TK i MRI mózgu; N2 potwierdzano za pomocą mediastinoskopii, ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej, ultrasonografii endoskopowej lub bronchoskopii z przezoskrzelową aspiracją cienkoigłową; • pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP i węzłami chłonnymi N2 niedostępnymi do biopsji (np. węzły aorty w regionie 5 i 6) kwalifikowały się pod warunkiem, że węzeł N2 miał średnicę $>1 \text{ cm}$ i był PET dodatni, a węzły N3 miały średnicę $<1 \text{ cm}$ i były PET-ujemne. • stopień sprawności 0-1 wg ECOG; • akceptowalne funkcjonowanie serca i płuc; • odpowiednie funkcjonowanie wątroby, szpiku i nerek (klirens kreatyniny $>1 \text{ ml/s}$ [60 ml/min]); 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do badania.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pisters 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IB, II lub wybrane przypadki IIIA (T2N0, T1-2N1, T3N0-1), ze stopniem sprawności 0-1 wg ECOG, nieleczeni uprzednio za pomocą chemioterapii lub radioterapii; • odpowiednia czynność hematologiczna, nerek i wątroby; • przewidywana pooperacyjna FEV₁ $\geq 1,0$ l; • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST. 	<ul style="list-style-type: none"> • Guz Pancoasta; • zajęte węzły chłonne śródpiersia po tej samej stronie; • cecha N2.
Winton 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat po doszczętej resekcji guza T2N0, T1N1 lub T2N1 (stadium IB lub II) NDRP po przedoperacyjnej TK oraz śródoperacyjnej resekcji lub biopsji węzłów chłonnych śródpiersia $\geq 1,5$ cm; • akceptowalna charakterystyka wyjściowa; • stopień sprawności 0-1 wg ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> • niekompletna przedoperacyjna lub śródoperacyjna ocena stopnia zaawansowania; • niekompletna resekcja guza; • resekcja klinowa lub segmentowa; • zajęcie węzłów chłonnych tchawiczko-oskrzelowych lub bardziej centralnych węzłów chłonnych śródpiersia; • mieszane cechy histologiczne; • guz T3; • rozproszony płatowy lub wielogniskowy rak oskrzelikowo-pęcherzykowy; • rak piersi, rak nerkowokomórkowy, czerniak lub inne nowotwory złośliwe leczone w ciągu ostatnich 5 lat; • klinicznie istotna dysfunkcja serca; • aktywna infekcja; • zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne.
Douillard 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-75 lat z histologicznie potwierdzonym NDRP (z wyjątkiem raka oskrzelikowo-pęcherzykowego) w stadium I (tylko T2N0), II lub IIIA po doszczętej resekcji guza (R0); • stopień sprawności 0-2 wg WHO; • odpowiednie funkcje biologiczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • współwystępowanie innego nowotworu (z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka in situ szyjki macicy); • inne nowotwory w wywiadzie.
Ou 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-75 lat po doszczętej resekcji NDRP w stadium III-N2 za pomocą lobektomii lub pneumonektomii; • stopień sprawności 0-1 wg ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny nowotwór w wywiadzie; • współwystępowanie innej poważnej nieustabilizowanej choroby;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • brak znacznej utraty masy ciała (<5%) • odpowiednia rezerwa szpikowa (liczba białych krwinek: $\geq 4,0 \times 10^9$, liczba płytek krwi: $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina: ≥ 10 g/l); • odpowiednie funkcjonowanie wątroby (ALT i AST w granicach normy); • odpowiednie funkcjonowanie nerek (klirens kreatyniny: ≥ 40 ml/min); • 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywna niekontrolowana infekcja; • wcześniejsze leczenie za pomocą chemioterapii, immunoterapii, radioterapii klatki piersiowej; • resekcja rękawowa lub klinowa; • pacjenci z potencjalnie zajęтыми węzłami chłonnymi śródpiersia (>1 cm średnicy) w >1 miejscu lub z dużymi węzłami chłonnymi śródpiersia przed operacją (pacjenci ci otrzymali neoCT lub radykalną CRT).
Strauss 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym NDRP w stadium IB (T2N0) po lobektomii lub pneumonektomii; • stopień sprawności 0-1 wg ECOG • ujemne węzły chłonne w mediastinoskopii i/lub operacji. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do badania.

B-HCG - podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin*); AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immune deficiency syndrome*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); FEV₁ - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; HbsAg - test na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; PaO₂ - ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej; RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; TK - tomografia komputerowa; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); WOCBP - kobiety w wieku rozrodczym (ang. *Women of childbearing potential*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza stanowili 49,7% populacji całkowitej w badaniu CheckMate 816. W pozostałych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej nie badano poziomu ekspresji PD-L1.

Mediana (zakres) wieku w badaniu CheckMate 816 wynosiła 64,5 lat (34-84). Większość populacji w obu grupach stanowili mężczyźni (ok. 71%), Azjaci (ok. 49%) vs Ameryka Północna, Europa, Argentyna i Turcja, pacjenci z 0 stopniem sprawności wg ECOG (ok. 67%) vs 1 stopień wg ECOG, pacjenci w stadium IIIA (ok. 64%) vs stadium IB/II, pacjenci z typem płaskonabłonkowym (ok. 51%) vs typ niepłaskonabłonkowy oraz obecni lub byli palacze (ok. 89%) vs osoby niepalące.

Proces randomizacji w badaniu CheckMate 816 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych oraz populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 816.

Charakterystyka	neoNIVO-CT (N=179)	neoCT (N=179)
Wiek		
mediana (zakres), lata	64 (41-82)	65 (34-84)
<65, n (%)	93 (52,0)	83 (46,4)
≥ 65 , n (%)	86 (48,0)	96 (53,6)
Płeć, n (%)		
mężczyźni, n (%)	128 (71,5)	127 (70,9)
kobiety, n (%)	51 (28,5)	52 (29,1)
Region, n (%)		
Ameryka Północna	41 (22,9)	50 (27,9)
Europa	41 (22,9)	25 (14,0)
Azja	85 (47,5)	92 (51,4)
Argentyna i Turcja	12 (6,7)	12 (6,7)
Wynik w skali ECOG PS, n (%)		
0	124 (69,3)	117 (65,4)
1	55 (30,7)	62 (34,6)
Stadium zaawansowania*, n (%)		
IB lub II	65 (36,3)	62 (34,6)
IIIA	113 (63,1)	115 (64,2)
Typ histologiczny, n (%)		
płaskonabłonkowy	87 (48,6)	95 (53,1)
niepłaskonabłonkowy	92 (51,4)	84 (46,9)
Status palenia, n (%)**		
Pacjent nigdy nie palił	19 (10,6)	20 (11,2)
Obecny lub były palacz	160 (89,4)	158 (88,3)
Poziom ekspresji PD-L1, n (%)		

Charakterystyka	neoNIVO-CT (N=179)	neoCT (N=179)
Nie do oszacowania	12 (6,7)	13 (7,3)
<1%	78 (43,6)	77 (43,0)
$\geq 1\%$	89 (49,7)	89 (49,7)
1-49%	51 (28,5)	47 (26,3)
$\geq 50\%$	38 (21,2)	42 (23,5)
Obciążenie mutacyjne guza (TMB)^{***}, n (%)		
nie do oszacowania lub nie raportowano	91 (50,8)	89 (49,7)
<12,3 mutacji na milion par zasad	49 (27,4)	53 (29,6)
$\geq 12,3$ mutacji na milion par zasad	39 (21,8)	37 (20,7)
Pochodna platyny, n (%)		
cisplatyna	124 (69,3)	134 (74,9)
karboplatyna	39 (21,8)	33 (18,4)

* 1 pacjent w grupie neoCT był w stopniu IA, po 1 pacjencie w grupie neoNIVO-CT i neoCT było w stopniu IV wg 7. Edycji klasyfikacji TNM; ** status palenia u 1 pacjenta w grupie neoCT był nieznan; *** TMB nie było oceniane w Chinach - pacjentów tych zaklasyfikowano do kategorii nie do oszacowania lub nie raportowano.

W badaniach RCT włączonych do metaanalizy sieciowej pacjenci byli w średnim wieku ok. 60 lat (54-65) i we wszystkich badaniach przewagę stanowili mężczyźni (61-89%). W 3 badaniach (Li 2009, Katakami 2012, Ou 2010) 100% populacji stanowili Azjaci (badania były przeprowadzone odpowiednio w Chinach, Japonii i Chinach). We wszystkich badaniach pacjenci byli w dobrym stanie fizycznym (0-1 wg ECOG), jedynie w badaniu Felip 2010 i Douillard 2006 włączono również chorych ze stopniem sprawności 2 wg ECOG, jednak stanowili oni zdecydowaną mniejszość (odpowiednio <1% i 3%). We wszystkich badaniach włączono chorych zarówno z płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym NDRP. Stopień zaawansowania nowotworu u chorych włączonych do badań mieścił się w zakresie IB-IIIa i był uznawany za operacyjny.

Tab. 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach randomizowanych włączonych do analizy.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata, średnia	Mężczyźni (%)	Azjaci (%)	Stopień sprawności (%)		Typ raka (%)	
						0	1	SC	NSC
Forde 2022	neoCT	179	65	71	52	65	35	53	47
	neoNIVO-CT	179	64	72	48	69	31	49	51
Felip 2010	S	210	64	88	NR	49*	50*	50	50†
	neoCT	199	65	88	NR	44*	54*	54	46†
	adjCT	210	64	86	NR	45	53	49	51†
Scagliotti 2012	neoCT	129	61	78	NR	74	26	37	63†
	S	141	63	89	NR	70	30	45	55†
Li 2009	neoCT	28	56	68	100	36	64	36	64†
	S	28	62	61	100	29	71	29	71†
Girard 2010	neoCT	14	56	64	NR	71	29	57	43†
	neoCRT	17		88	NR	82	18	41	59†
	neoCRT	15		87	NR	73	27	60	40†
Katakami 2012	neoCT	29	57	66	100	NR	NR	28	72†
	neoCRT	31	58	68	100	NR	NR	16	84†
Pless 2015	neoCRT	117	60	67	NR	71	29	36	64†
	neoCT	115	59	67	NR	69	31	31	69†
Pisters 2010	neoCT	169	65	64	<1	66	34	34	66†
	S	168	64	68	<1	63	37	42	58†
Winton 2005	adjCT	242	61	66	NR	50	50	37	53
	S	240	61	64	NR	46	51	38	53
Douillard 2006	adjCT	407	59	85	NR	48	47*	59	40
	S	433	59	87	NR	52	44*	58	41
Ou 2010	adjCT	79	54	71	100	NR	NR	22,8	77,2
	S	71	59	76	100	NR	NR	33,8	66,2
Strauss 2008	adjCT	173	61	65	NR	56	44	35	65†
	S	171	62	63	NR	58	41	34	66†

neoCRT - chemioradioterapia neoadjuwantowa; neoCT - chemioterapia neoadjuwantowa; NR - nie raportowano (ang. *not reported*); NSC - rak niepłaskonabłonkowy (ang. *non squamous cell*); S - operacja (ang. *surgery*); SC - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell*).

* w badaniu Felip 2010 i Douillard 2006 włączono również chorych ze stopniem sprawności 2 wg ECOG (odpowiednio <1% i 3%); † obliczono na podstawie odsetka chorych z płaskonabłonkowym NDRP.

Tab. 27. Stopień zaawansowania nowotworu w badaniach randomizowanych włączonych do analizy.

Badanie	N	Kryteria włączenia	Edycja TNM	Stadium (%)*					Węzły chłonne(%)		
				IA	IB	IIA	IIB	IIIA	N0	N1	N2
Forde 2022	358	IB (T>4cm) - IIIA	7	<1	5	17	13	64	NR	NR	NR
Felip 2010	619**	IA (T>2cm) - II (T3N1)	6	11	64	1	22	1	85	15	0
Scagliotti 2012	270	IB - II (T3N1)	5	2	47	4	44	3	49	51	0
Li 2009	56	IIIA	ISS (1997)	0	0	0	0	100	0	23	77
Girard 2010	46	IIIA N2	ISS (1997)	0	0	0	0	100	0	0	100
Katakami 2012	60	IIIA N2	6	0	0	0	0	100	0	0	100
Pless 2015	232	IIIA N2	6	0	0	0	0	100	0	0	100
Pisters 2010	337	IB - II (T3N1)	5	0	68		33		NR	NR	0
Winton 2005	482	IB-II (T2N0, T1N1, T2N1)	bd	0	45,5	14,5	40	0	45,5	55,5	0
Douillard 2006	840***	IB-IIIA	TNM (1986)	0	36	24		39	44	29	27
Ou 2010	150	IIIA N2	bd	0	0	0	0	100	0	0	100
Strauss 2008	344	IB (T2N0)	ISS (1997)	0	99	0	0	0	99	0	0

ISS - *International Staging System*; N - węzły chłonne (ang. *lymph nodes*); NR - nie raportowano (ang. *not reported*); T - guz (ang. *tumor*); * może nie sumować się do 100% z powodu zaokrągleń oraz nieuwzględnienia pacjentów w stadium IIIB/IV (<1%) oraz pacjentów bez określonego stadium zaawansowania nowotworu (ok. 1%) w niektórych badaniach; ** 1 pacjent został włączony do badania pomimo stadium IV (T4N0); *** 4 pacjentów włączono do badania pomimo stadium IIIB/IV.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

W badaniu CheckMate 816 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) oraz całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *complete pathological response*, pCR), natomiast drugorzędowe punkty końcowe stanowiły duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), przeżycie całkowite (OS) oraz czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). Dodatkowo, w badaniu CheckMate 816 oceniano m.in. odsetek odpowiedzi obiektywnych, punkty końcowe związane z operacją, jakość życia, przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) oraz bezpieczeństwo terapii.

W niniejszym przeglądzie uwzględniono również czas do wstąpienia nawrotu lokoregionalnego (ang. *time to locoregional recurrence*, TTLR), który nie był predefiniowanym punktem końcowym w badaniu CheckMate 816 - dane dla TTLR analizowano *post hoc* na potrzeby modelu ekonomicznego (NICE STA 2022).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 28. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploacyjne
CheckMate 816	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - czas od randomizacji do progresji wykluczającej operację, progresji lub nawrotu choroby (ocena BICR na podstawie kryteriów RECIST v. 1.1) po operacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; całkowita odpowiedź patomorfologiczna (0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych) (pCR) na podstawie oceny BIPR. 	<ul style="list-style-type: none"> Duża odpowiedź patomorfologiczna ($\leq 10\%$ żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych) (ang. MPR) na podstawie oceny BIPR; przeżycie całkowite (OS); czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) na podstawie oceny BICR - odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią radiologiczną przed operacją; wykonalność operacji (odsetek opóźnionych lub odwołanych operacji, czas trwania operacji, długość pobytu w szpitalu, metoda i zakres operacji), częstość występowania okołoperacyjnych i pooperacyjnych powikłań (ZN/ ciężkich ZN związanych z operacją, w tym zapalenia płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, ponownego przyjęcia na Oddział Intensywnej Terapii, migotania przedsionków lub innego częstoskurczu nadkomorowego do 90 dni po operacji); bezpieczeństwo i tolerancja, tj. częstość występowania ZN, ciężkich ZN, zgonów i nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; parametry farmakokinetyczne; jakość życia - kwestionariusz EQ-5D-3L; przeżycie wolne od zdarzeń po następnej linii leczenia (EFS2) - czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnie udokumentowanej progresji choroby według oceny badacza po zastosowaniu kolejnej linii terapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze; u pacjentów bez udokumentowanej progresji w czasie kolejnej (pierwszej) linii terapii, którzy rozpoczęli kolejną (drugą) linię założono, że progresja wystąpiła w momencie rozpoczęcia drugiej linii terapii; ocena biomarkerów predykcyjnych, w tym ekspresji PD-L1, obciążenia mutacyjnego guza (TMB) i klirensu ctDNA*, mających wpływ na skuteczność kliniczną (EFS i OS);
Felip 2010	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od choroby (DFS). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią. 	<ul style="list-style-type: none"> brak
Scagliotti 2010	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); 	<ul style="list-style-type: none"> brak

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploacyjne
		<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią. 	
Li 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • odsetek odpowiedzi na leczenie; • zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Girard 2010	<ul style="list-style-type: none"> • możliwość leczenia skojarzonego przedoperacyjnego mierzona poprzez odsetek pacjentów, którzy przeżyli od rozpoczęcia leczenia do 22 tyg. bez niehematologicznych ZN 4. stopnia 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena późnej toksyczności; • odsetek odpowiedzi na leczenie; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie bez progresji (PFS) 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Katakami 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) po 5 latach. 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi na leczenie; • zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią; • odsetek wykonanych operacji; • odsetek pacjentów z obniżonym stopniem zaawansowania raka; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • chorobowość operacyjna; • przeżycie bez progresji (PFS); • wzorce niepowodzeń. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploracyjne
Pless 2015	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); odsetek operacji po leczeniu neoadjuwantowym; odsetek zgonów w ciągu 30 dni po operacji; zdarzenia niepożądane; odsetek resekcji całkowitych; odsetek odpowiedzi obiektywnych, w tym całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie; wzorce niepowodzeń (miejscowy vs odległy) predykcyjna i prognostyczna wartość określania stopnia zaawansowania za pomocą badania PET; ICER dla radioterapii; 	<ul style="list-style-type: none">
Pisters 2010	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS). wzorce nawrotów choroby; chorobowość i śmiertelność operacyjna; odpowiedź na chemioterapię; zdarzenia niepożądane związane z chemioterapią. 	<ul style="list-style-type: none"> brak
Winton 2005	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od nawrotu; bezpieczeństwo, toksyczność chemioterapii, 	<ul style="list-style-type: none">

Badanie	Pierwszorzędowe	Drugorzędowe	Eksploacyjne
		<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia. 	
Douillard 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Ou 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • toksyczność i bezpieczeństwo chemioterapii; • wzorce nawrotów. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Strauss 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS). 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od choroby (DFS); • toksyczność chemioterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak

BICR - zaślepiiony niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*); BIPR - zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*); ctDNA - krążące DNA nowotworowe (ang. *circulating tumor DNA*); MPR - duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*); pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*);

* zmiana z wykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 1 do niewykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 3 terapii przedoperacyjnej.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów w poszczególnych badaniach, którzy przegrali leczenie wraz z przyczynami przerwania leczenia, przy czym w kilku badaniach powody przerwania leczenia nie zostały podane. W ramieniu S odsetek przerwania leczenia w grupie pacjentów poddanych operacji przyjęto na 0%.

W badaniu CheckMate 816 6,2% pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 15,3% pacjentów w grupie neoCT przerwało leczenie. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniu CheckMate 816 było wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (neoNIVO-CT vs neoCT: 5,7% vs 6,8%). Podobnie, w pozostałych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej, główną przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Tab. 29. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy, cz.1.

Badanie	Populacja ITT/leczeni, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia cz.1.								
			Progresja choroby, n (%)	ZN, związane z leczeniem, n (%)	ZN niezwiązane z leczeniem, n (%)	Wycofanie zgody przez pacjenta, n (%)	Przerwanie leczenia na prośbę pacjenta, n (%)	Brak spełnienia kryteriów włączenia, n (%)	Zgon, n (%)	Inne, n (%)	
CheckMate 816											
neoNIVO-CT	179/176*	11 (6,2)	1 (0,6)	10 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
neoCT	179/176**	27 (15,3)	2 (1,1)	12 (6,8)	3 (1,7)	4 (2,3)	5 (2,8)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Felip 2010											
S	210/200	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
neoCT	199/193	13 (6,7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
adjCT	210/139	11 (7,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Scagliotti 2012											
S	141/136	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
neoCT	129/127	18 (14,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Li 2009											
S	28/28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
neoCT	28/26	2 (7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Girard 2010 [#]											
neoCT _A	14/14	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
neoCRT _B	17/17	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
neoCRT _C	15/15	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Katakami 2012											
neoCT	29/29	4 (14)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
neoCRT	31/29	9 (31)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Pless 2015											

neoCT	115/115	12 (10) ^{***}	3 (3)	7 (6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1)	3 (3)
neoCRT	117/117	9 (8)	1 (1)	5 (4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1)	2 (2)
Pisters 2010										
S	168/165	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
neoCT	169/164	34 (21)	3 (2)	13 (8)	0 (0,0)	5 (3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2)	10 (6)
Winton 2005										
S	240/240	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
adjCT	242/231	121 (52)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Douillard 2006										
S	433/433	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
adjCT	407/368	166 (45)	0 (0,0)	57 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	79 (21)	0 (0,0)	9 (2)	21 (6)
Ou 2010										
S	71/71	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
adjCT	79/79	12 (15,2)	4 (5,1)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Strauss 2008										
S	171/165	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
adjCT	173/166	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

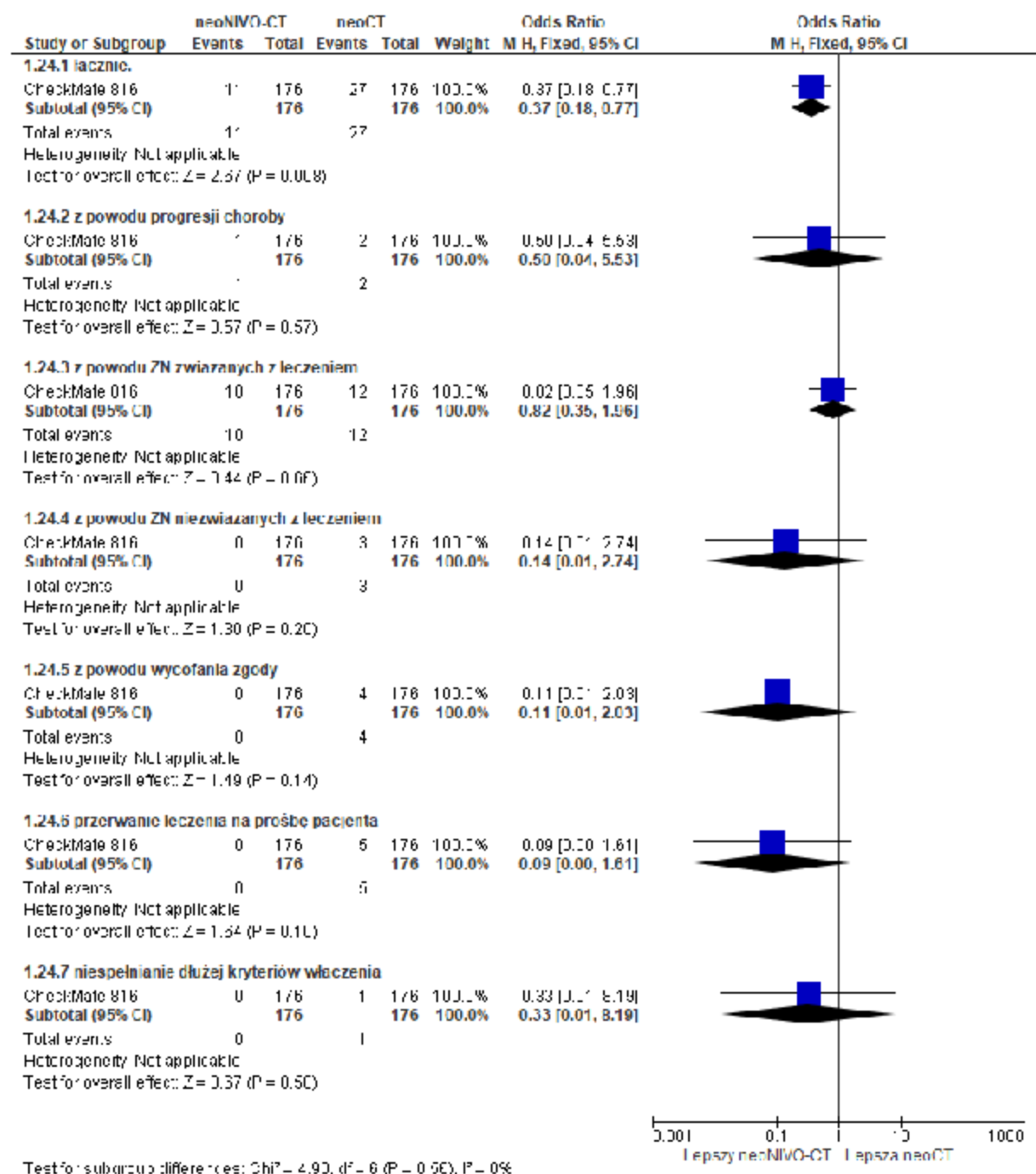
*1 (0,6%) pacjent nie otrzymał leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego niezwiązanego z leczeniem, 2 (1,1%) pacjentów nie spełniło dłużej kryteriów włączenia do badania; ** 2 (1,1%) pacjentów wycofało zgodę, 1 (0,6%) pacjent nie spełniał dłużej kryteriów włączenia do badania; *** liczba pacjentów mniejsza niż suma pacjentów z poszczególnymi przyczynami przerwania leczenia - prawdopodobnie u 1 pacjenta wystąpiła >1 przyczyna przerwania leczenia; # wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane cykle chemioterapii (1 pacjent, nie podano grupy, doznał silnej reakcji anafilaktycznej po podaniu paklitakselu i był leczony poza protokołem), 2 pacjentów w grupie B i 3 pacjentów w grupie C nie otrzymało pełnej dawki radioterapii; ## w tabeli przedstawiono przyczyny przerwania chemioterapii, dodatkowo 19 (16%) pacjentów w grupie neoCRT nie rozpoczęło radioterapii z powodu progresji choroby (6 pacjentów), zgonu (1 pacjent), zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią (4 pacjentów), wycofania zgody (2 pacjentów), braku spełnienia kryteriów włączenia (3 pacjentów), innych przyczyn (3 pacjentów).

W grupie neoNIVO-CT istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów przerwał leczenie w porównaniu do grupy neoCT (OR=0,37 [95% CI: 0,18; 0,77], p=0,008, RD=-0,09 [95% CI: -0,16; -0,03], p=0,005, NNT_{29,5 mies.} =11 [95% CI: 7; 38]).

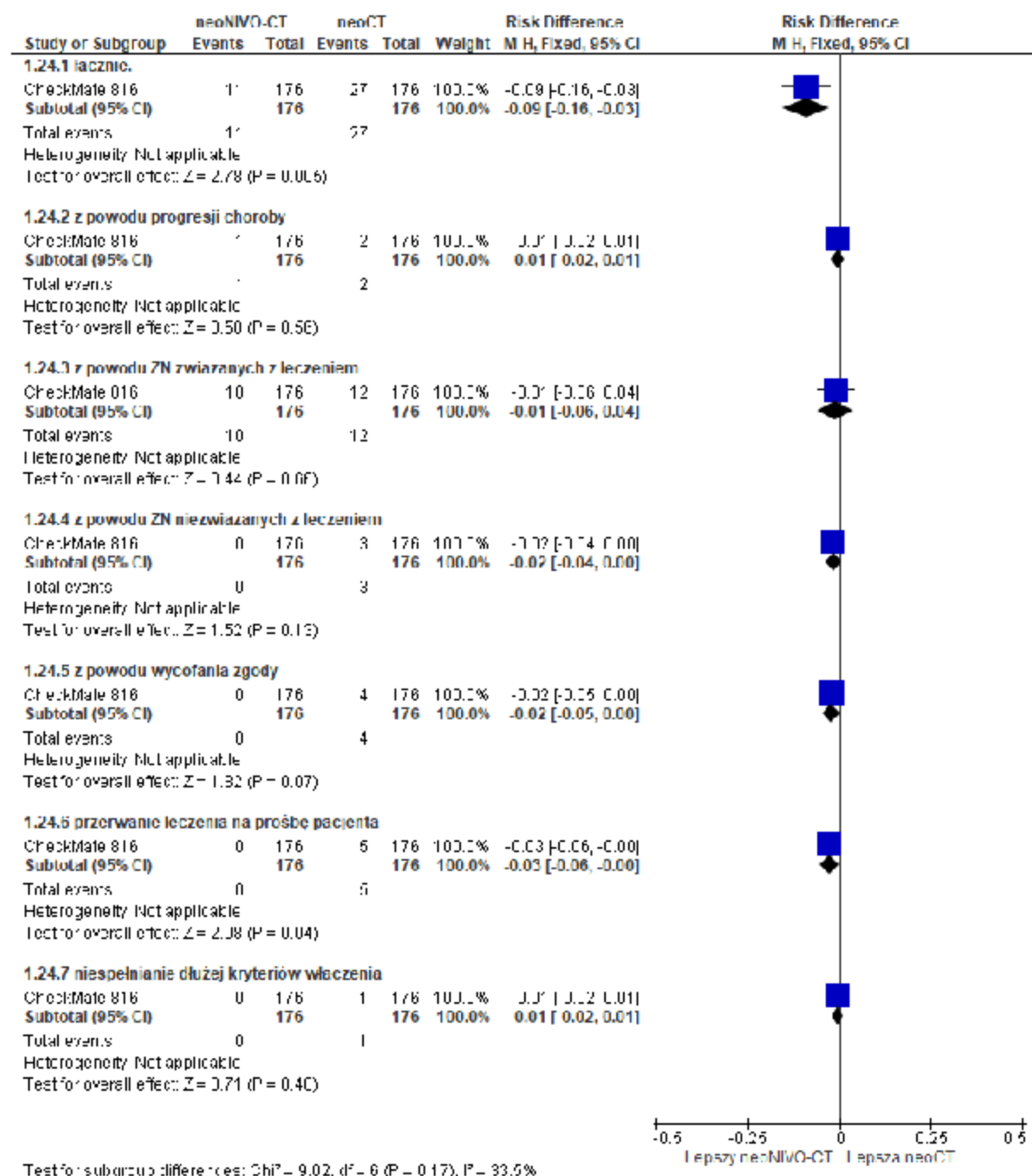
Tab. 30. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 816.

Badanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CheckMate 816	11 (6,2)/ 27 (15,3)	176/ 176	0,37 [0,18; 0,77]	0,008	-0,09 [-0,16; - 0,03]	0,005	11 [7; 38]
Przyczyny przerwania leczenia							
Progresja choroby	1 (0,6)/ 2 (1,1)	176/ 176	0,50 [0,04; 5,53]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
ZN związane z leczeniem	10 (5,7)/ 12 (6,8)	176/ 176	0,82 [0,35; 1,96]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
ZN niezwiązane z leczeniem	0 (0), 3 (1,7)	176/ 176	0,14 [0,01; 2,74]	ns	-0,02 [-0,04; 0,00]	ns	na
Wycofanie zgody przez pacjenta	0 (0)/ 4 (2,3)	176/ 176	0,11 [0,01; 2,03]	ns	-0,02 [-0,05; 0,00]	ns	na
Przerwanie leczenia na prośbę pacjenta	0 (0)/5 (2,8)	176/ 176	0,09 [0,00; 1,61]	ns	-0,03 [-0,06; - 0,00]	ns	na
Niespełnianie dłużej kryteriów włączenia	0 (0)/1 (0,6)	176/ 176	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

Rys. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 816 (OR).



Rys. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 816 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 28.09.2023 r. przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym NDRP. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy wnioskowanej substancji czynnej oraz choroby. W obu rejestrach zidentyfikowano 1 badanie, które zostało włączone do niniejszej analizy (badanie CheckMate 816).

Tab. 31. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 28.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02998528	A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 816)	Badanie CheckMate 816 włączone do niniejszego przeglądu

Tab. 32. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 28.09.2023 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2016-003536-21	Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Nivolumab and Ipilimumab versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC	Badanie CheckMate 816 włączone do niniejszego przeglądu

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III (CheckMate 816) bezpośrednio porównujące stosowanie nivolumabu w połączeniu z chemioterapią i chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB/IIIA (7. edycja klasyfikacji TNM), podczas gdy wnioskowana populacja jest węższa i obejmuje chorych w stadium II/IIIA (7. edycja klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Dane dla EFS, pCR i OS u pacjentów w stadium II/IIIA (7. edycja klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816 opracowano na podstawie ChPL Opdivo, gdzie minimalny okres obserwacji wynosił 32,9 mies., natomiast wyniki dla TTDM i TTLR dla wnioskowanej subpopulacji zaczerpnięto z BMS NMA. Dodatkowo, dla MPR dostępne były wyniki w subpopulacji chorych w stadium IB-III A (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, co również przedstawiono poniżej. Pozostałe punkty końcowe oceniono w populacji całkowitej z badania CheckMate 816, co stanowi założenie konserwatywne analizy, ponieważ obejmuje chorych w stadium IB i/lub z PD-L1 $< 1\%$, u których wykazano mniejszą skuteczność nivolumabu w porównaniu do pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium lub z PD-L1 $\geq 1\%$.

W badaniu CheckMate 816 mediana czasu obserwacji wynosiła 29,5 mies. (min. 21 mies.) dla pierwszej analizy okresowej oraz 41,4 mies. (min. 32,9 mies.) dla drugiej analizy okresowej (ChPL Opdivo, abstrakty konferencyjne, postery i dane nieopublikowane zawarte w BMS NMA).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);
- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR);
- duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)
- czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM);
- odpowiedź na leczenie;
- punkty końcowe związane z operacją (np. odsetek wykonanych, opóźnionych i odwołanych operacji, czas trwania operacji, czas pobytu w szpitalu, podejście chirurgiczne, typ operacji, liczba pobranych węzłów chłonnych, długość opóźnienia operacji, kompletność resekcji);
- przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2);
- jakość życia;
- głębokość odpowiedzi patomorfologicznej;
- nawrót po operacji;
- czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. *time to locoregional recurrence*, TTLR).

5.1 Porównanie bezpośrednie

5.1.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

5.1.1.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do jakiegokolwiek progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie operacji, progresji lub nawrotu choroby po operacji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), progresji choroby w przypadku braku operacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

5.1.1.1.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta [95%CI: 44,42; NR], a w grupie neoCT wyniosła 26,71 mies. [95%CI: 13,40; NR]. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,49 [95% CI: 0,29; 0,83], $p < 0,05$).

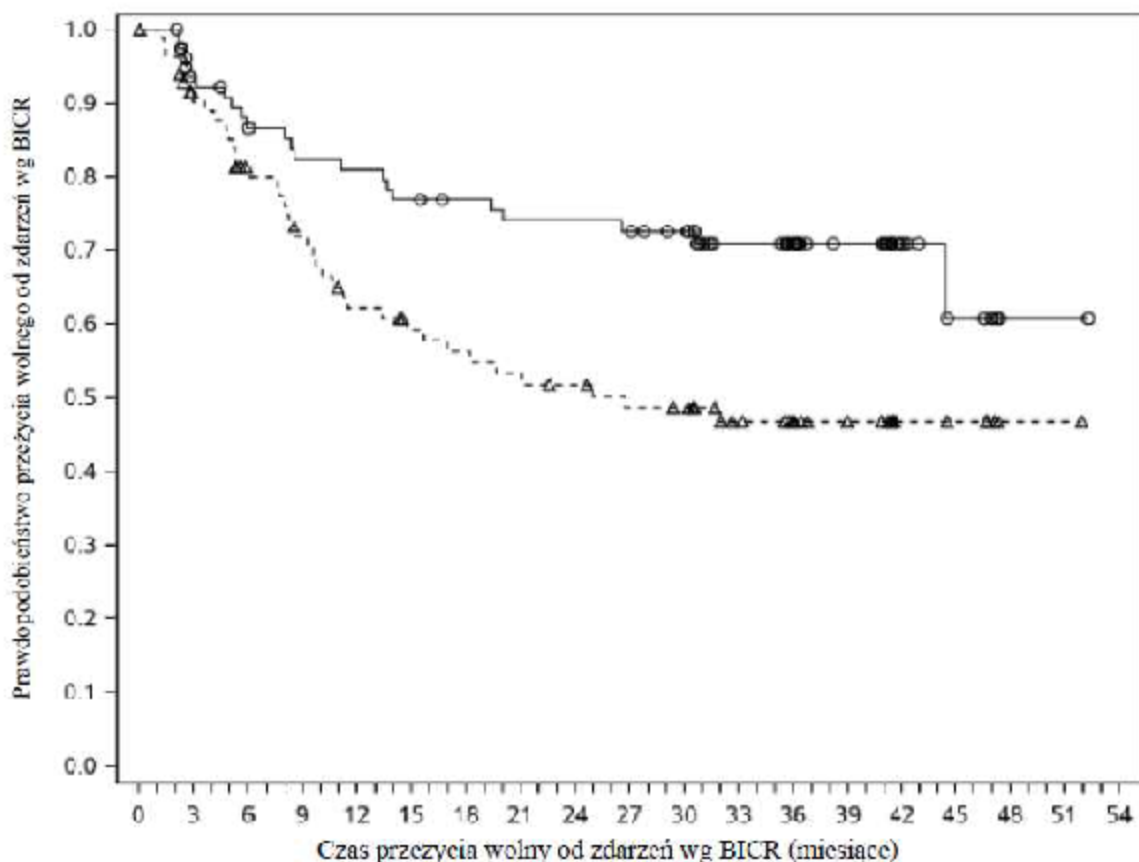
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).

Punkt końcowy	N _e /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
EFS	81/86	NR [44,42; NR]	26,71 [13,40; NR]	0,49 [0,29; 0,83]	<0,05

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności EFS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Nivolumab + chemioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chemioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

○ Nivolumab + chemioterapia (zdarzenia: 22/81), mediana i 95% CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemioterapia (zdarzenia: 39/86), mediana i 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 6 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

Przeżycie wolne od zdarzeń - % chorych, u których wystąpiło zdarzenie (progressja, nawrót, zgon)

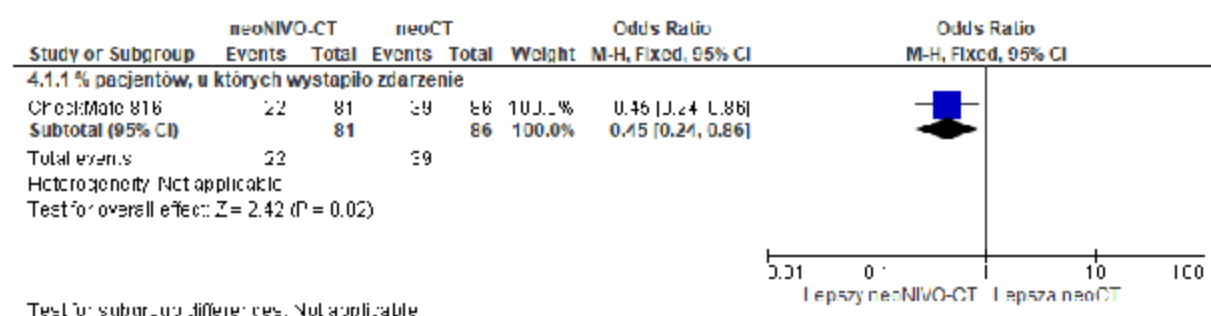
W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT wystąpiło zdarzenie (progressja, nawrót lub zgon) (27,2% vs 45,3%; OR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,86], p=0,02, RD=-0,18 [95% CI: -0,32; -0,04], p=0,01, NNT_{41,4mies.}=6 [95% CI: 4; 26]).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progressja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana okresu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo).

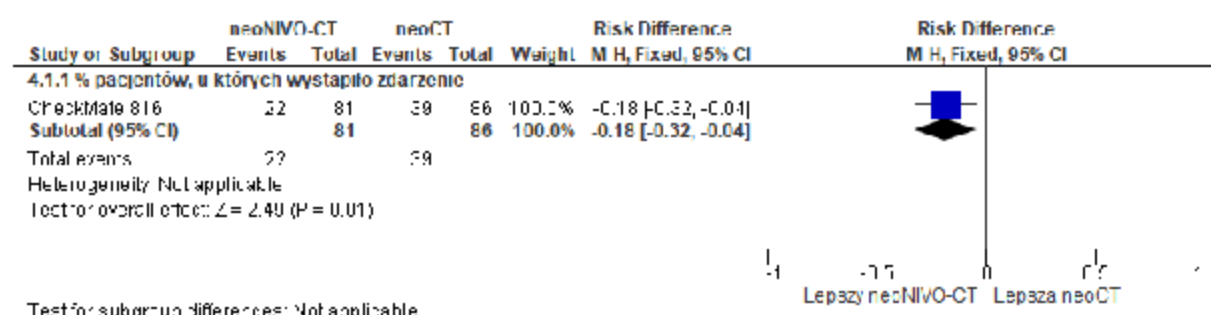
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zdarzenie	22 (27,2) / 39 (45,3)	81 / 86	0,45 [0,24; 0,86]	0,02	-0,18 [-0,32; -0,04]	0,01	6 [4; 26]

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (OR).



Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (RD).



5.1.1.1.2 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W publikacji Forde 2022 przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ spośród których pacjenci w stadium II-IIIa stanowili ok. 94%.

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 29,5 mies.) mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta [95%CI: NR; NR], a w grupie neoCT wyniosła 21,1 mies. [95%CI: 11,5; NR]. Ryzyko wystąpienia z zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 59% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,41 [95% CI: 0,24; 0,70], $p < 0,05$).

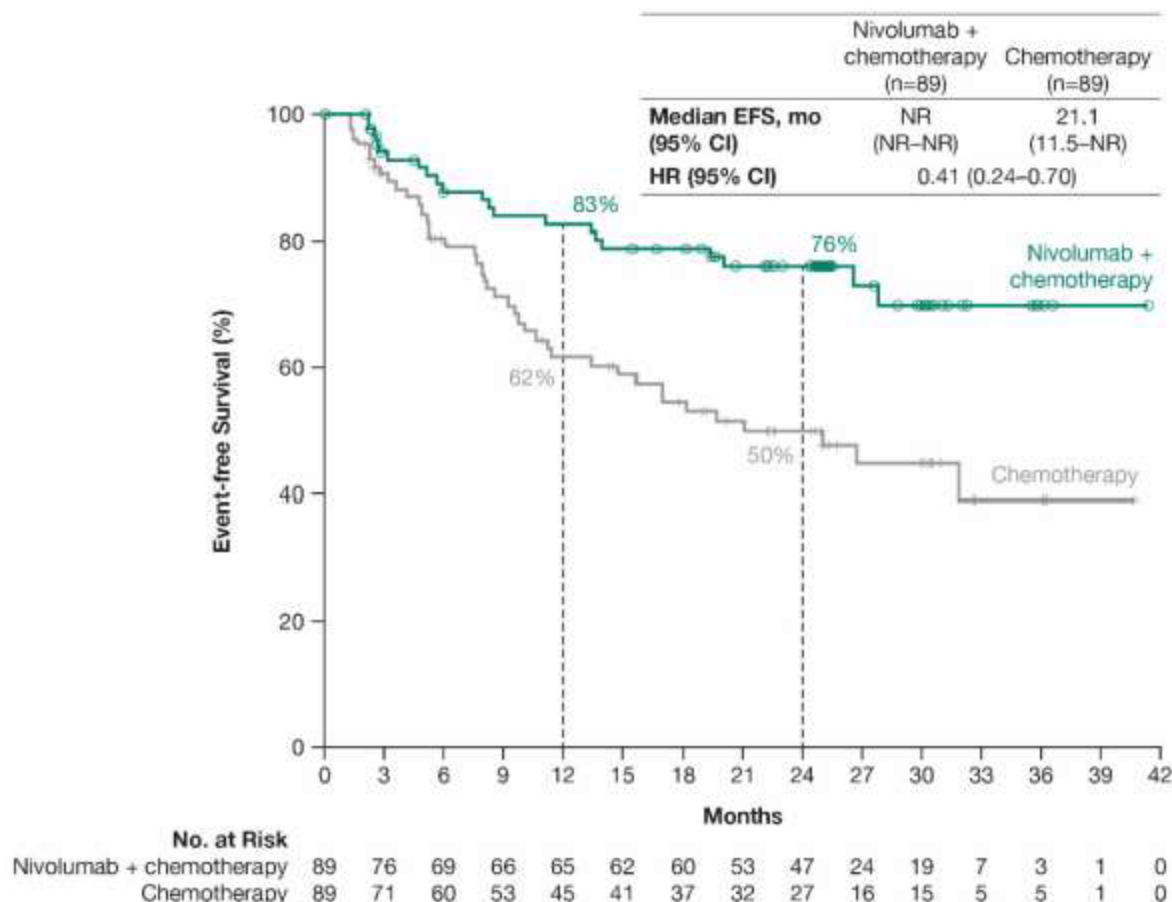
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Punkt końcowy	N/N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
EFS	89/89	NR [NR; NR]	21,1 [11,5; NR]	0,41 [0,24; 0,70]	<0,05

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności EFS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Forde 2022).



Przeżycie wolne od zdarzeń - % chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie (progressja, nawrót, zgon) w określonym czasie

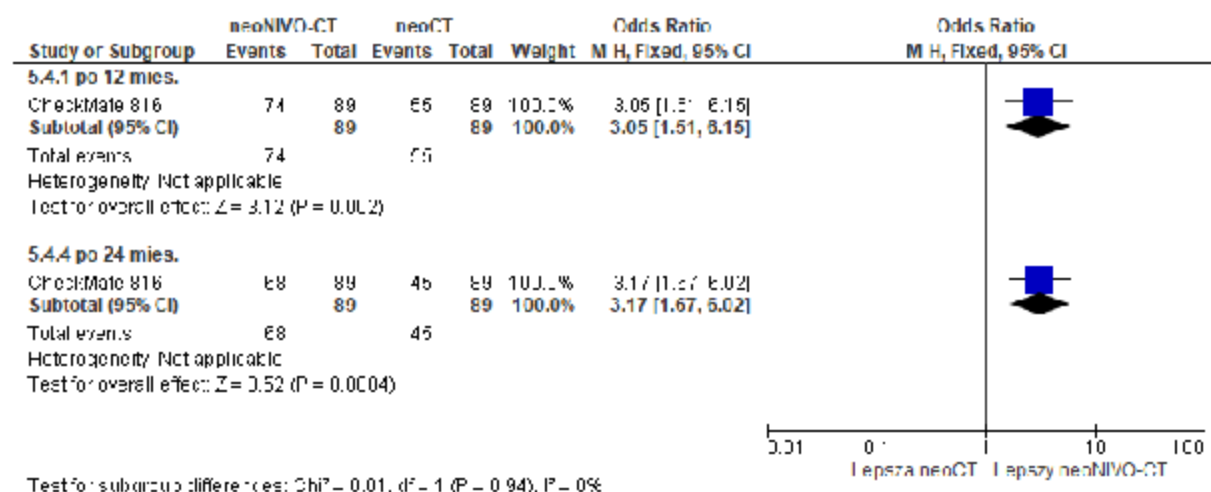
W badaniu CheckMate 816 (mediana czasu obserwacji 29,5 mies.) w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT pozostawał wolny od zdarzeń (EFS; definicja główna) po 12 mies. (OR=3,05 [95% CI: 1,51; 6,15], p=0,002, RD=0,21 [95% CI: 0,09; 0,34], p=0,001, NNT_{12mies.}=5 [95% CI: 3; 12]) oraz po 24 mies. (OR=3,17 [95% CI: 1,67; 6,02], p=0,0004, RD=0,26 [95% CI: 0,12; 0,39], p=0,0002, NNT_{24mies.}=4 [95% CI: 3; 9]).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium B-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

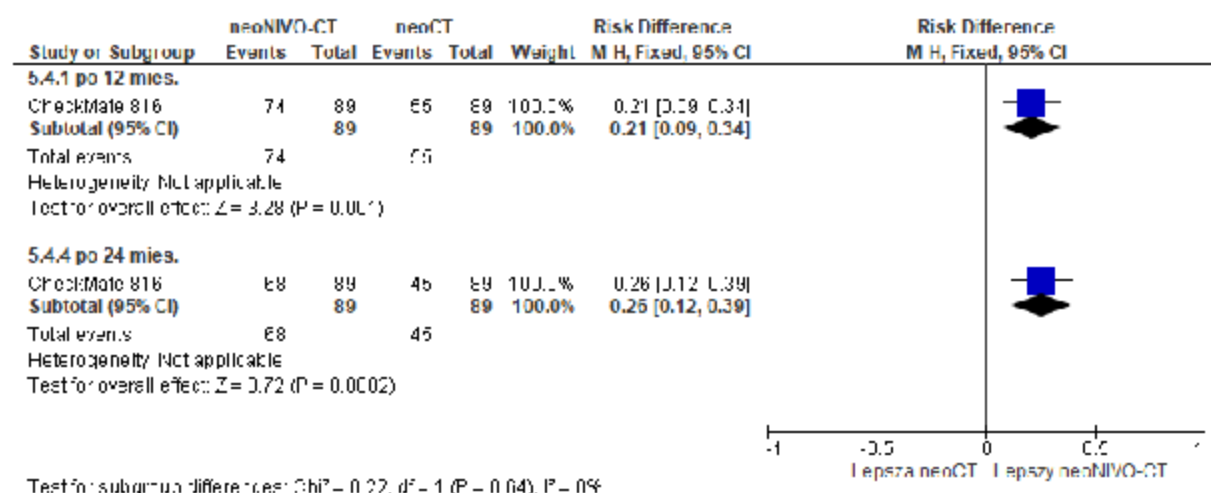
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EFS po 12 mies.	74* (83)/55* (62)	89/89	3,05 [1,51; 6,15]	0,002	0,21 [0,09; 0,34]	0,001	5 [3; 12]
EFS po 24 mies.	68* (76)/45* (50)	89/89	3,17 [1,67; 6,02]	0,0004	0,26 [0,12; 0,39]	0,0002	4 [3; 9]

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium B-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium B-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).



5.1.1.1.3 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń

W badaniu CheckMate 816 (mediana czasu obserwacji 29,5 mies.) mediana przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie neoNIVO-CT wyniosła 31,6 mies. [95%CI: 30,2; NR], a w grupie neoCT - 20,8 mies. [95%CI: 14,0; 26,7]. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 37% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,63 [97,38% CI: 0,43; 0,91], p=0,005).

Podobne wyniki uzyskano w przypadku drugorzędowej definicji EFS (przy braku cenzurowania dla kolejnych terapii) oraz po korekcie względem opcjonalnej terapii adjuwantowej - ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o odpowiednio 37% oraz 35% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (odpowiednio: HR=0,63 [97,38% CI: 0,44; 0,89], p=0,0027 oraz HR=0,65 [95% CI: 0,47; 0,90], p<0,05).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.

Punkt końcowy	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [CI]	p
1	179/179	31,6 [30,2; NR]	20,8 [14,0; 26,7]	0,63 [97,38% CI: 0,43; 0,91] 0,63 [95% CI: 0,45; 0,87]	0,005
2	179/179	31,6 [27,8; NR]	19,0 [14,0; 25,2]	0,63 [97,38% CI: 0,44; 0,89]	0,0027
3	179/179	bd	bd	0,65 [95% CI: 0,47; 0,90]	<0,05

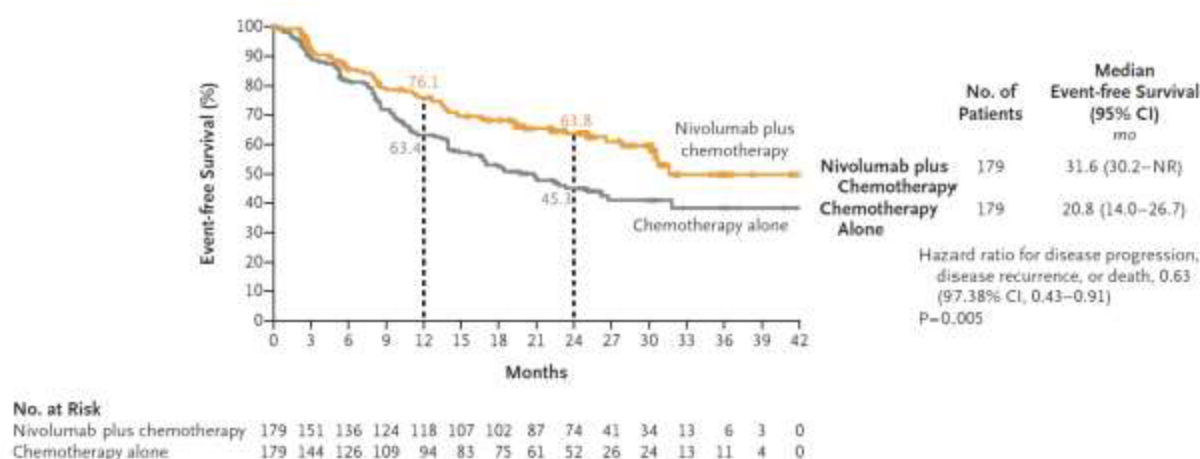
1 - definicja główna - czas od randomizacji do jakiegokolwiek progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie operacji, progresji lub nawrotu choroby po operacji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), progresji choroby w przypadku braku operacji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

2 - definicja główna + brak cenzurowania dla kolejnych terapii (definicja drugorzędowa).

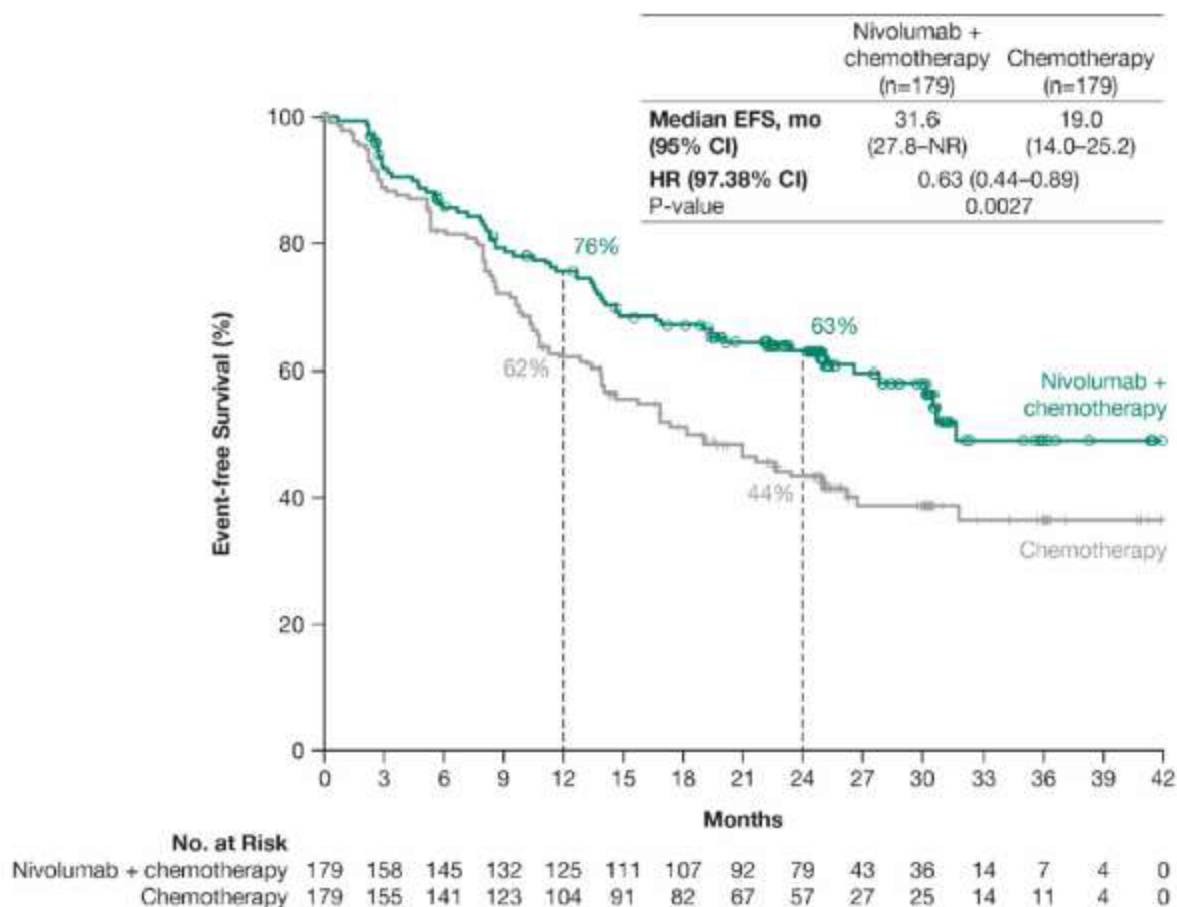
3 - definicja główna + korekta względem opcjonalnej terapii adjuwantowej.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności EFS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.

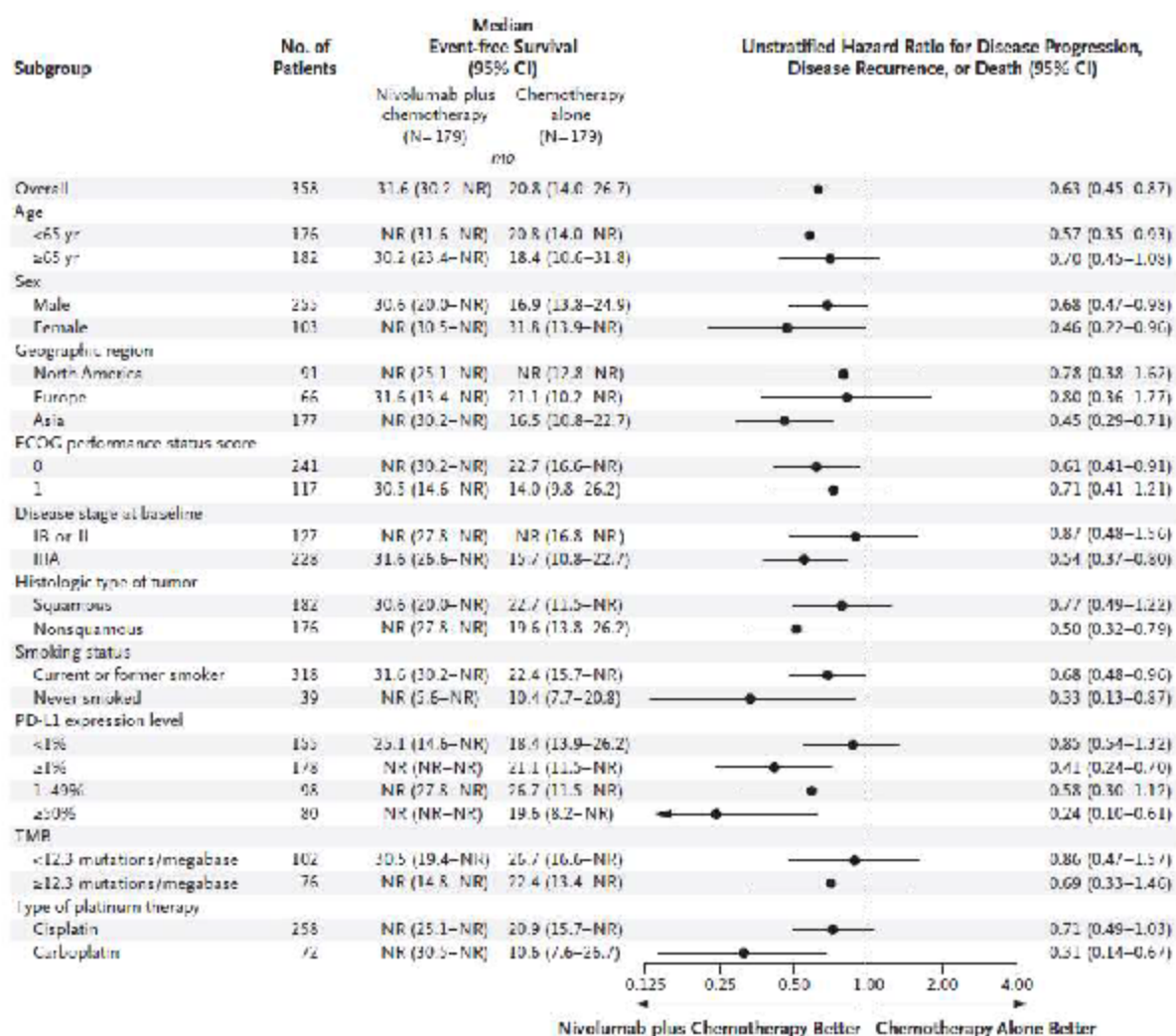


Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja drugorzędowa, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.



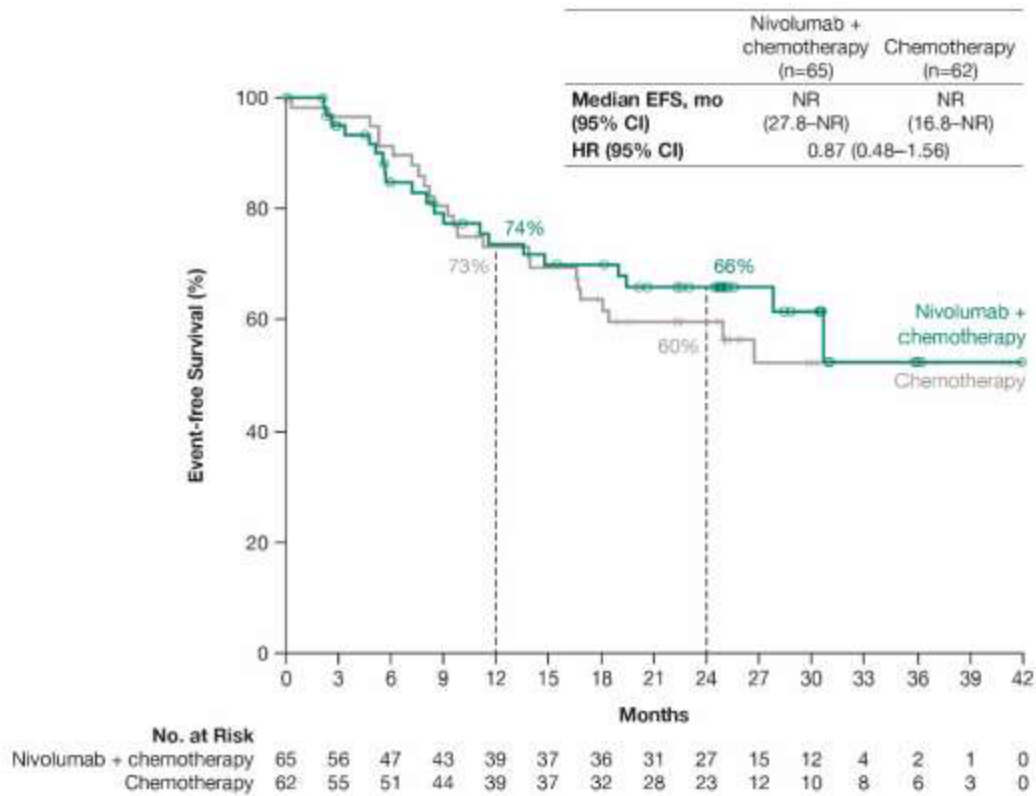
Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w większości analizowanych podgrup, przy czym należy zauważyć, że większa korzyść była obserwowana u chorych w stadium IIIA niż w stadium IB/II, u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ niż PD-L1 $< 1\%$ oraz u chorych z niepłatkonabłonkowym NDRP w porównaniu z typem płatkonabłonkowym. Ponadto, zaobserwowano znaczny wpływ na wyniki EFS regionu geograficznego, z którego pochodzą pacjenci, gdzie uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 55% u Azjatów oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u chorych pochodzących z Ameryki Północnej i Europy.

Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Analiza w podgrupach.

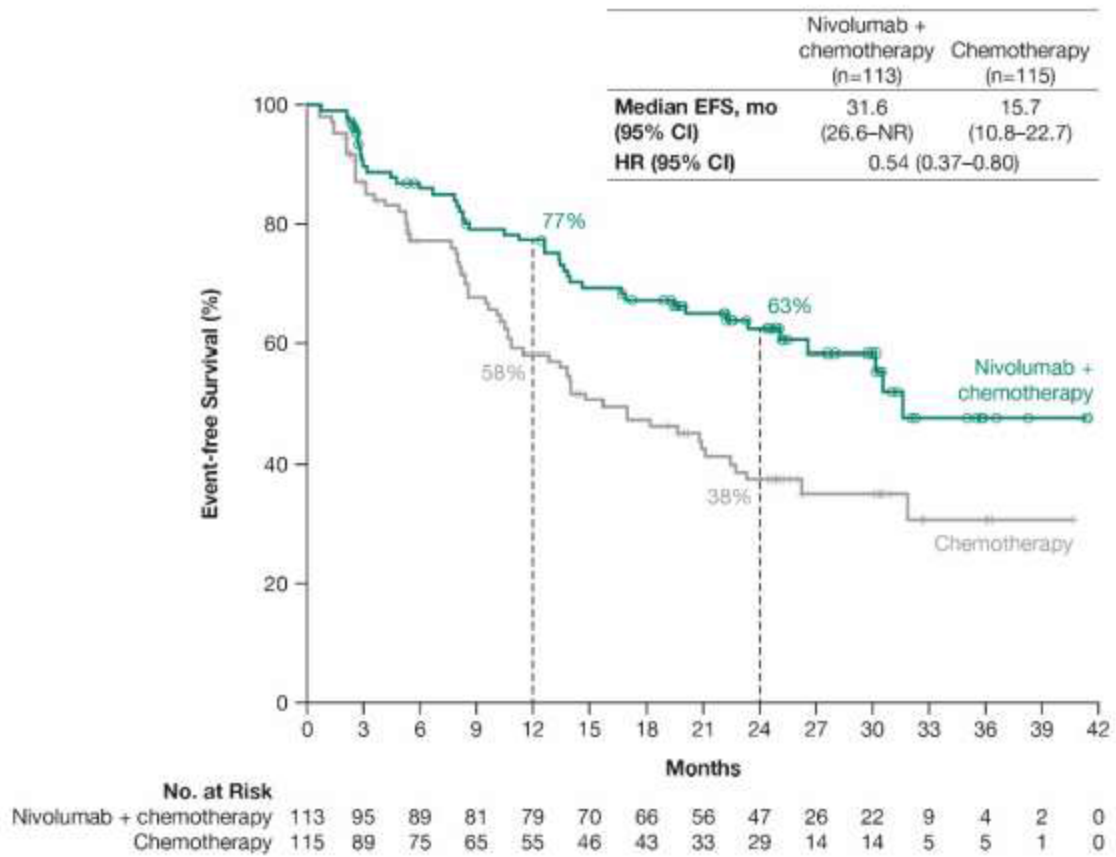


Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia EFS (definicja główna) w zależności od czasu dla wybranych subpopulacji w badaniu CheckMate 816.

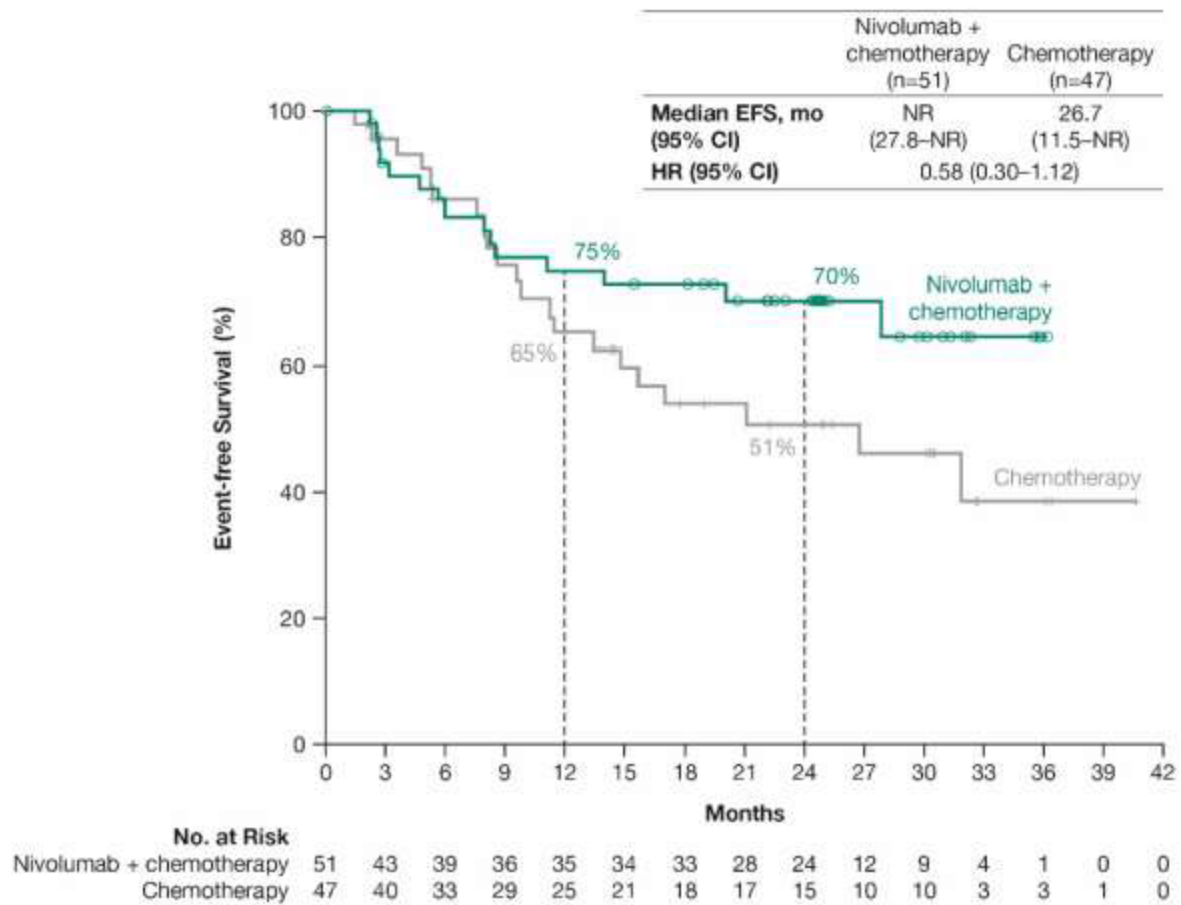
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z NDRP stopnia IB/II.



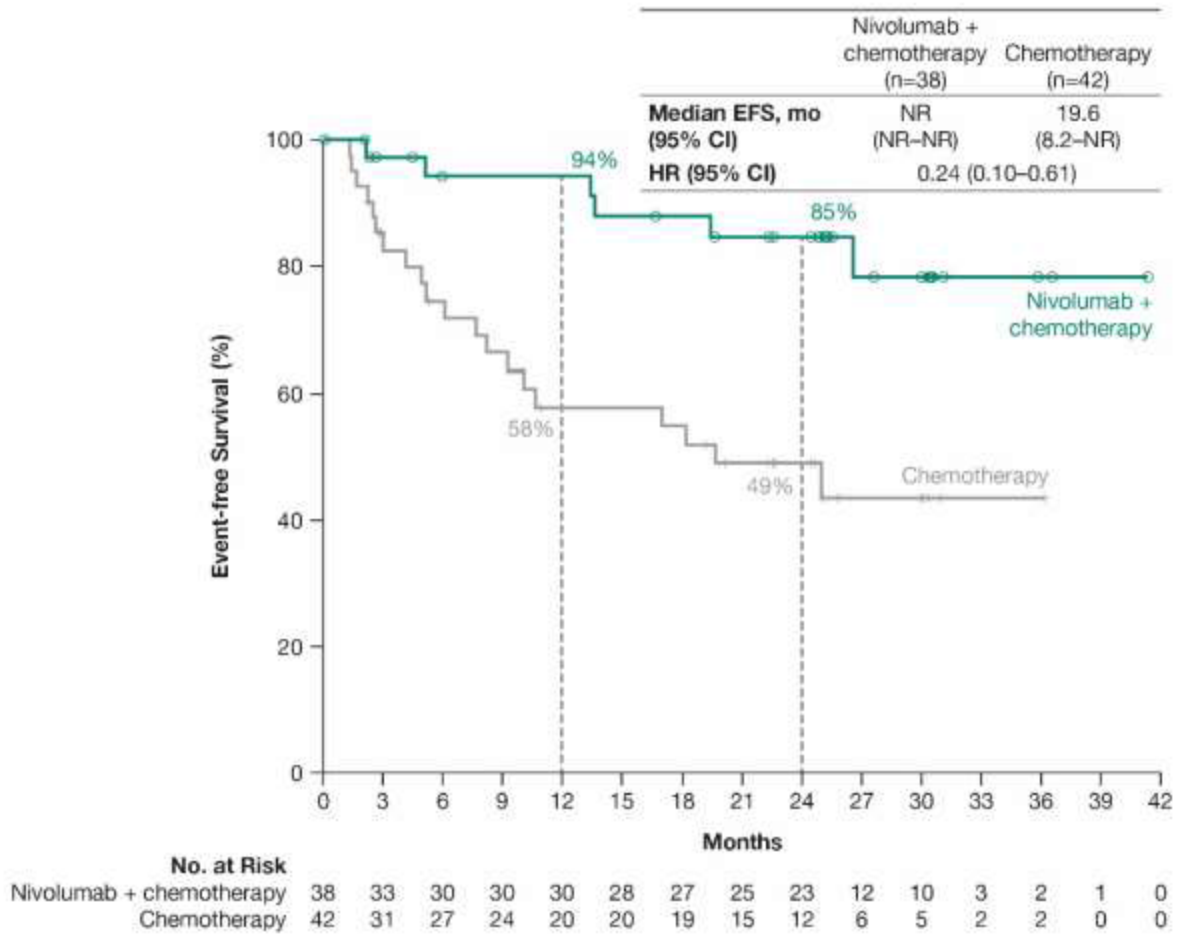
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z NDRP stopnia IIIA.



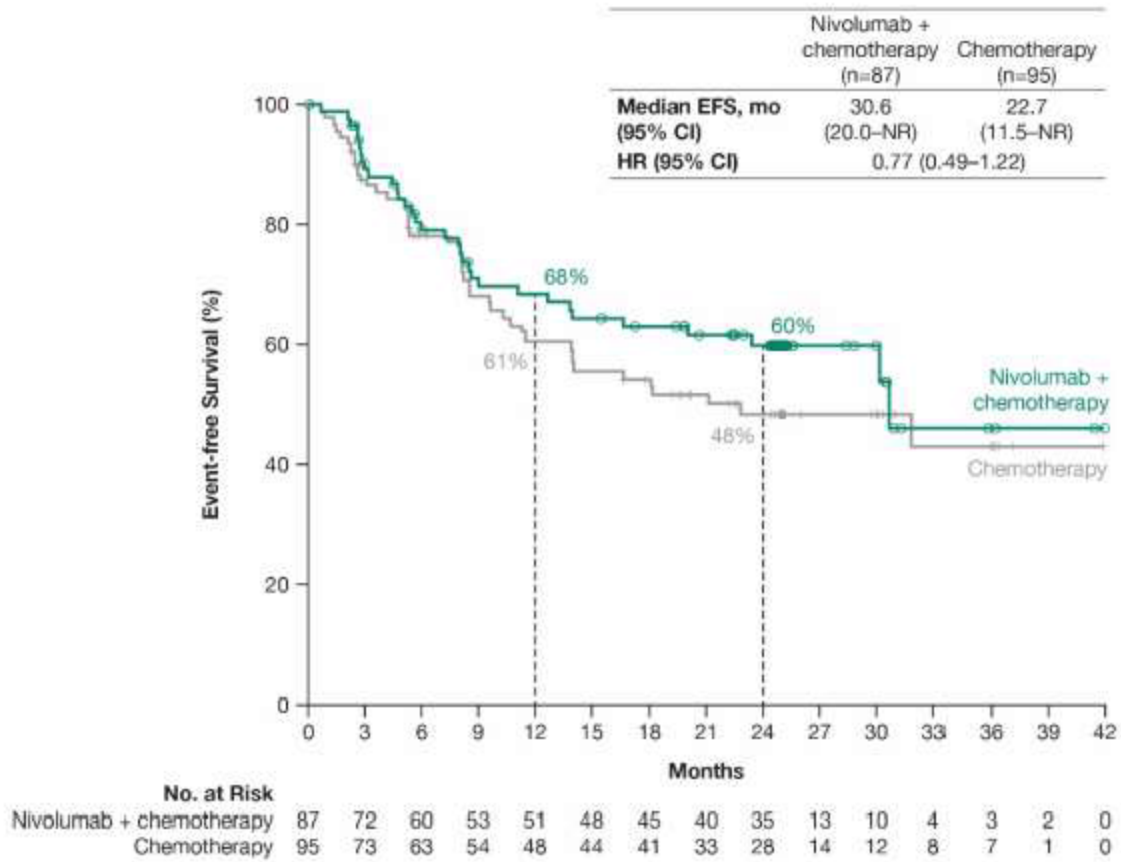
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49%.



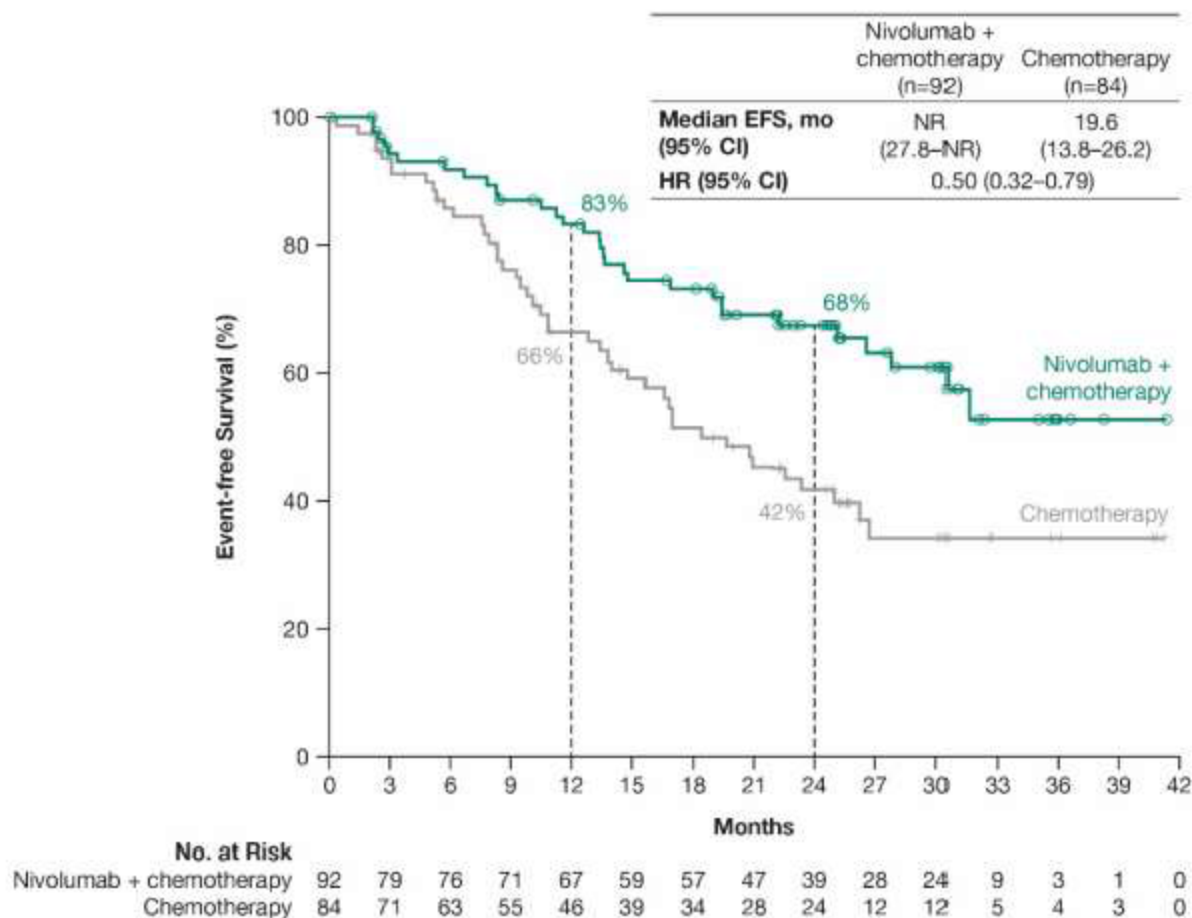
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.



Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z płaskonabłonkowym NDRP.

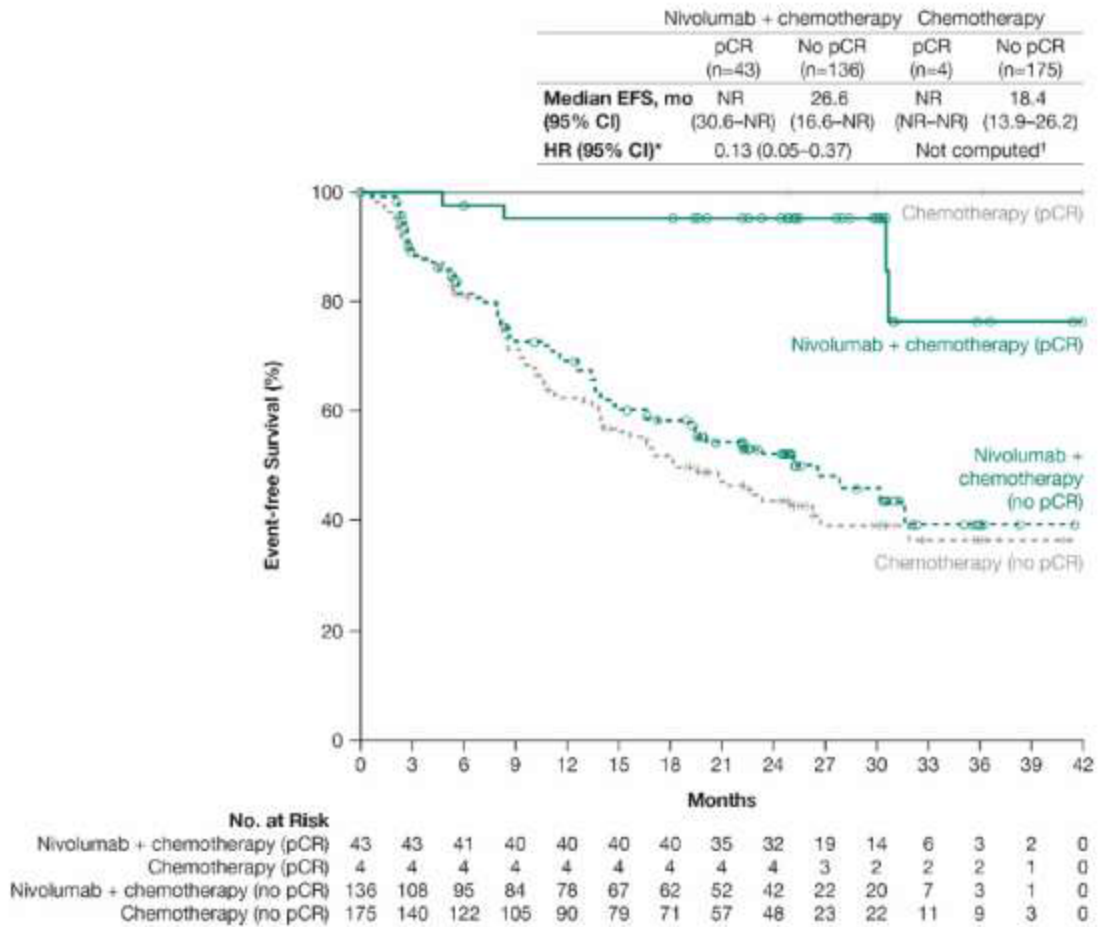


Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP.



Przeżycie wolne od zdarzeń było dłuższe u pacjentów z pCR (mediana EFS nie została osiągnięta w obu grupach) w porównaniu do pacjentów, u których nie osiągnięto pCR (mediana EFS wyniosła 26,6 mies. w grupie neoNIVO-CT i 18,4 mies. w grupie neoCT). Redukcja ryzyka wystąpienia zdarzenia w subpopulacji chorych bez pCR nie była istotna statystycznie (HR=0,84 [95% CI: 0,61; 1,17], $p>0,05$).

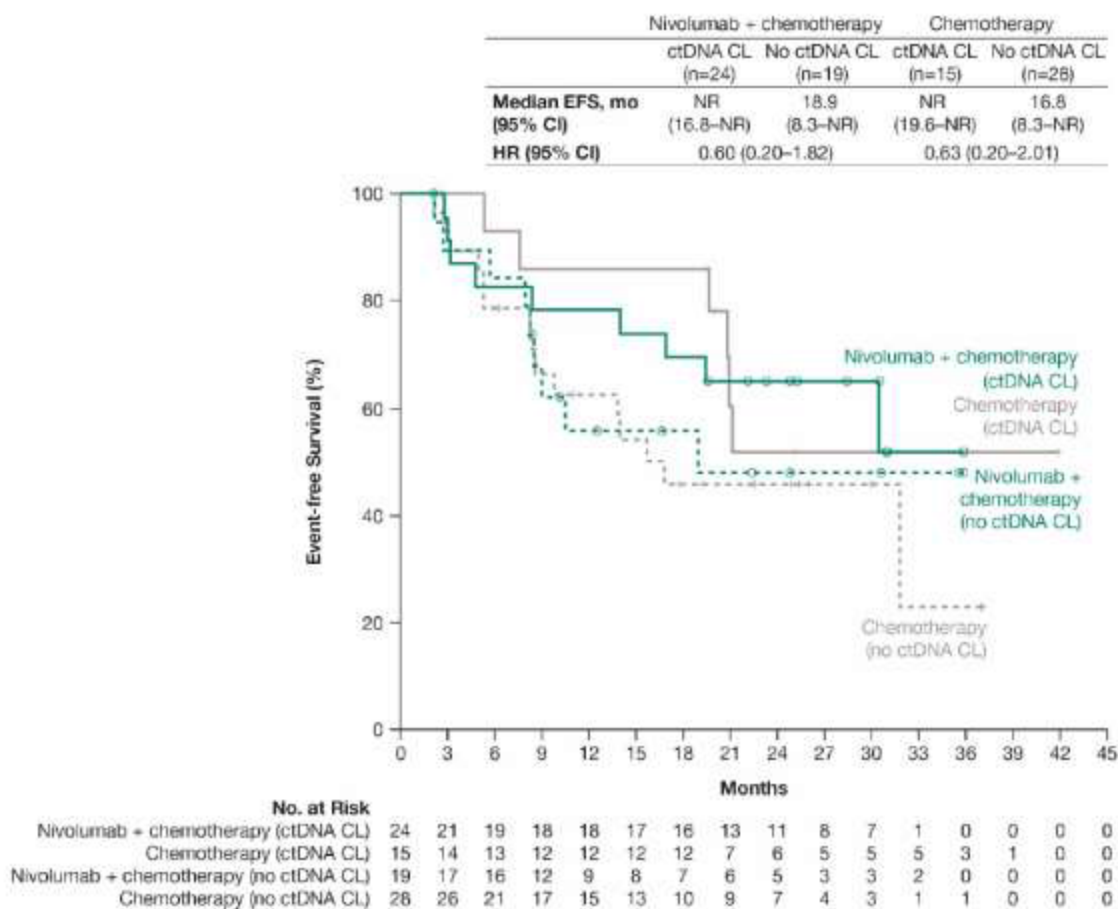
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z pCR i bez pCR.



Klirens ctDNA uznano przy stwierdzeniu zmiany z wykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 1 do niewykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 3 terapii przedoperacyjnej.

W obu grupach przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) było dłuższe u pacjentów, u których stwierdzono klirens ctDNA w porównaniu do pacjentów, u których ctDNA było nadal wykrywane (HR=0,60 [95% CI: 0,20; 1,82] w grupie neoNIVO-CT oraz HR=0,63 [95% CI: 0,20; 2,01] w grupie neoCT).

Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z klirensiem ctDNA oraz bez klirensu ctDNA.



Analiza EFS w podgrupach chorych podzielonych w zależności od parametrów chirurgicznych wykazała istotną przewagę neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT w przypadku lobektomii oraz R0, w pozostałych przypadkach HR było niemożliwe do oszacowania lub nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej, prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczebności grup (mediana czasu obserwacji 29,5 mies.).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. (Spicer 2023a).

Populacja	N ₁ /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Podjęcie chirurgiczne					
A	44/29	NR [27,79; NR]	NR [9,46; NR]	0,46 [0,20; 1,07]	ns
B	88/85	NR [30,49; NR]	31,8 [16,79; NR]	0,67 [0,41; 1,08]	ns
C	17/21	30,6 [13,57; NR]	22,7 [10,41; NR]	NE	na
Rozległość resekcji					
D	115/82	NR [30,49; NR]	26,2 [16,62; NR]	0,58 [0,37; 0,91]	<0,05
E	25/34	NR [NR; NR]	21,1 [13,93; NR]	NE	na
Kompletność resekcji					

Populacja	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
R0	124/105	NR [30,65; NR]	26,2 [18,17; NR]	0,59 [0,39; 0,90]	<0,05
R1	16/21	NR [12,58; NR]	NR [10,41; NR]	NE	na

A - operacja minimalnie inwazyjna; B - torakotomia; C - operacja minimalnie inwazyjna -> torakotomia; D - lobektomia; E - pneumonektomia; R0 - nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo (ujemny margines chirurgiczny); R1 - stwierdzono pozostałości nowotworu w tkance; NE - niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*) - zbyt mało zdarzeń (<10 w jednej grupie), aby możliwe było oszacowanie HR; NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

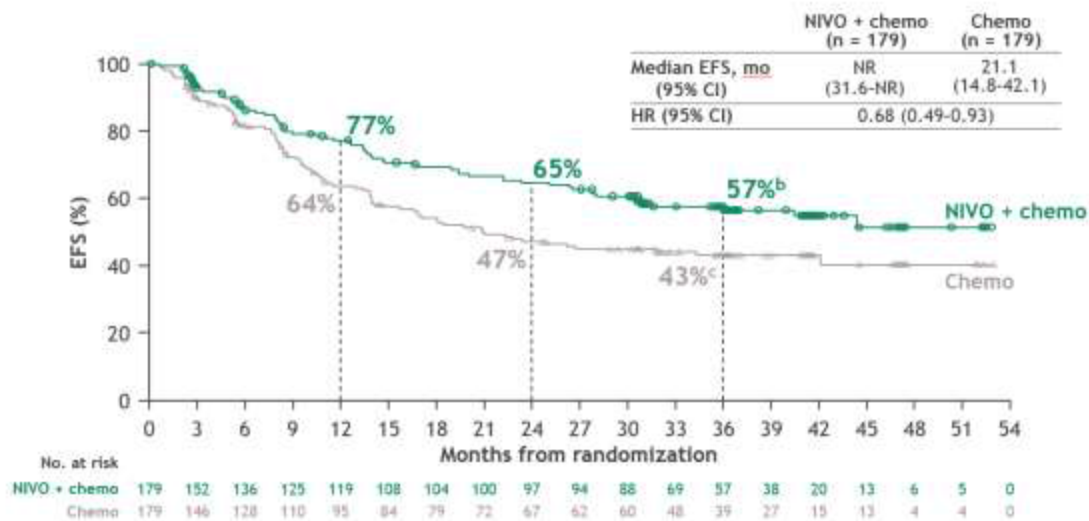
Wyniki drugiej analizy okresowej, w której mediana okresu obserwacji wynosi 41,4 mies. potwierdziły istotnie statystycznie większą skuteczność w redukcji ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT - w populacji całkowitej redukcja wyniosła 32% (HR=0,68 [95% CI: 0,49; 0,93], p<0,05). Jedynie w przypadku subpopulacji chorych podzielonych w zależności od podejścia chirurgicznego (operacja minimalnie inwazyjna lub torakotomia/konwersja) oraz u chorych, u których nie przeprowadzono resekcji radykalnej nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej, prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczebności grup.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies.

Populacja	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
A	179/179	NR [31,6; NR]	21,1 [14,8; 42,1]	0,68 [0,49; 0,93]	<0,05
Podejście chirurgiczne					
B	44/29	NR [30,8; NR]	NR [9,5; NR]	0,61 [0,28; 1,29]	ns
C	105/106	NR [40,4; NR]	42,1 [18,2; NR]	0,74 [0,48; 1,13]	ns
Rozległość resekcji					
D	115/82	NR [44,4; NR]	34,3 [16,6; NR]	0,62 [0,40; 0,96]	<0,05
E	25/34	NR [19,4; NR]	21,1 [13,9; NR]	NE	na
Kompletność resekcji					
R0	124/105	NR [44,4; NR]	42,1 [19,6; NR]	0,65 [0,43; 0,98]	<0,05
R1/R2	21/25	NR [12,6; NR]	NR [10,8; NR]	NE	na
Resekcja radykalna*					
Tak	149/135	NR [44,4; NR]	31,8 [18,0; NR]	0,67 [0,47; 0,95]	<0,05
Nie	30/44	6,7 [2,7; 24,9]	4,1 [2,5; 11,2]	0,75 [0,44; 1,28]	ns

A - wszyscy pacjenci; B - operacja minimalnie inwazyjna; C - torakotomia lub konwersja; D - lobektomia; E - pneumonektomia; R0 - nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo (ujemny margines chirurgiczny); R1/R2 - stwierdzono pozostałości nowotworu w tkance; NE - niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*) - zbyt mało zdarzeń (<10 w jednej grupie), aby możliwe było oszacowanie HR; NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); * Spicer 2023b.

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).

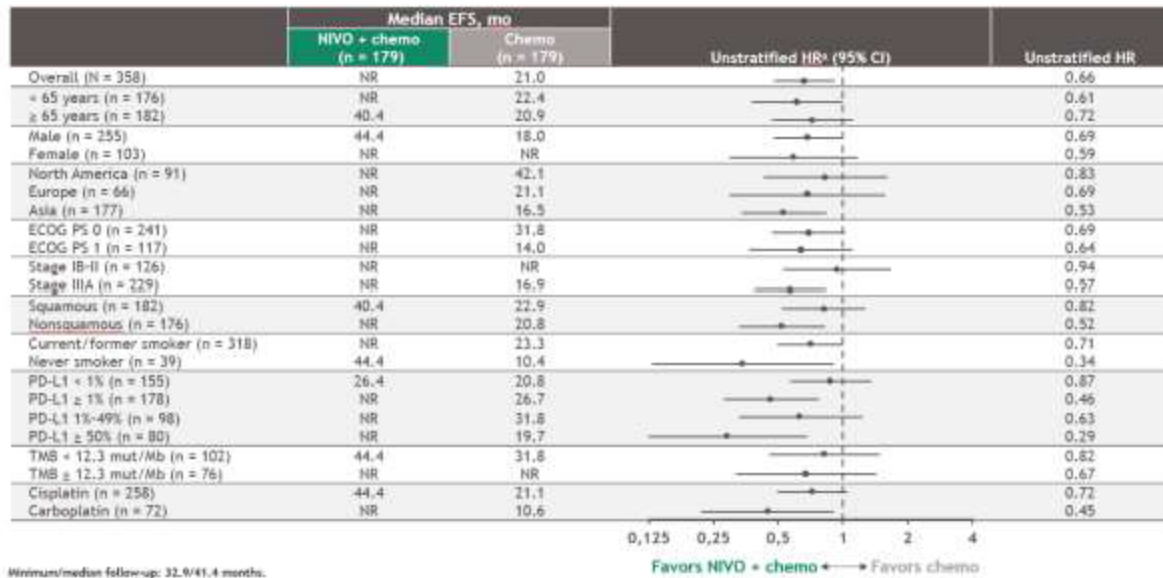


Minimum/median follow-up: 32.8/41.4 months.

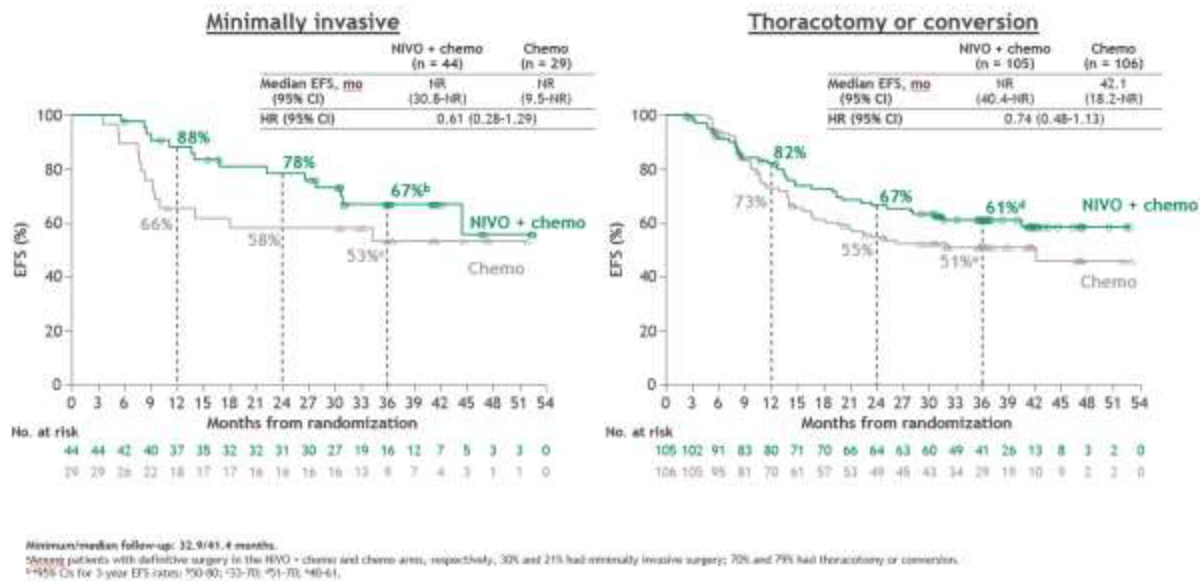
^aExploratory analysis. Time from randomization to any disease progression precluding surgery, disease progression/recurrence after surgery, progression in patients without surgery, or death due to any cause per BICR. Patients who received subsequent therapy were censored at the last available tumor assessment on or prior to the date of subsequent therapy. ^b95% CI for 3-year EFS rates: 48-64; ^c35-51.

Po 41,4 mies. obserwacji ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w większości analizowanych podgrup, przy czym należy zauważyć, że większa korzyść była obserwowana u chorych w stadium IIIA niż w stadium IB/II, u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ niż PD-L1 $< 1\%$ oraz u chorych z niepłatkonabłonkowym NDRP w porównaniu z typem płatkonabłonkowym. Ponadto, zaobserwowano znaczny wpływ na wyniki EFS regionu geograficznego, z którego pochodzą pacjenci, gdzie uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 47% u Azjatów oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u chorych pochodzących z Ameryki Północnej i Europy.

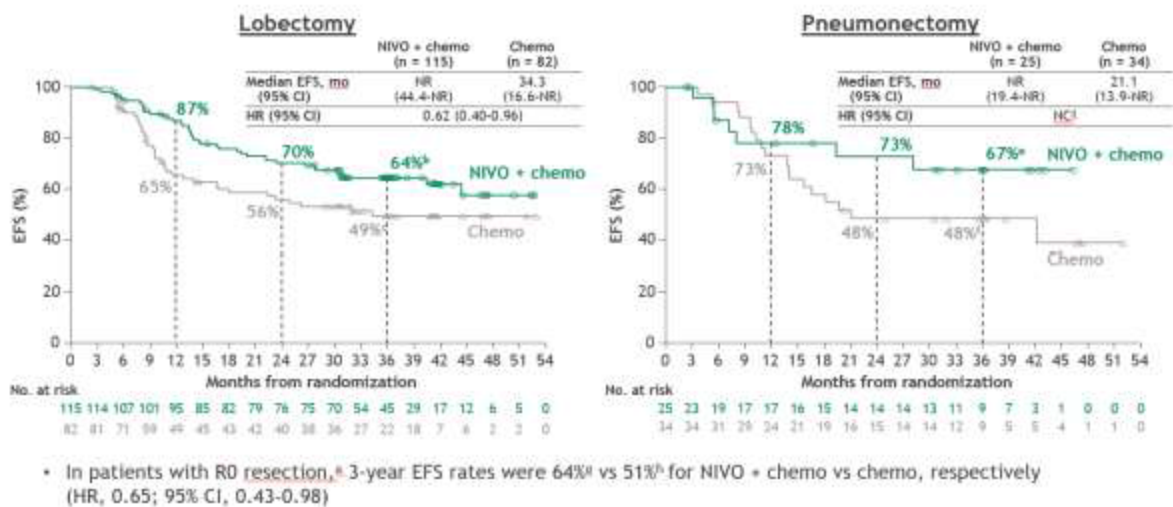
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Analiza w podgrupach (Girard 2023).



Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od podejścia chirurgicznego - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).

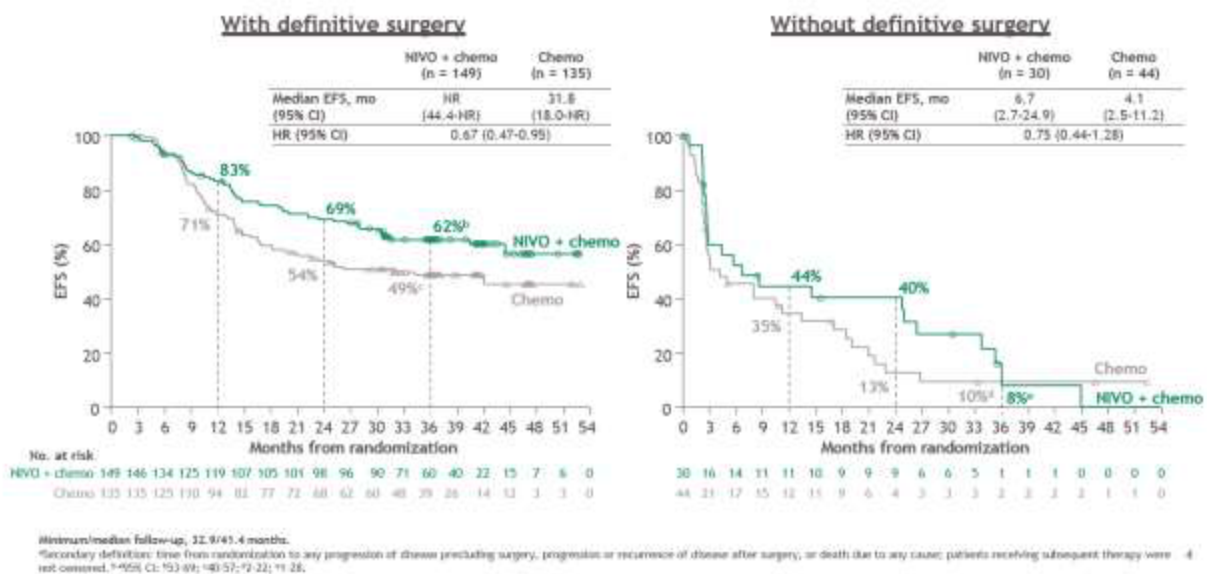


Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od rozległości resekcji - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).



Minimum/median follow-up: 32.8/41.4 months.
^a95% CI may have had a 1-type of surgery. In the respective NIVO + chemo and chemo arms, surgery types included lobectomy (77% and 61%) and pneumonectomy (17% [11 right; 14 left] and 25% [12 right; 22 left]); patients with RD resection: 83% and 78%. ^b95% CI for 3-year EFS rates: 154-72; 137-60. HR not calculated due to insufficient event numbers (< 10 per arm). ^c95% CI for 3-year EFS rates: 143-83; 131-64; 155-72; 140-60. RD, no residual tumor.

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od przeprowadzenia resekcji radykalnej - definicja drugorzędowa, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Spicer 2023b).



Minimum/median follow-up: 32.8/41.4 months.
^aSecondary definition: time from randomization to any progression of disease preceding surgery, progression or recurrence of disease after surgery, or death due to any cause; patients receiving subsequent therapy were not assessed. ^b95% CI: 153-89; 140-57; 72-22; 11-28.

Przeżycie wolne od zdarzeń - % chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie (progressja, nawrót, zgon) w określonym czasie

W badaniu CheckMate 816 (mediana czasu obserwacji 29,5 mies., min. 21 mies.) istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT pozostawał wolny od zdarzeń (EFS; definicja główna) po 12 mies. (76% vs 63%; OR=1,85 [95% CI: 1,17; 2,92], p=0,009, RD=0,13 [95% CI: 0,03; 0,22], p=0,009, NNT_{12mies.}=8 [95% CI: 5; 30]), po 24 mies. (64% vs 45%; OR=2,12 [95% CI: 1,39; 3,24], p=0,0005, RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,29], p=0,0004, NNT_{24mies.}=6 [95% CI: 4; 13]) oraz po 36 mies. (57% vs 43%; OR=1,75 [95% CI: 1,15; 2,67], p=0,008, RD=0,14 [95% CI: 0,04; 0,24], p=0,008, NNT_{36mies.}=8 [95% CI: 5; 27]). Wyniki po 12 i 24 mies. dla drugorzędowej definicji EFS były zbliżone.

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT pozostawał wolny od zdarzeń (EFS - definicja główna) po 12 mies. w subpopulacji chorych w stadium IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, typem niepłatkonabłonkowym NDRP, po operacji minimalnie inwazyjnej, lobektomii i po radykalnej resekcji oraz po 24 mies. w subpopulacji chorych w stadium IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, PD-L1 na poziomie 1-49%, PD-L1 $\geq 50\%$, typem niepłatkonabłonkowym NDRP, po lobektomii, po pneumonektomii i u pacjentów, którzy nie otrzymali resekcji radykalnej oraz po 36 mies. u pacjentów po lobektomii i po radykalnej resekcji. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w subpopulacji chorych w stadium IB/II, u chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ i u chorych z typem płatkonabłonkowym NDRP po 12 i 24 mies., u chorych z PD-L1 na poziomie 1-49%, po pneumonektomii i bez radykalnej resekcji po 12 mies., u chorych po operacji minimalnie inwazyjnej po 24 i 36 mies., u chorych po pneumonektomii i bez radykalnej resekcji po 36 mies., jak również u chorych po torakotomii po 12, 24 i 36 mies.

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS).

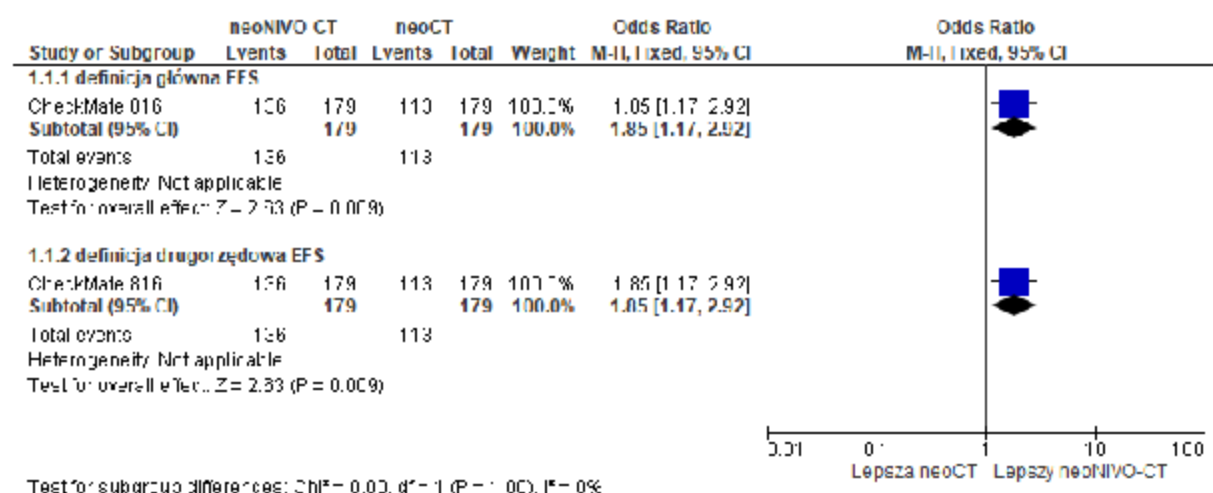
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Populacja całkowita, definicja główna							
EFS po 12 mies.	136* (76,1) / 113* (63,4)	179 / 179	1,85 [1,17; 2,92]	0,009	0,13 [0,03; 0,22]	0,009	8 [5; 30]
EFS po 24 mies.	114* (63,8) / 81* (45,3)	179 / 179	2,12 [1,39; 3,24]	0,0005	0,18 [0,08; 0,29]	0,0004	6 [4; 13]
EFS po 36 mies.**	102* (57) / 77* (43)	179 / 179	1,75 [1,15; 2,67]	0,008	0,14 [0,04; 0,24]	0,008	8 [5; 27]
Populacja całkowita, definicja drugorzędowa							
EFS po 12 mies.	136* (76) / 113* (63)	179 / 179	1,85 [1,17; 2,92]	0,008	0,13 [0,03; 0,22]	0,008	8 [5; 30]
EFS po 24 mies.	111* (62) / 79* (44)	179 / 179	2,07 [1,35; 3,15]	0,0008	0,18 [0,08; 0,28]	0,0006	6 [4; 13]
Stadium IB/II, definicja główna							
EFS po 12 mies.	48* (74) / 45* (73)	65 / 62	1,07 [0,49; 2,34]	ns	0,01 [-0,14; 0,17]	ns	na
EFS po 24 mies.	43* (66) / 37* (60)	65 / 62	1,32 [0,64; 2,72]	ns	0,06 [-0,10; 0,23]	ns	na
Stadium IIIA, definicja główna							
EFS po 12 mies.	87* (77) / 67* (58)	113 / 115	2,40 [1,35; 4,26]	0,003	0,19 [0,07; 0,31]	0,002	6 [4; 15]
EFS po 24 mies.	71* (63) / 44* (38)	113 / 115	2,73 [1,60; 4,66]	0,0002	0,25 [0,12; 0,37]	0,0001	5 [3; 9]
PD-L1 $< 1\%$, definicja główna							
EFS po 12 mies.	54* (69) / 51* (66)	78 / 77	1,15 [0,58; 2,25]	ns	0,03 [-0,12; 0,18]	ns	na
EFS po 24 mies.	41* (52) / 31* (40)	78 / 77	1,64 [0,87; 3,11]	ns	0,12 [-0,03; 0,28]	ns	na
PD-L1 $\geq 1\%$, definicja główna							
EFS po 12 mies.	74* (83) / 55* (62)	89 / 89	3,05 [1,51; 6,15]	0,002	0,21 [0,09; 0,34]	0,001	5 [3; 12]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EFS po 24 mies.	68* (76)/45* (50)	89/89	3,17 [1,67; 6,02]	0,0004	0,26 [0,12; 0,39]	0,0002	4 [3; 9]
PD-L1 1-49%, definicja główna							
EFS po 12 mies.	38* (75)/31* (65)	51/47	1,51 [0,63; 3,61]	ns	0,09 [-0,10; 0,27]	ns	na
EFS po 24 mies.	36* (70)/24* (51)	51/47	2,30 [1,002; 5,28]	0,05	0,20 [0,01; 0,39]	0,04	6 [3; 188]
PD-L1 $\geq 50\%$, definicja główna							
EFS po 12 mies.	36* (94)/24* (58)	38/42	13,50 [2,87; 63,57]	0,0010	0,38 [0,21; 0,54]	<0,0001	3 [2; 5]
EFS po 24 mies.	32* (85)/21* (49)	38/42	5,33 [1,85; 15,41]	0,002	0,34 [0,15; 0,53]	0,0004	3 [2; 7]
Płaskonabłonkowy NDRP, definicja główna							
EFS po 12 mies.	59* (68)/58* (61)	87/95	1,34 [0,73; 2,47]	ns	0,07 [-0,07; 0,21]	ns	na
EFS po 24 mies.	52* (60)/46* (48)	87/95	1,58 [0,88; 2,85]	ns	0,11 [-0,03; 0,26]	ns	na
Niepłaskonabłonkowy NDRP, definicja główna							
EFS po 12 mies.	76* (83)/55* (66)	92/84	2,50 [1,24; 5,05]	0,01	0,17 [0,04; 0,30]	0,009	6 [4; 23]
EFS po 24 mies.	63* (68)/35* (42)	92/84	3,04 [1,64; 5,64]	0,0004	0,27 [0,13; 0,41]	0,0002	4 [3; 8]
Operacja minimalnie inwazyjna**							
EFS po 12 mies.	39* (88)/19* (66)	44/29	4,11 [1,23; 13,70]	0,02	0,23 [0,03; 0,43]	0,02	5 [3; 30]
EFS po 24 mies.	34* (78)/17* (58)	44/29	2,40 [0,86; 6,66]	ns	0,19 [-0,03; 0,40]	ns	na
EFS po 36 mies.	29* (67)/15* (53)	44/29	1,80 [0,69; 4,71]	ns	0,14 [-0,09; 0,37]	ns	na
Torakotomia lub konwersja**							
EFS po 12 mies.	86* (82)/77* (73)	105/106	1,70 [0,89; 3,28]	ns	0,09 [-0,02; 0,20]	ns	na
EFS po 24 mies.	70* (67)/58* (55)	105/106	1,66 [0,95; 2,89]	ns	0,12 [-0,01; 0,25]	ns	na
EFS po 36 mies.	64* (61)/54* (51)	105/106	1,50 [0,87; 2,60]	ns	0,10 [-0,03; 0,23]	ns	na
Lopektomia**							
EFS po 12 mies.	100* (87)/53* (65)	115/82	3,65 [1,80; 7,40]	0,0003	0,22 [0,10; 0,34]	0,0003	5 [3; 10]
EFS po 24 mies.	81* (70)/46* (56)	115/82	1,86 [1,03; 3,37]	0,04	0,14 [0,01; 0,28]	0,04	7 [4; 136]
EFS po 36 mies.	74* (64)/40* (49)	115/82	1,90 [1,06; 3,38]	0,03	0,16 [0,02; 0,29]	0,03	7 [4; 61]
Pneumonektomia**							
EFS po 12 mies.	20* (78)/25* (73)	25/34	1,44 [0,42; 4,98]	ns	0,06 [-0,15; 0,28]	ns	na

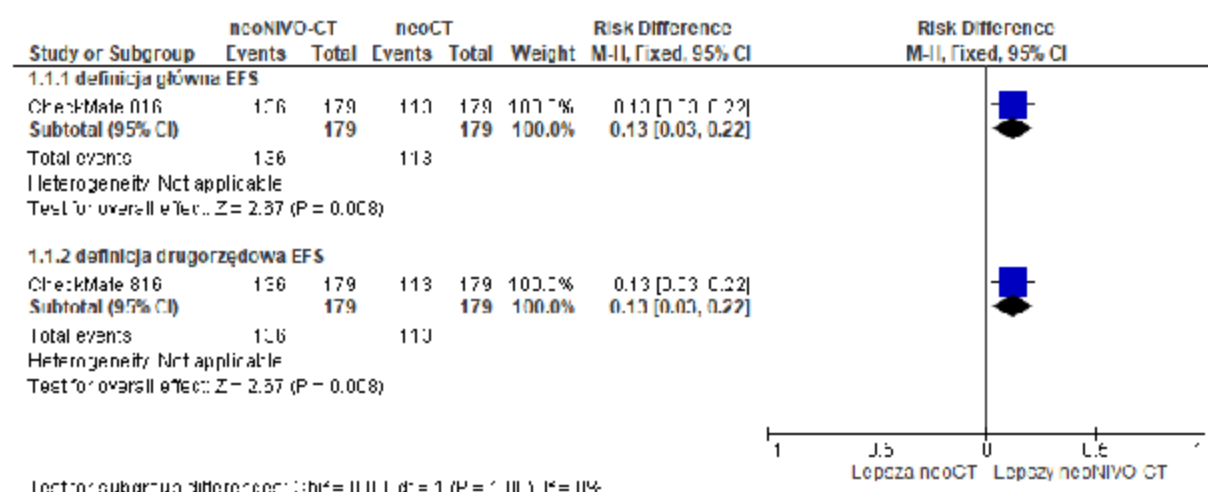
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EFS po 24 mies.	18* (73)/16* (48)	25/34	2,89 [0,96; 8,71]	ns	0,25 [0,01; 0,49]	0,04	5 [3; 161]
EFS po 36 mies.	17* (67)/16* (48)	25/34	2,39 [0,81; 7,02]	ns	0,21 [-0,04; 0,46]	ns	na
Pacjenci po radykalnej resekcji***							
EFS po 12 mies.	124* (83)/96* (71)	149/135	2,02 [1,14; 3,56]	0,02	0,12 [0,02; 0,22]	0,01	9 [5; 42]
EFS po 24 mies.	103* (69)/93* (54)	149/135	1,01 [0,61; 1,67]	ns	0,00 [-0,11; 0,11]	ns	na
EFS po 36 mies.#	92* (62)/66* (49)	149/135	1,69 [1,05; 2,71]	0,03	0,13 [0,01; 0,24]	0,01	8 [5; 74]
Pacjenci, którzy nie przeszli radykalnej resekcji***							
EFS po 12 mies.	13* (44)/15* (35)	30/44	1,48 [0,57; 3,84]	ns	0,09 [-0,13; 0,32]	ns	na
EFS po 24 mies.	12* (40)/6* (13)	30/44	4,22 [1,37; 13,06]	0,01	0,26 [0,06; 0,47]	0,01	4 [3; 17]
EFS po 36 mies.#	3* (10)/4* (8)	30/44	1,11 [0,23; 5,37]	ns	0,01 [-0,13; 0,15]	ns	na

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ** Forde 2023, Girard 2023; *** Spicer 2023b; # definicja drugorzędowa EFS.

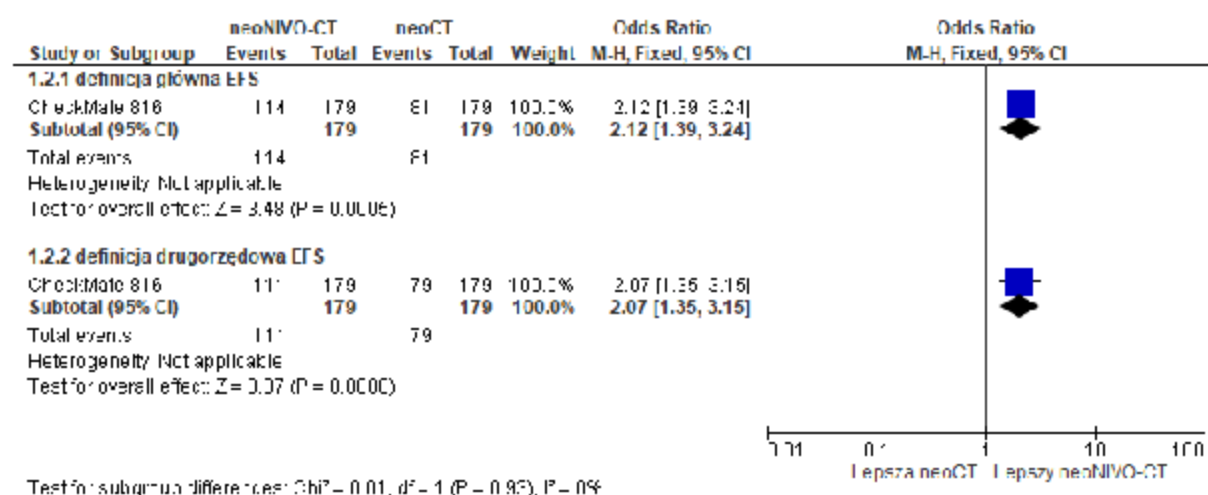
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR).



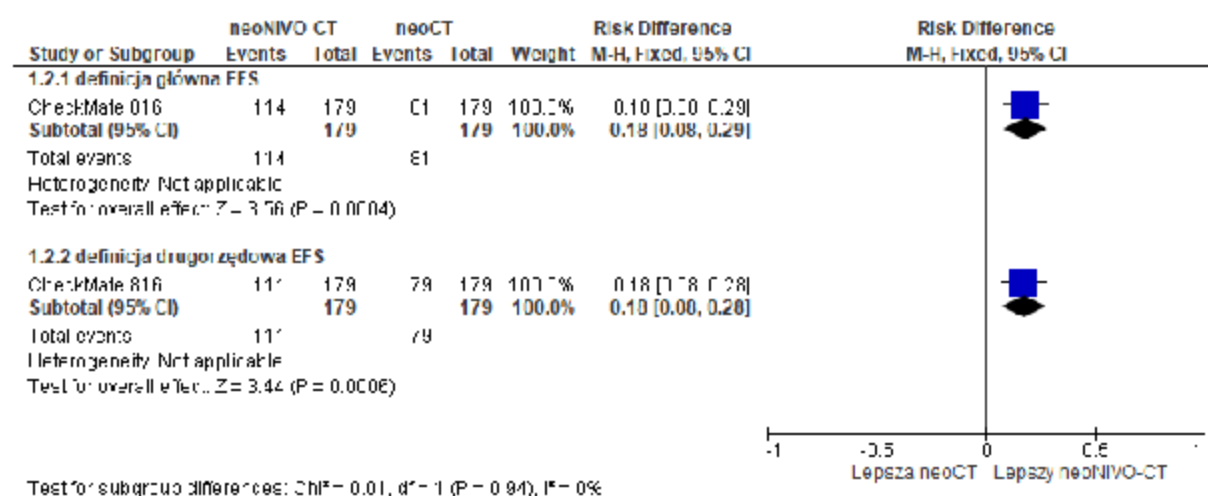
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).



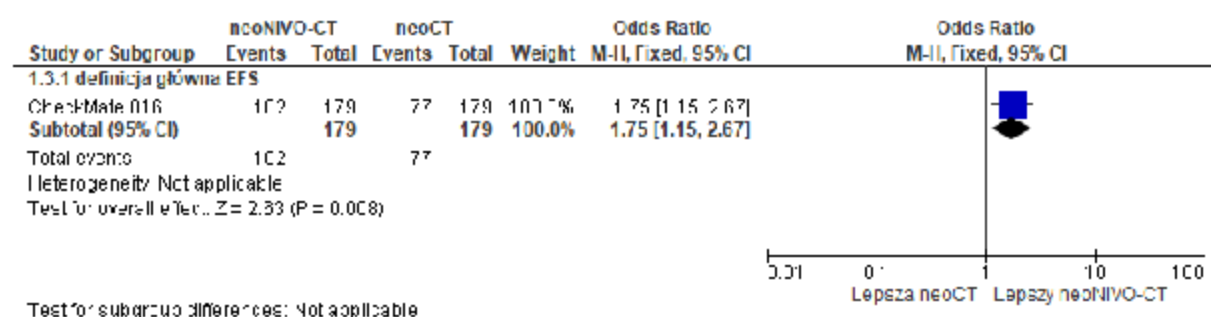
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR).



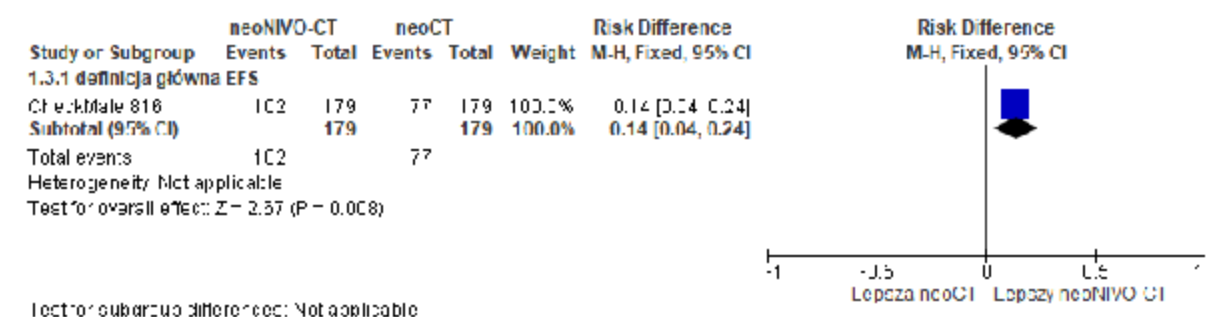
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).



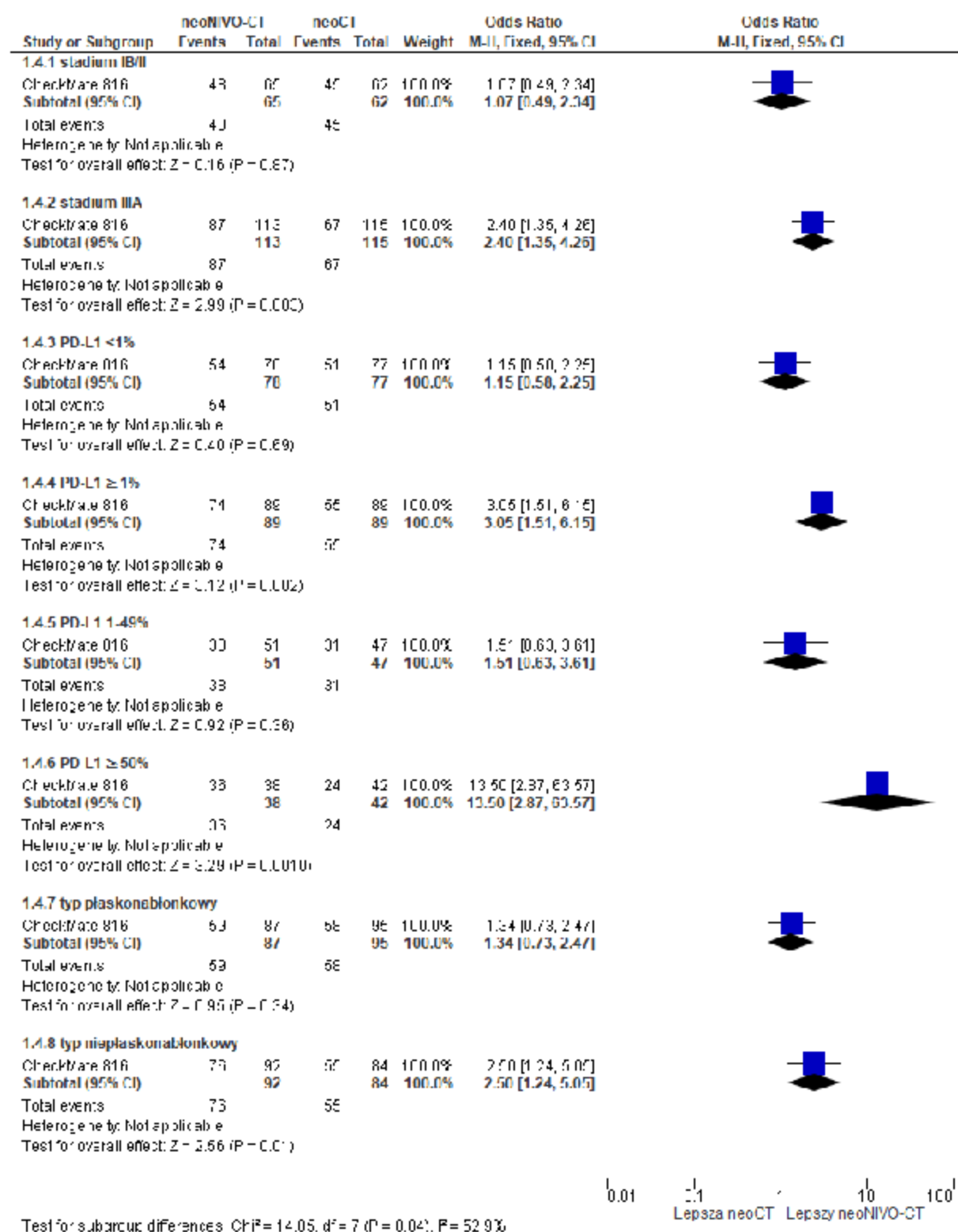
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR).



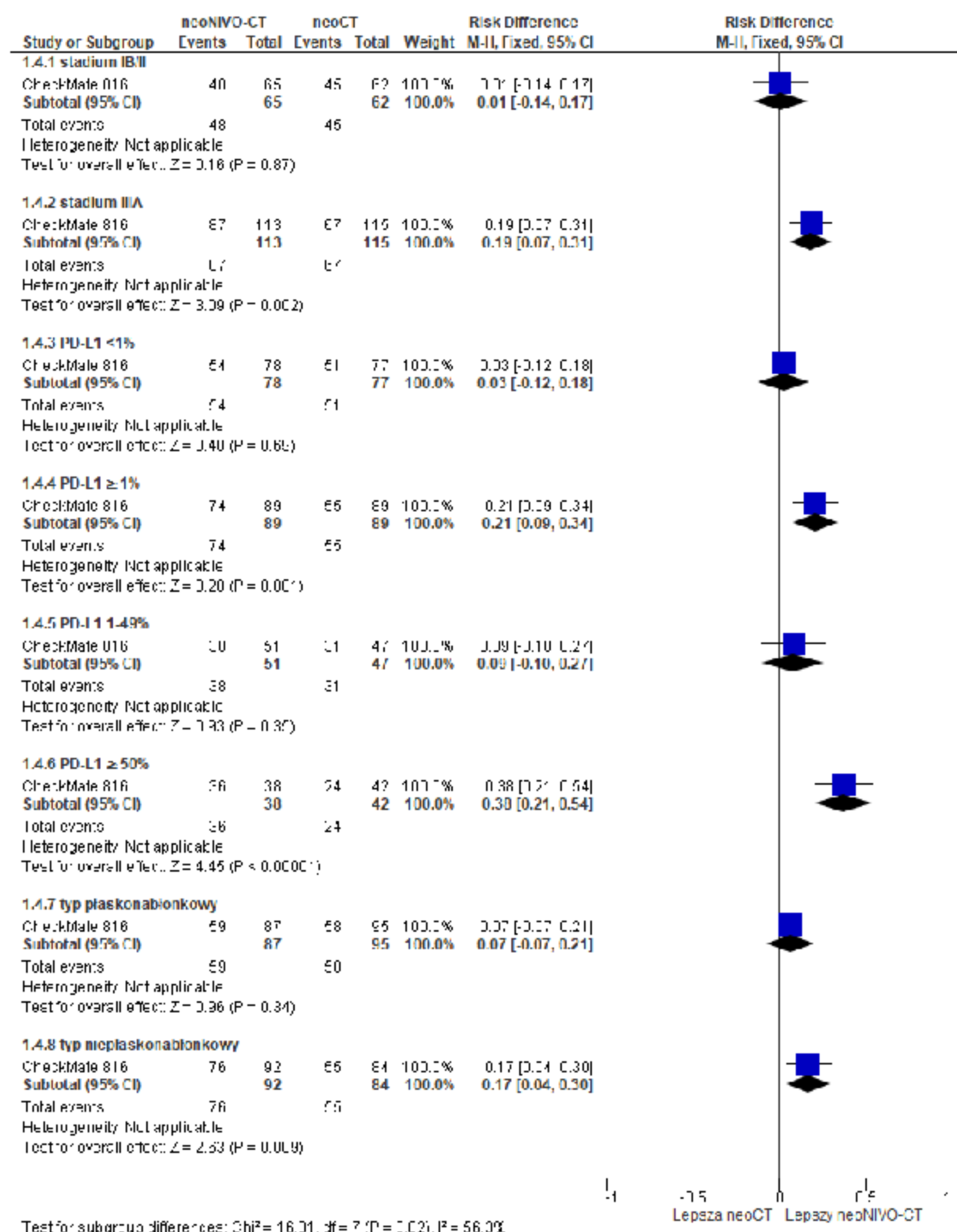
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).



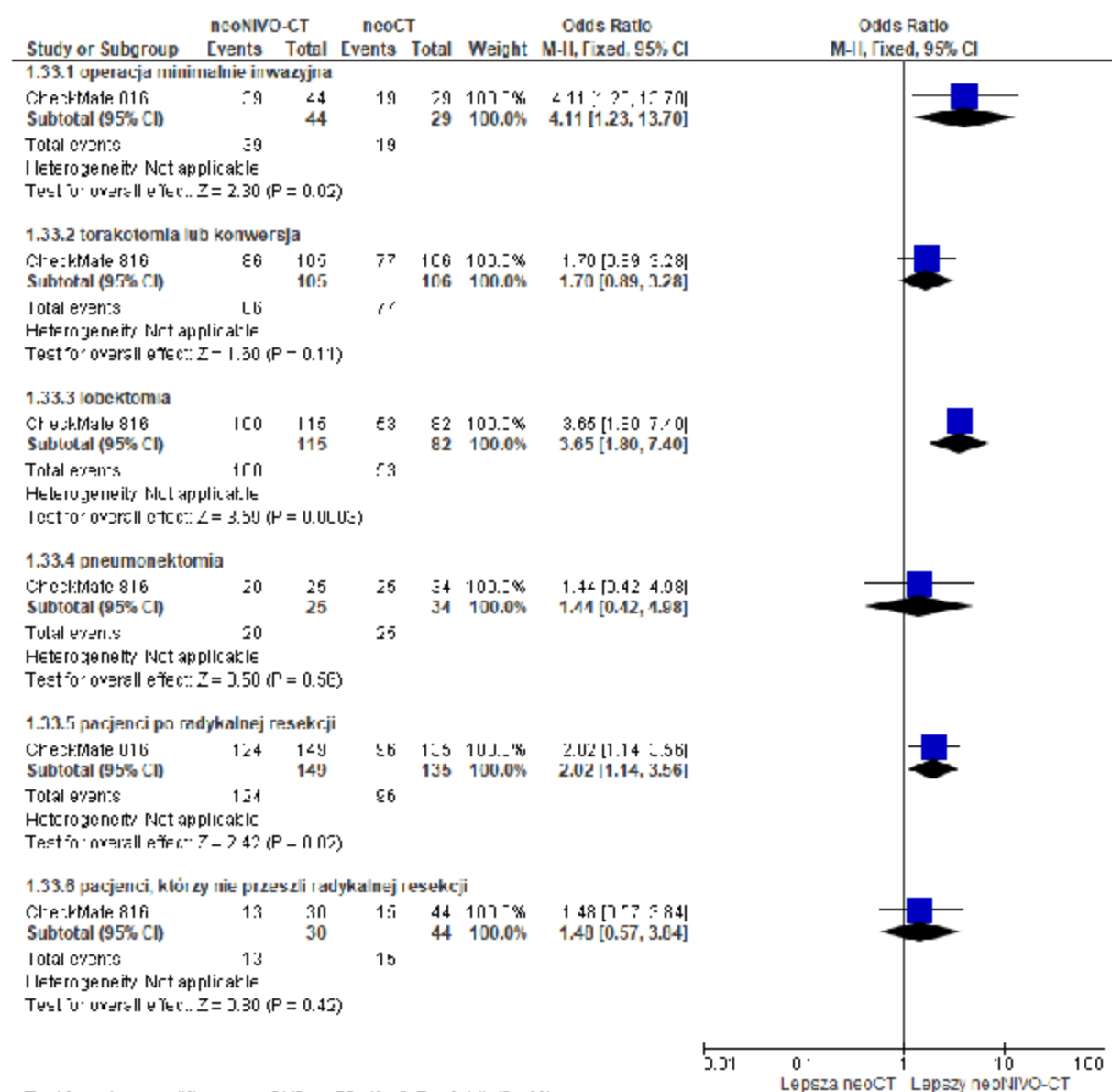
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (OR).



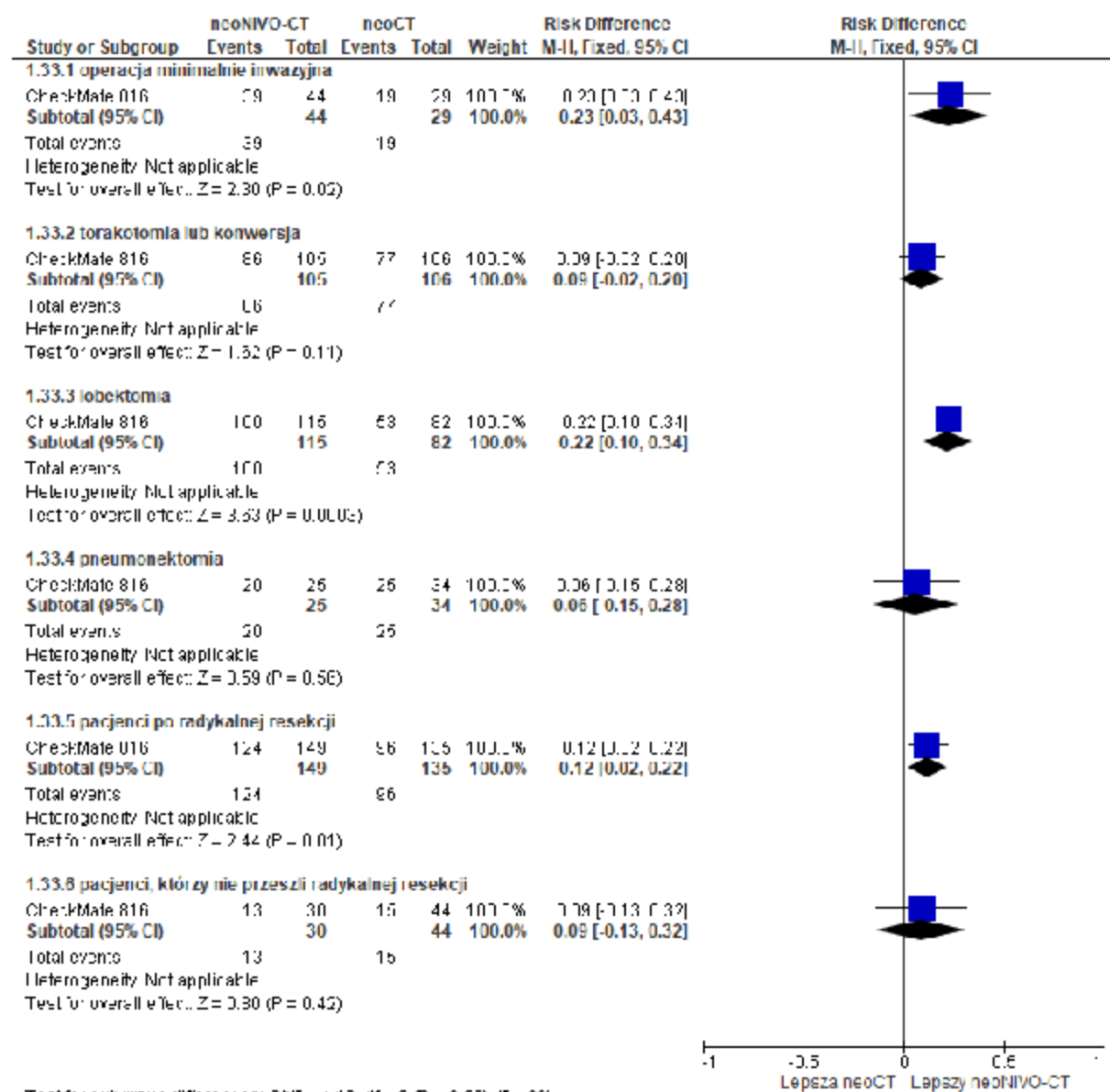
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (RD).



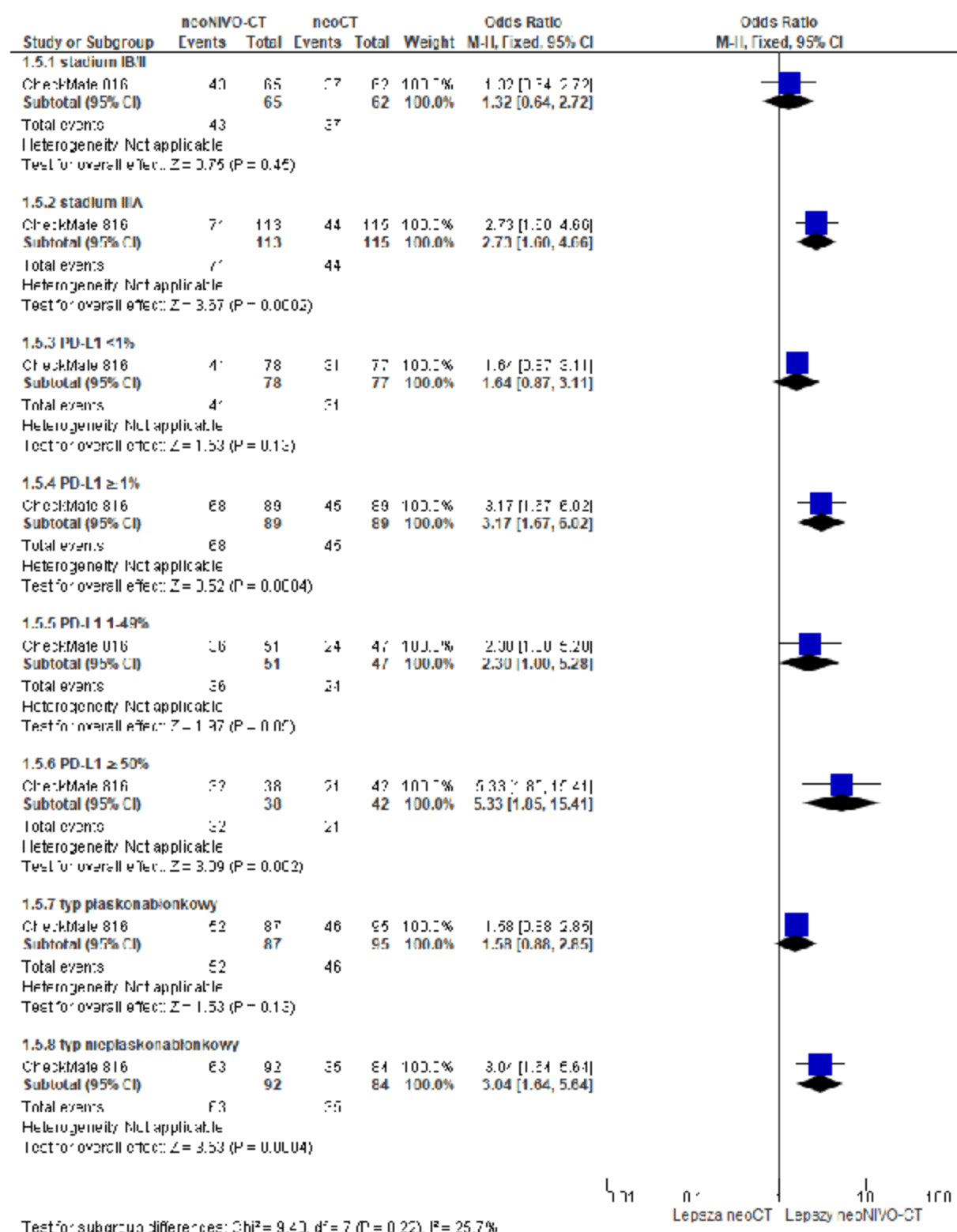
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (OR).



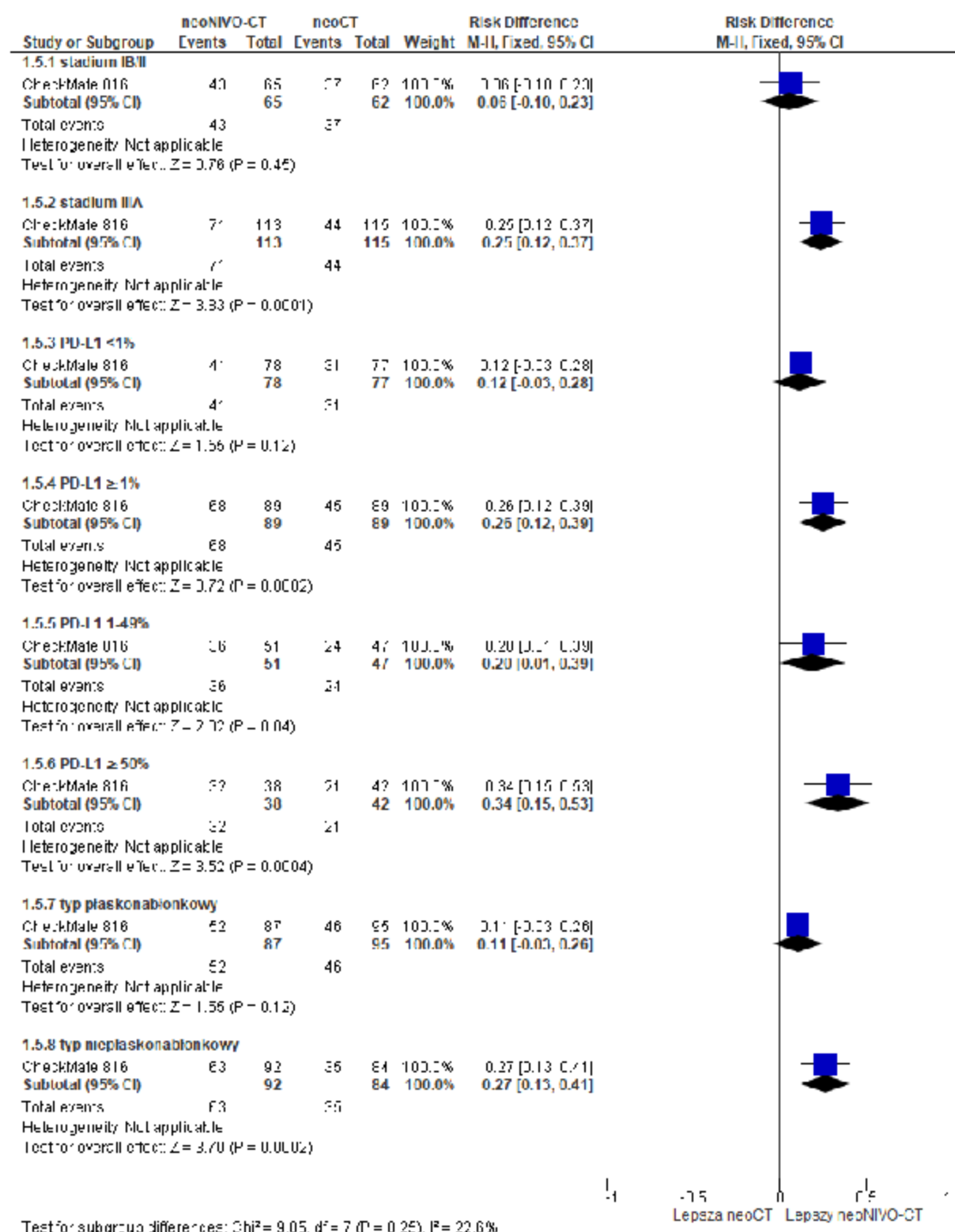
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (RD).



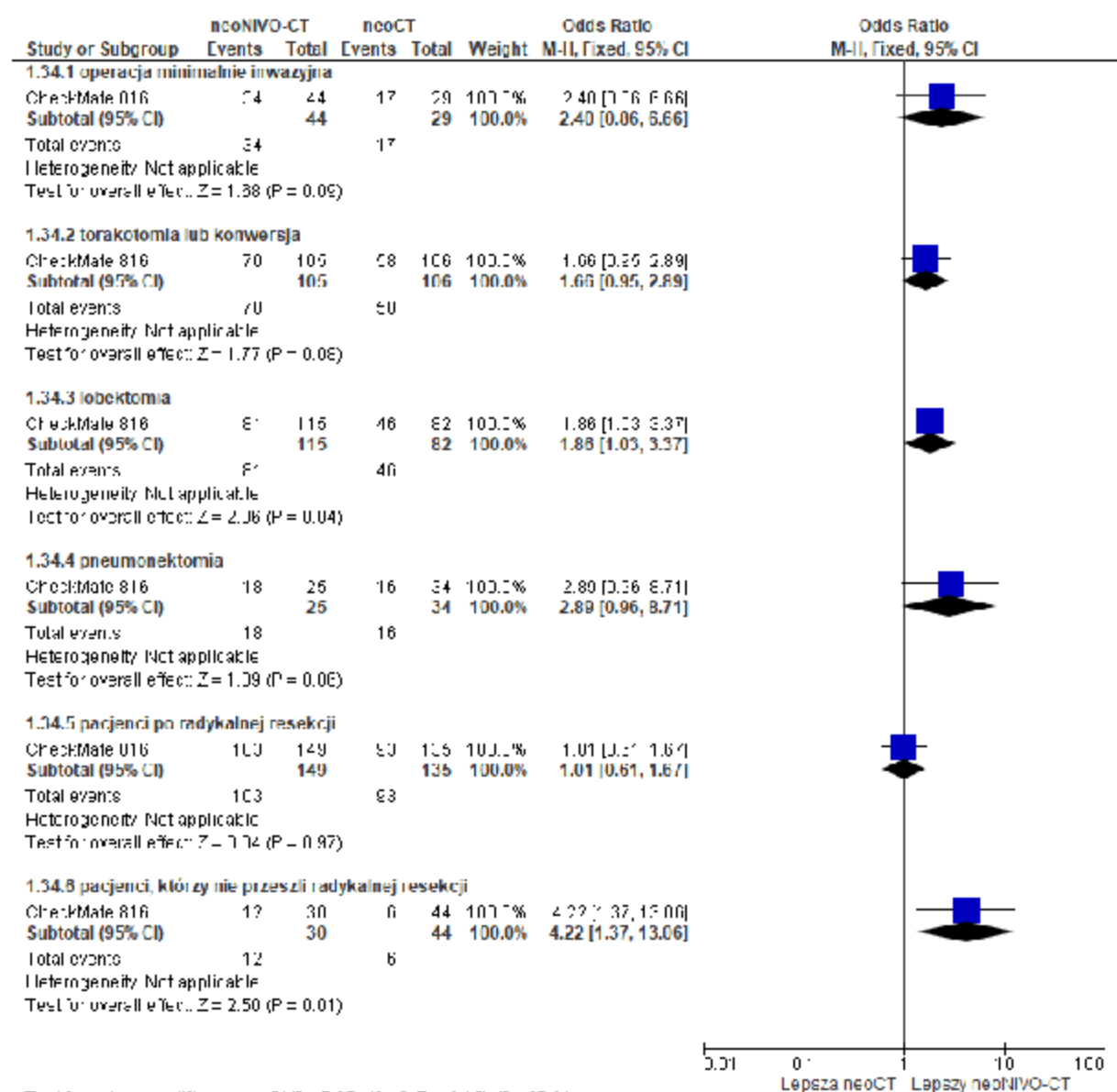
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (OR).



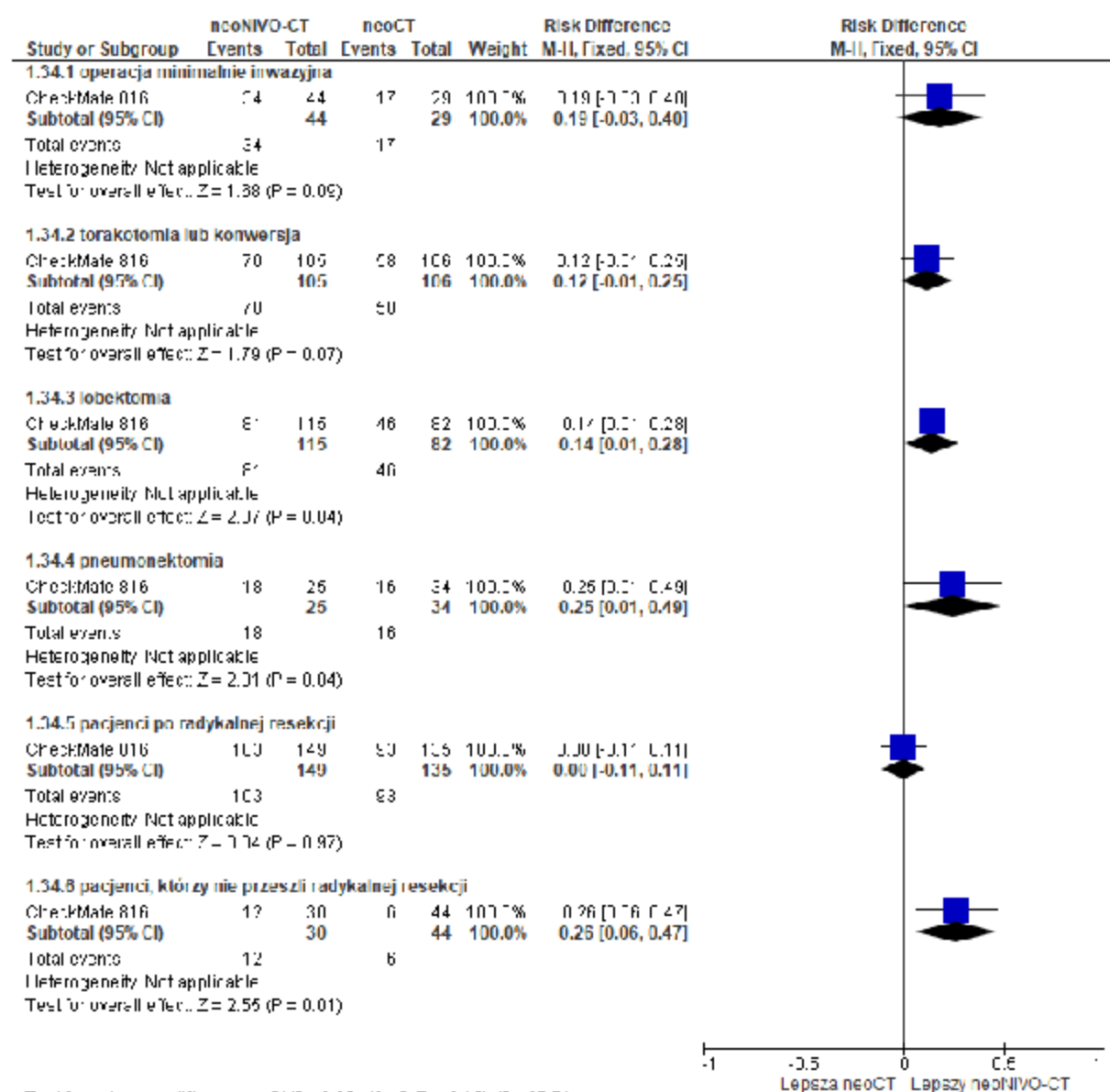
Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (RD).



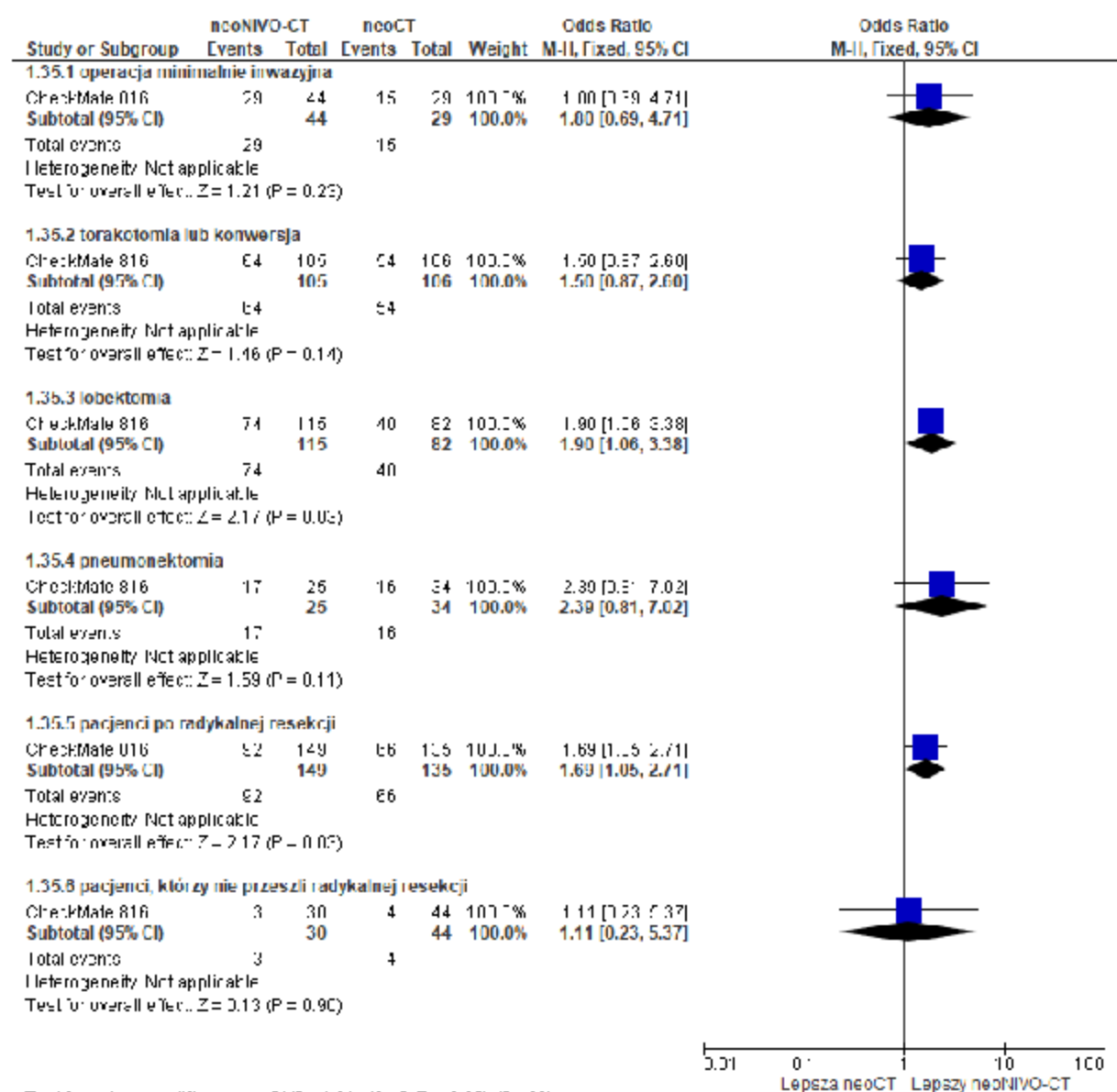
Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (OR).



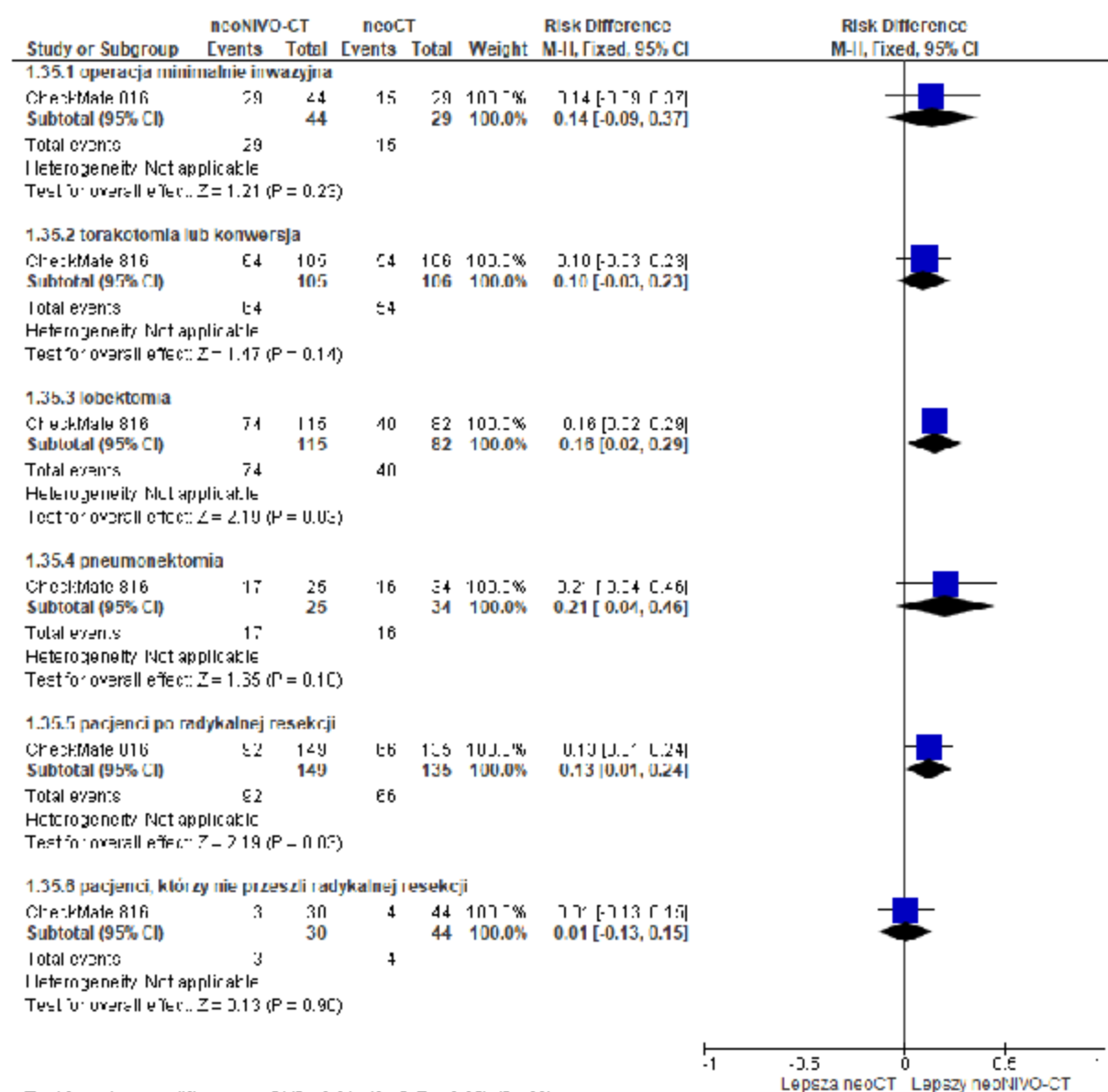
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (RD).



Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje (RD).



Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje (RD).



5.1.1.2 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

Całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (ang. *pathological complete response*, pCR) zdefiniowano jako 0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny BIPR (zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*).

5.1.1.2.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=29,8% [95% CI: 19,0; 40,7], $p < 0,05$).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).

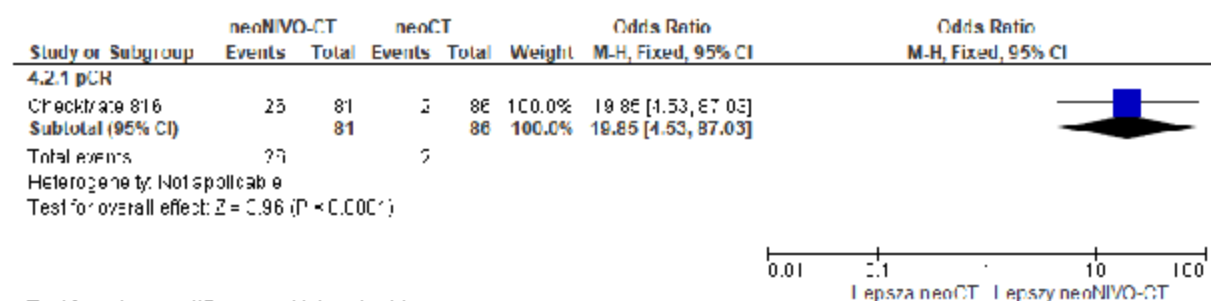
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, % [95% CI], N=89	neoCT, % [95% CI], N=89	MD [95% CI]	p
pCR, % pacjentów	32,1 [22,2; 43,4]	2,3 [0,3; 8,1]	29,8 [19,0; 40,7]	<0,05

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT (OR=19,85 [95% CI: 4,53; 87,03], $p < 0,0001$, RD=0,30 [95% CI: 0,19; 0,40], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).

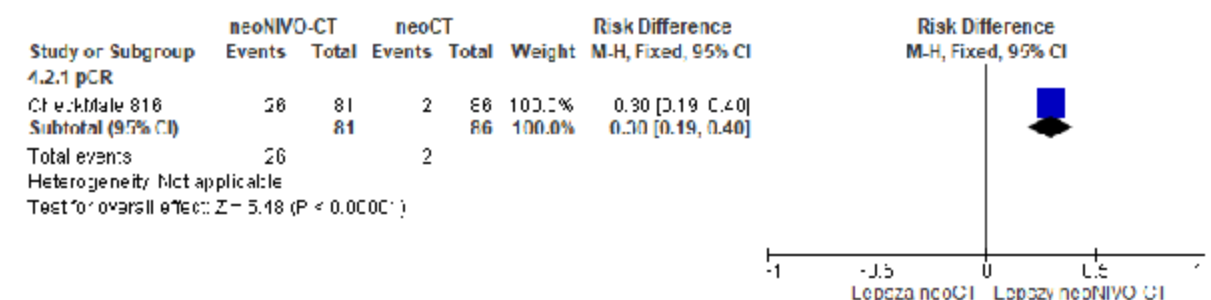
Punkt końcowy	ni/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
pCR	26 (32,1)/2 (2,3)	81/86	19,85 [4,53; 87,03]	<0,0001	0,30 [0,19; 0,40]	<0,00001	4 [3; 6]

Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).



Test for subgroup differences: Not applicable

Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).



Test for subgroup differences: Not applicable

5.1.1.2.2 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=30,3% [95% CI: 19,9; 40,7], $p < 0,05$)

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

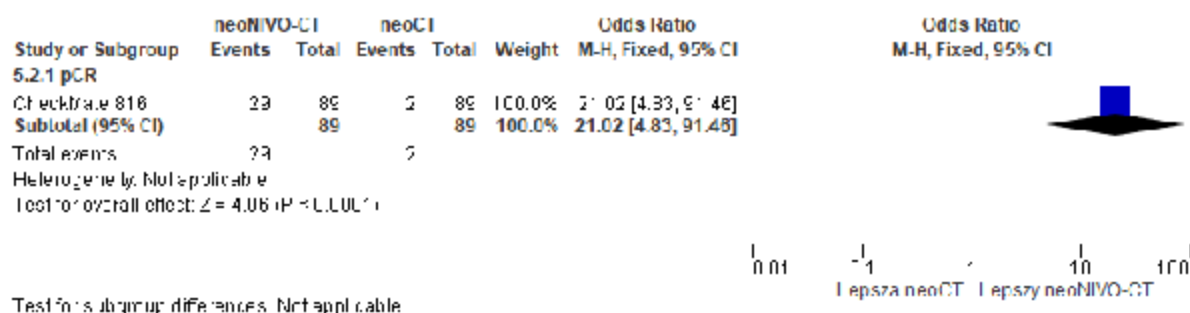
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=89	neoCT, N=89	MD [95% CI]	p
pCR, % pacjentów	32,6 [23,0; 43,3]	2,2 [0,3; 7,9]	30,3 [19,9; 40,7]	<0,05

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT (OR=21,02 [95% CI: 4,83; 91,46], $p < 0,0001$, RD=0,30 [95% CI: 0,20; 0,41], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 5]).

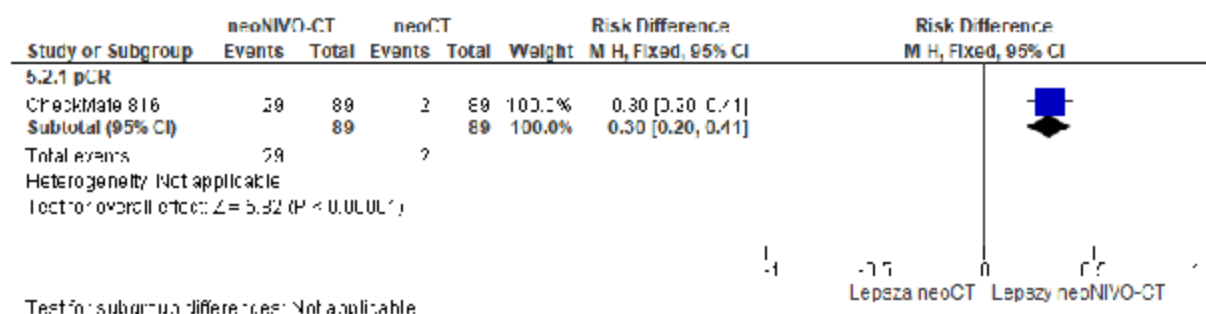
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
pCR	29 (32,6) / 2 (2,2)	89 / 89	21,02 [4,83; 91,46]	<0,0001	0,30 [0,20; 0,41]	<0,00001	4 [3; 5]

Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).



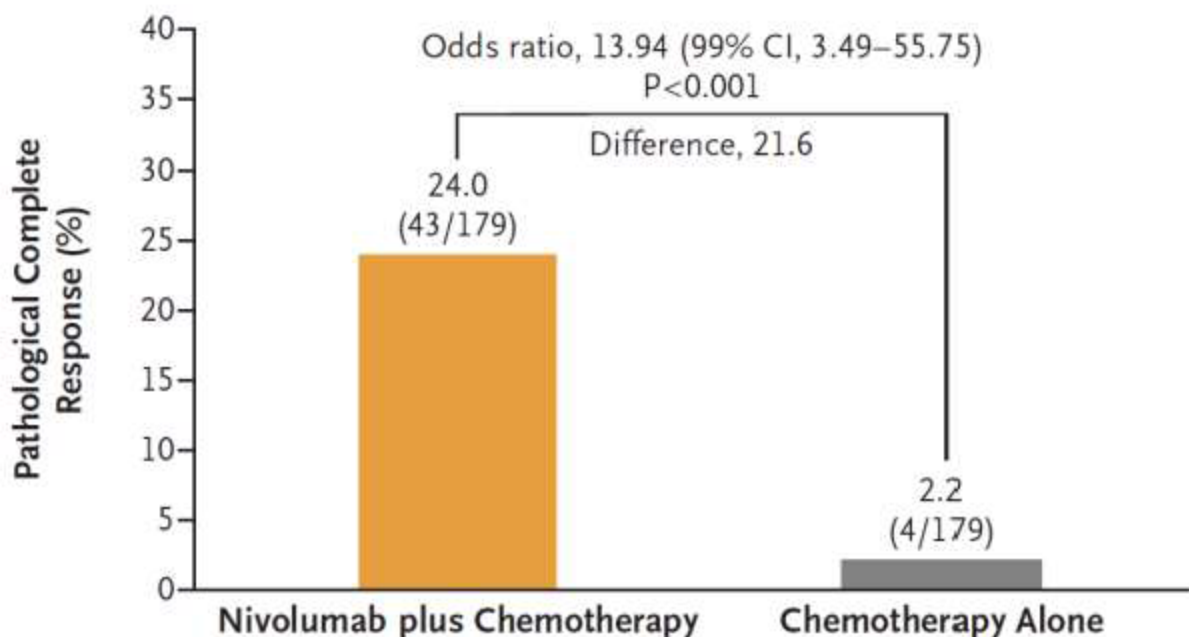
Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium B-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).



5.1.1.2.3 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

W badaniu CheckMate 816 w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT zarówno w populacji całkowitej (OR=13,83 [95% CI: 4,85; 39,48], $p < 0,00001$, RD=0,22 [95% CI: 0,15; 0,28], $p < 0,00001$, NNT=5 [95% CI: 4; 7]), jak i w subpopulacji chorych, którzy przeszli operację (OR=13,38 [95% CI: 4,64; 38,57], $p < 0,00001$, RD=0,27 [95% CI: 0,19; 0,36], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]).

Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Populacja całkowita.

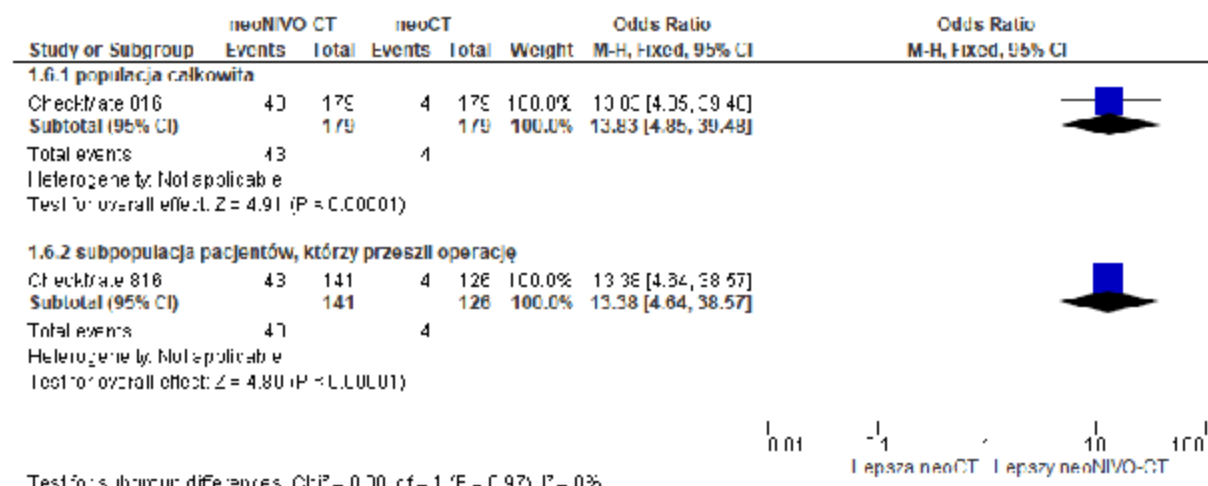


Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Populacja całkowita.

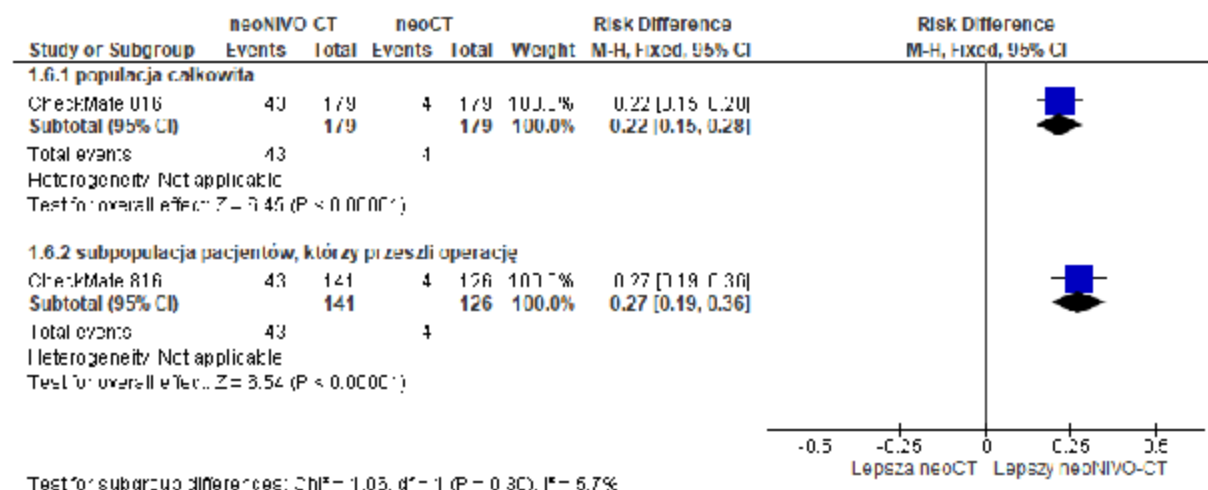
Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
pCR	43 (24,0) / 4 (2,2)	179/179	13,83 [4,85; 39,48]	<0,0001	0,22 [0,15; 0,28]	<0,0001	5 [4; 7]

Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
pCR u pacjentów, którzy przeszli operację	43 (30,5) / 4 (3,2)	141 / 126	13,38 [4,64; 38,57]	<0,0001	0,27 [0,19; 0,36]	<0,0001	4 [3; 6]

Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Populacja całkowita (OR).

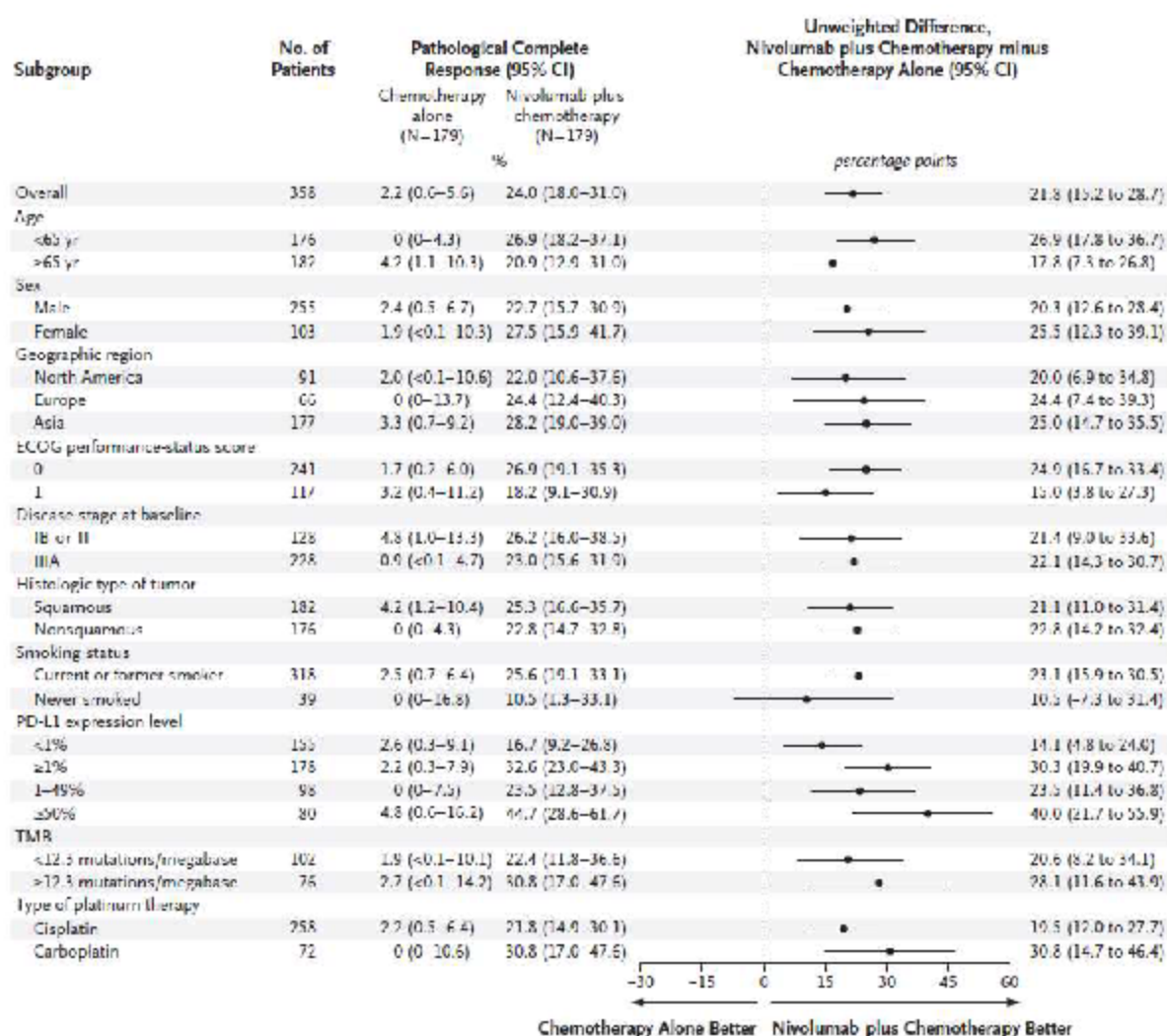


Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Populacja całkowita (RD).



Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) została osiągnięta przez istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych, z wyjątkiem podgrupy chorych, którzy nigdy nie palili, gdzie poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

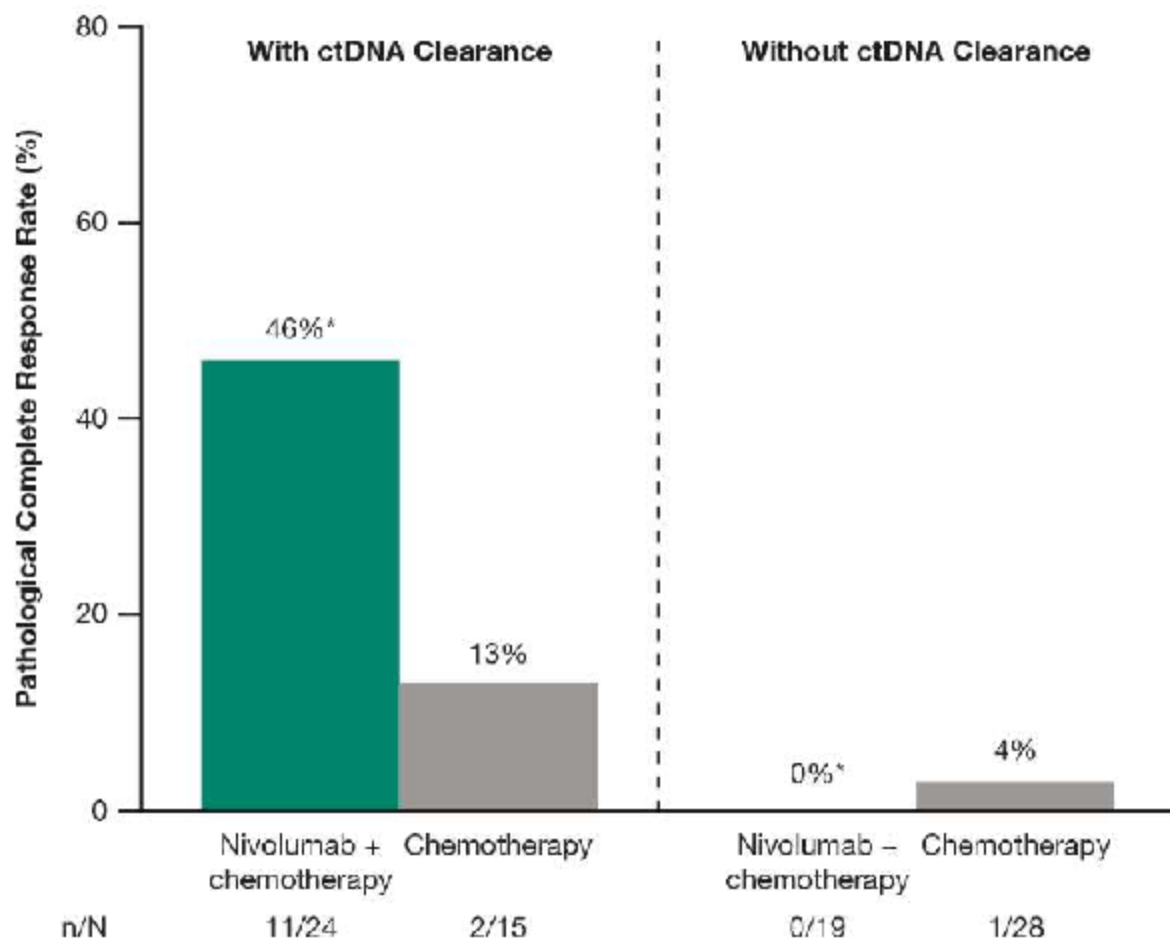
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzi patomorfologiczną (pCR) w poszczególnych subpopulacjach chorych.



Klirens ctDNA uznano przy stwierdzeniu zmiany z wykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 1 do niewykrywalnych poziomów ctDNA przed cyklem 3 terapii przedoperacyjnej.

Odsetek pacjentów z pCR był większy w subpopulacji chorych, u których raportowano klirens ctDNA w porównaniu do subpopulacji chorych, u których stwierdzono ctDNA.

Rys. 59. Odsetek pacjentów z pCR w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono klirens ctDNA oraz brak klirensu ctDNA.



ctDNA analyses were performed on plasma samples collected on day 1 before each of the three treatment cycles.

* 95% CI for pCR rate with nivolumab plus chemotherapy: with ctDNA CL, 26–67; without ctDNA CL, 0–18.

CI denotes confidence interval, HR hazard ratio, and NR not reached.

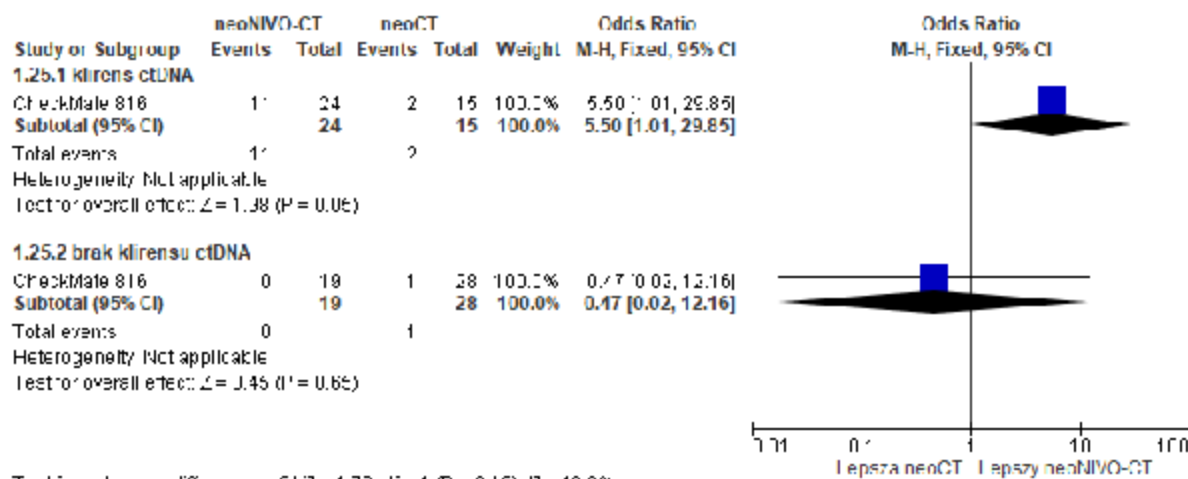
W subpopulacji chorych z klirensem ctDNA obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z pCR w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (OR=5,50 [95% CI: 1,01; 29,85], $p=0,05$, RD=0,32 [95% CI: 0,06; 0,59], $p=0,02$, NNT=4 [95% CI: 2; 17]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT w częstości występowania pCR w subpopulacji chorych, u których stwierdzono brak klirensu ctDNA.

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzono klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA.

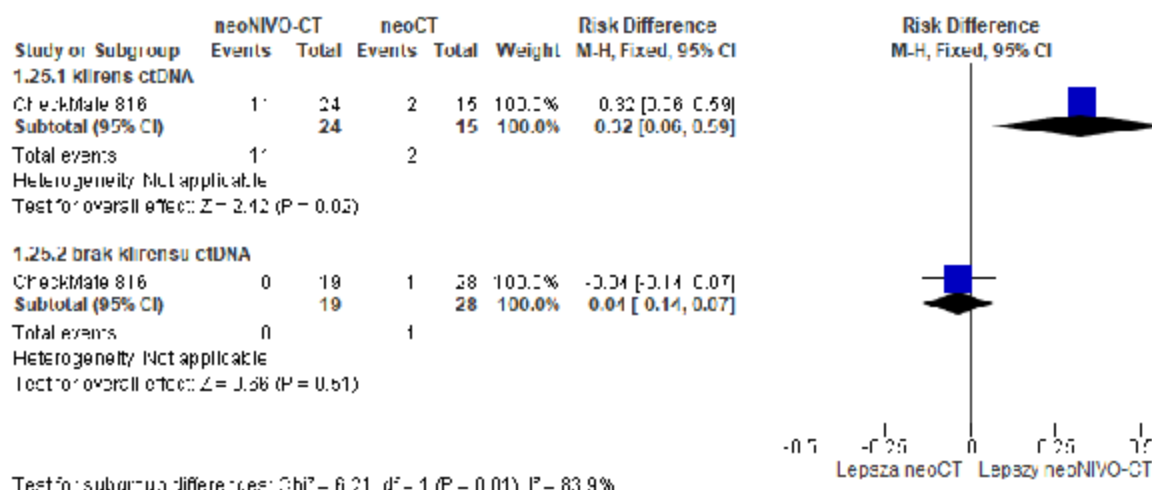
Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Klirens ctDNA	11 (46)/2 (13)	24/15	5,50 [1,01; 29,85]	0,05	0,32 [0,06; 0,59]	0,02	4 [2; 17]

Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Brak klirensu ctDNA	0 (0) / 1 (4)	19/28	0,47 [0,02; 12,16]	ns	-0,04 [-0,14; 0,07]	ns	na

Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzo no klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA (OR).



Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzo no klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA (RD).



5.1.2 Drugorzędowe punkty końcowe

5.1.2.1 Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)

Dużą odpowiedź patomorfologiczną (ang. *major pathological response*, MPR) zdefiniowano jako $\leq 10\%$ żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny BIPR (zaślepiiony niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*).

5.1.2.1.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=39,3% [95% CI: 27,3; 50,1], $p < 0,05$)

Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Duża odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

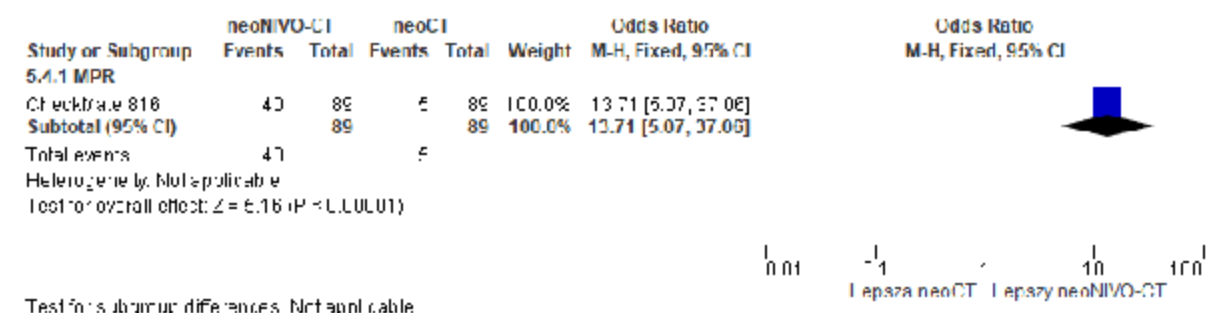
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=89	neoCT, N=89	MD [95% CI]	p
MPR, % pacjentów	44,9 [34,4; 55,9]	5,6 [1,8; 12,6]	39,3 [27,3; 50,1]	<0,05

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w porównaniu do grupy neoCT (OR=13,71 [95% CI: 5,07; 37,06], $p < 0,00001$, RD=0,39 [95% CI: 0,28; 0,51], $p < 0,00001$, NNT=3 [95% CI: 2; 4]).

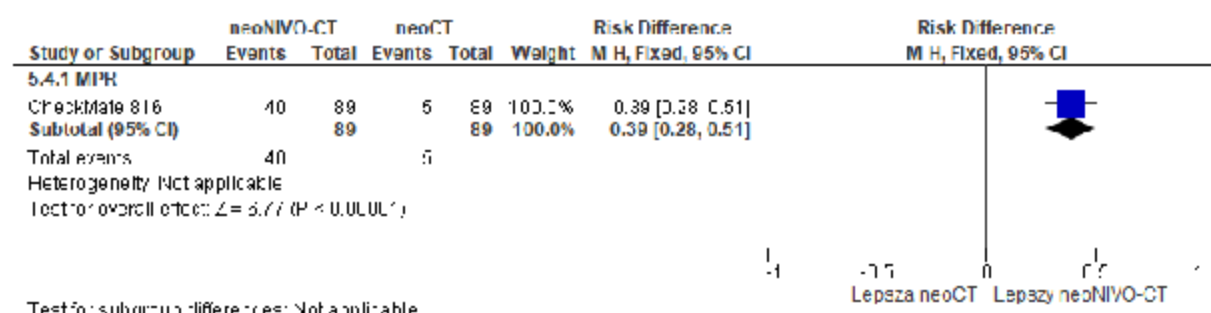
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Duża odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
pCR	40 (44,9) / 5 (5,6)	89/89	13,71 [5,07; 37,06]	<0,0001	0,39 [0,28; 0,51]	<0,0001	3 [2; 4]

Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).



Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).



5.1.2.1.2 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

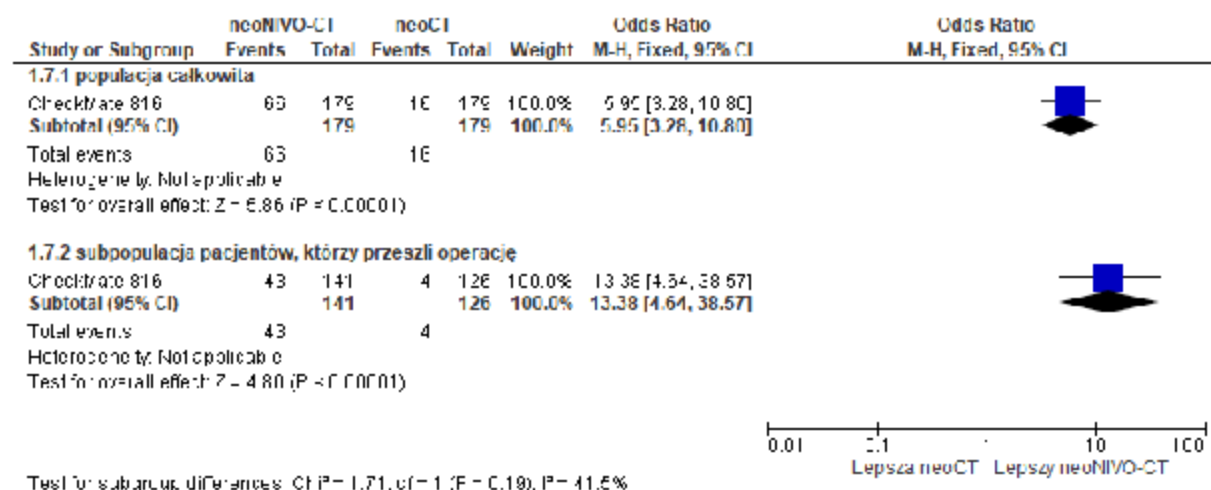
W badaniu CheckMate 816 w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT zarówno w populacji całkowitej (OR=5,95 [95% CI: 3,28; 10,80], $p < 0,00001$, RD=0,28 [95% CI: 0,20; 0,36], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]), jak i w subpopulacji chorych, którzy przeszli operację (OR=13,38 [95% CI: 4,64; 38,57], $p < 0,00001$, RD=0,27 [95% CI: 0,19; 0,36], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]).

Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR).

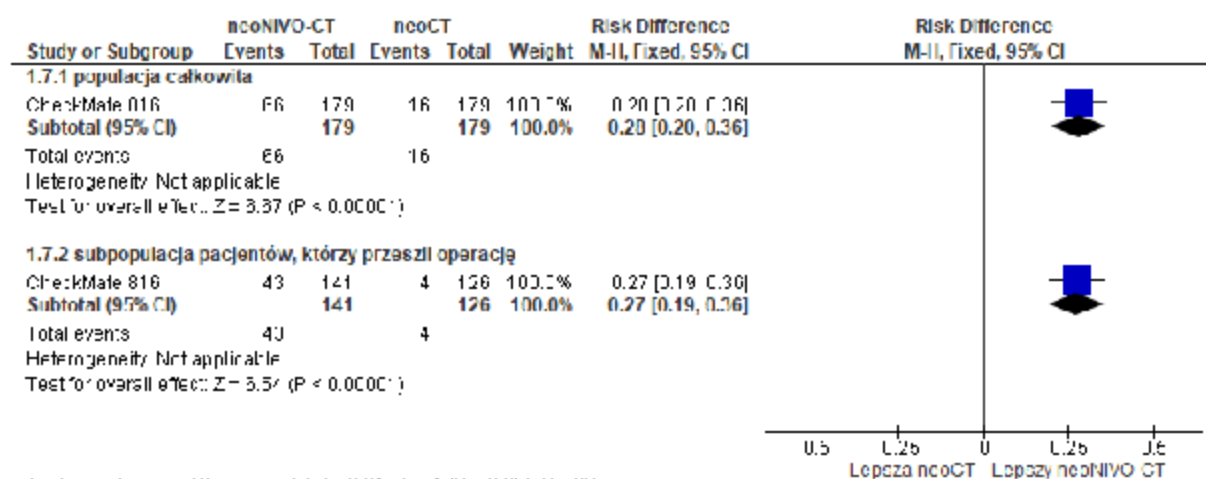
Punkt końcowy	ni/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
MPR	66* (36,9) / 116* (8,9)	179/179	5,95 [3,28; 10,80]	<0,00001	0,28 [0,20; 0,36]	<0,00001	4 [3; 6]
MPR u pacjentów, którzy przeszli operację	66 (46,8) / 16 (12,7)	141/126	13,38 [4,64; 38,57]	<0,00001	0,27 [0,19; 0,36]	<0,00001	4 [3; 6]

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 64. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) (OR).

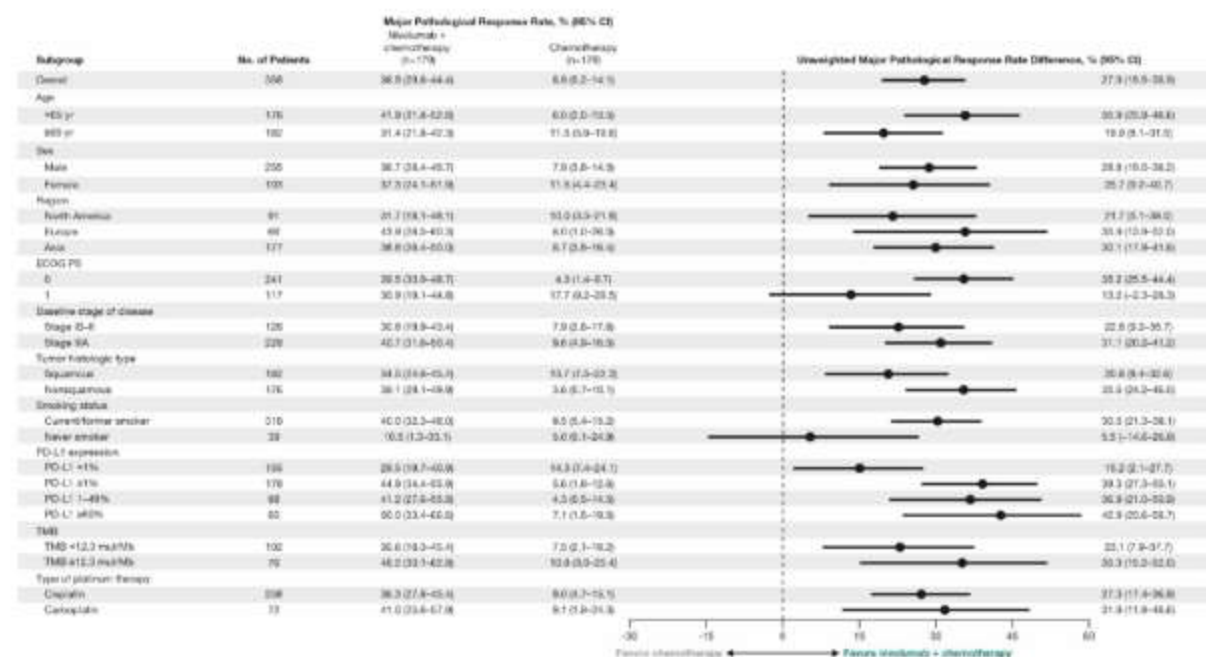


Rys. 65. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) (RD).



Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) została osiągnięta przez istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych, z wyjątkiem podgrupy chorych ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 1 oraz pacjentów, którzy nigdy nie palili - poziom istotności statystycznej nie został osiągnięty.

Rys. 66. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w poszczególnych subpopulacjach chorych.



5.1.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

5.1.2.2.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Mediana przeżycia całkowitego

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie neoNIVO-CT i neoCT nie została osiągnięta. Ryzyko wystąpienia zgonu było istotnie statystycznie niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,43 [95% CI: 0,22; 0,83], $p < 0,05$).

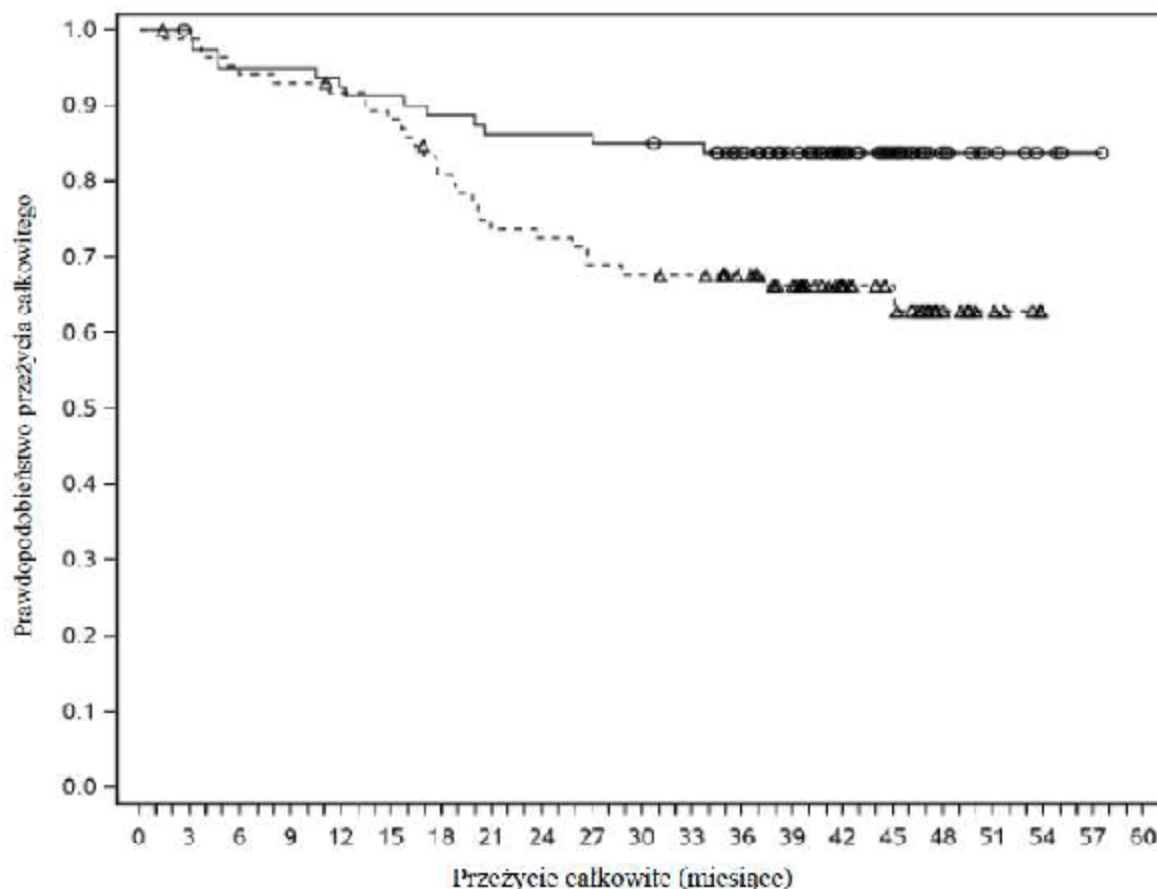
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).

Punkt końcowy	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana	neoCT, mies., mediana	HR [95% CI]	p
OS	81/86	NR	NR	0,43 [0,22; 0,83]	<0,05

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności OS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 67. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Nivolumab + chemioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Chemioterapia

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Nivolumab + chemioterapia (zdarzenia: 13/81), mediana i 95% CI: NR

-△- Chemioterapia (zdarzenia: 29/86), mediana i 95% CI: NR

Na podstawie danych dostępnych na dzień: 06 września 2022 r., z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

Przeżycie całkowite - % chorych, u których wystąpił zgon

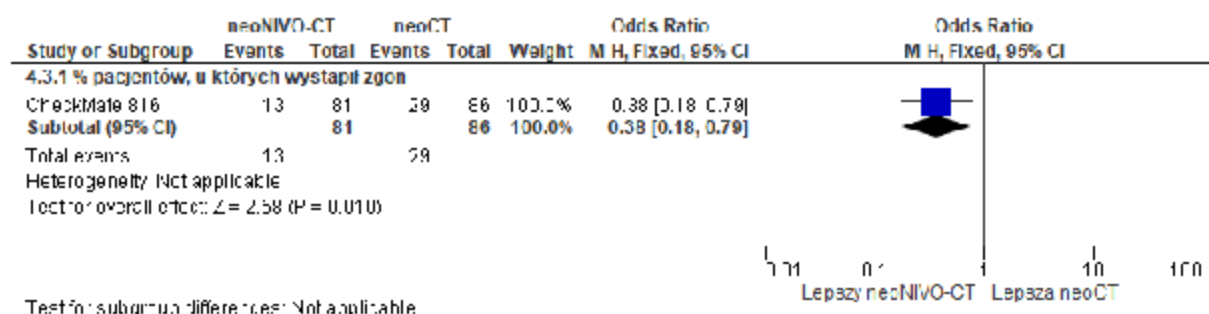
W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT wystąpił zgon (16% vs 34%; OR=0,38 [95% CI: 0,18; 0,79], $p=0,010$, RD=-0,18 [95% CI: -0,30; -0,05], $p=0,007$, NNT_{41,4 mies.} =6 [95% CI: 4; 21]).

Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. (ChPL Opdivo).

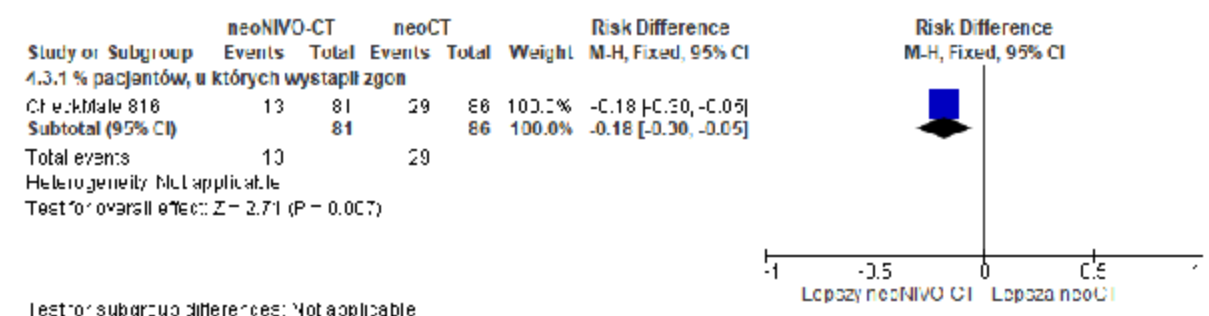
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon	13 (16) / 29 (34)	81 / 86	0,38 [0,18; 0,79]	0,010	-0,18 [-0,30; -0,05]	0,007	6 [4; 21]

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Rys. 68. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (OR).



Rys. 69. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (RD).



5.1.2.2 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

Mediana przeżycia całkowitego (OS)

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup. Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe o 43% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT po 29,5 mies. obserwacji (HR=0,57 [95% CI: 0,38; 0,87], p=0,0033) oraz o 38% po 41,4 mies. obserwacji

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS).

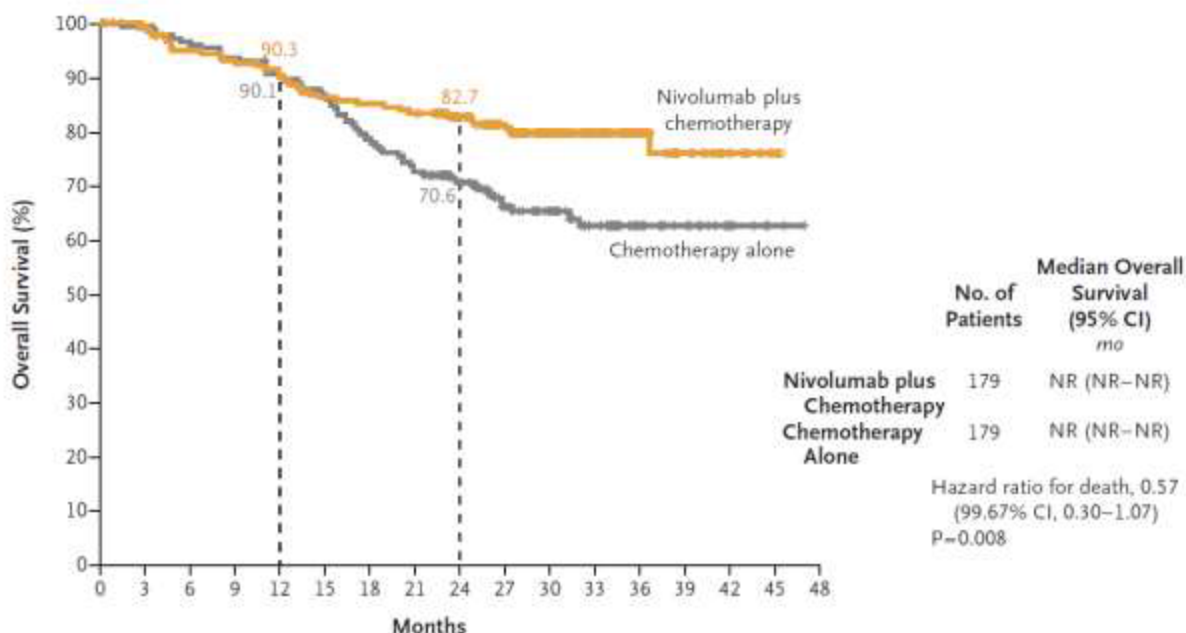
Mediana czasu obser.	N ₁ /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [CI]	p
29,5 mies.	179/179	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,57 [99,67% CI: 0,30; 1,07] 0,57 [95% CI: 0,38; 0,87]	0,008 0,0033
41,4 mies.*	179/179	NR [NR; NR]	NR [46,8; NR]	0,62 [99,34% CI: 0,36; 1,05]	0,0124

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

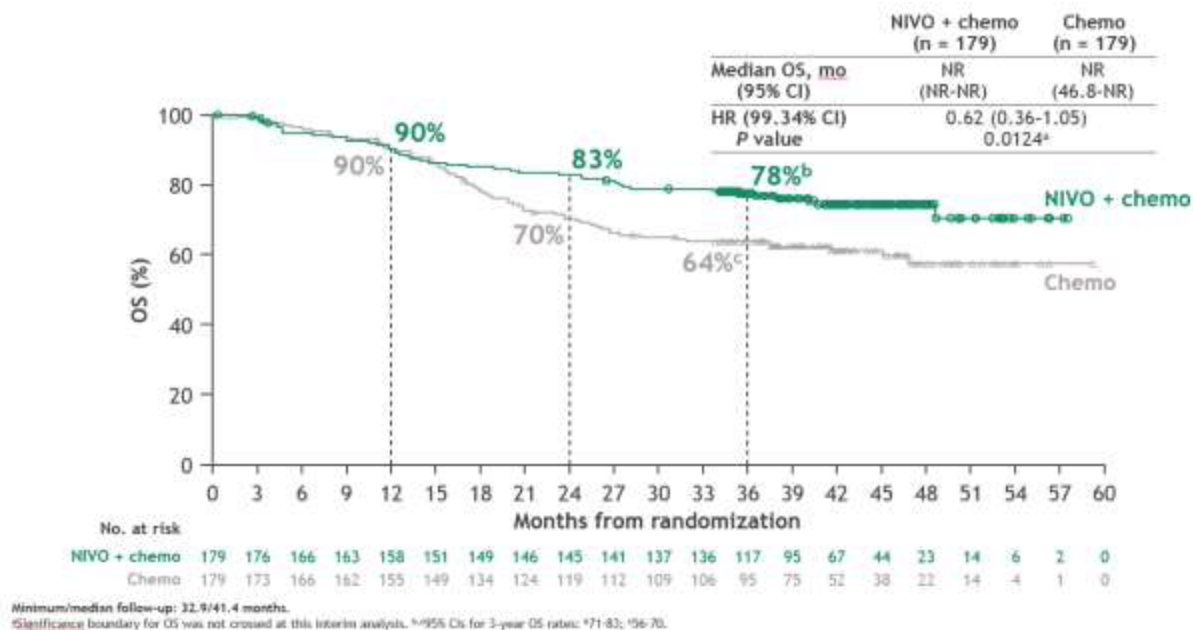
* Girard 2023, BMS NMA.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności OS od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 70. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji 29,5 mies.



Rys. 71. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.



Przeżycie całkowite - % chorych, u których nie wystąpił zgon w określonym czasie

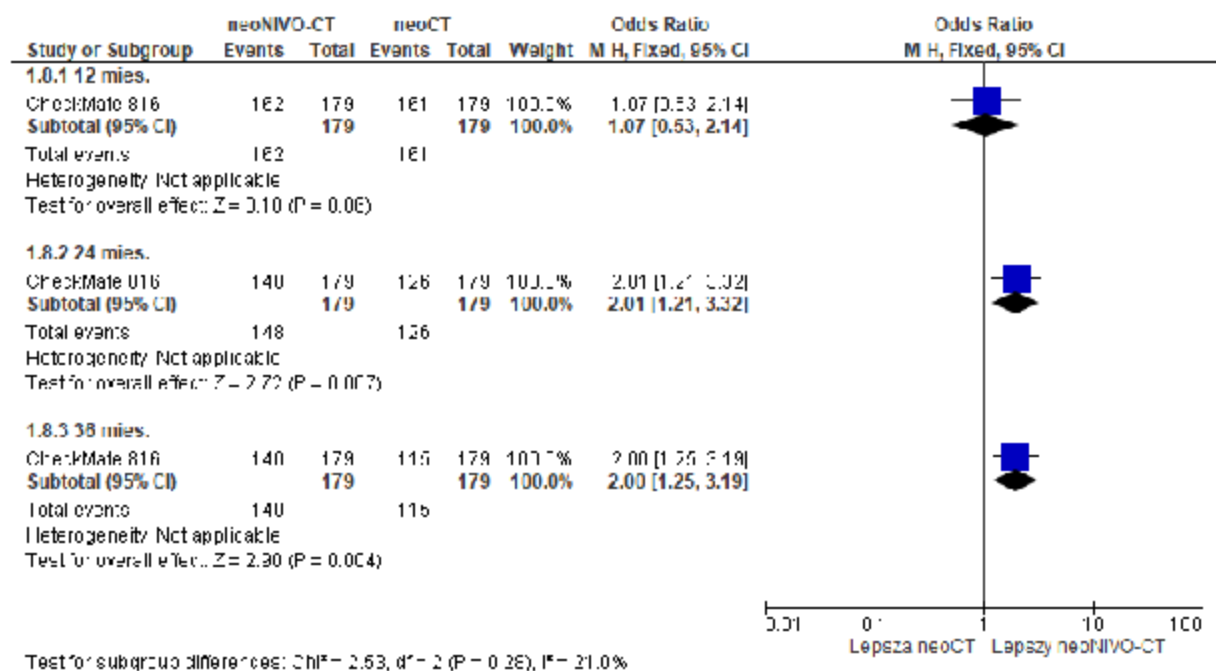
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem odsetka chorych, którzy przeżyli 12 mies. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył 24 mies. (OR=2,01 [95% CI: 1,21; 3,32], $p=0,007$, RD=0,12 [95% CI: 0,04; 0,21], $p=0,006$, NNT_{24mies.}=9 [95% CI: 5; 28]).

Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS).

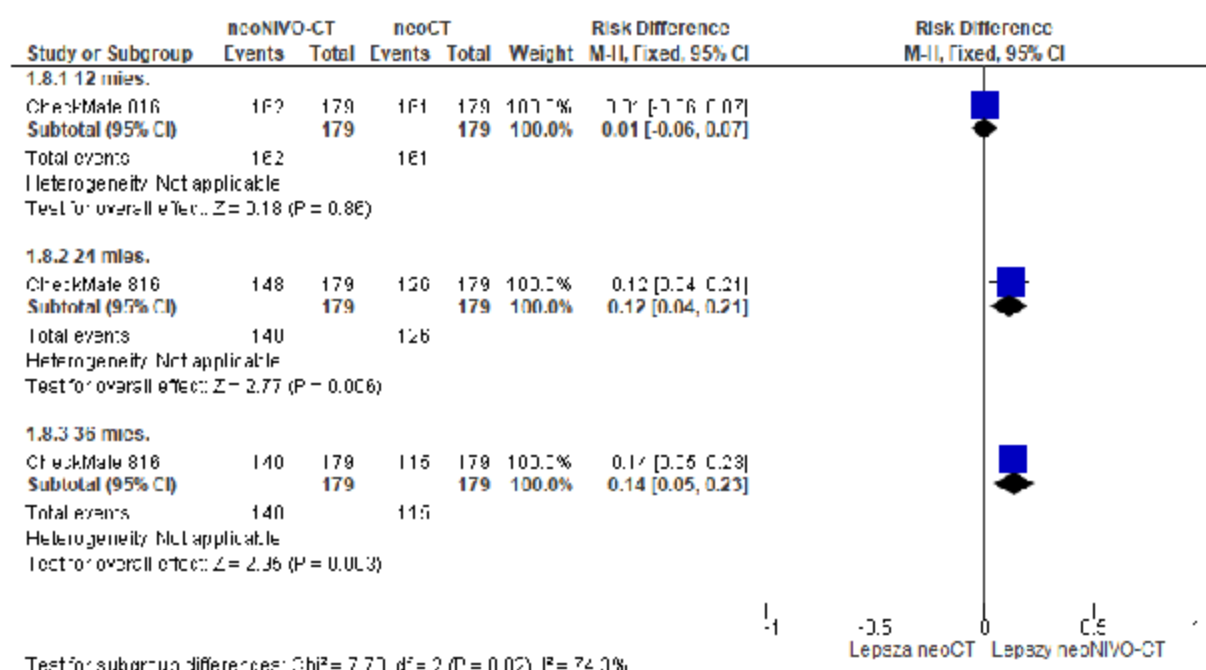
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
OS po 12 mies.	162* (90,3) / 161* (90,1)	179 / 179	1,07 [0,53; 2,14]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
OS po 24 mies.	148* (82,7) / 126* (70,6)	179 / 179	2,01 [1,21; 3,32]	0,007	0,12 [0,04; 0,21]	0,006	9 [5; 28]
OS po 36 mies.	140* (78) / 115* (64)	179 / 179	2,00 [1,25; 3,19]	0,004	0,14 [0,05; 0,23]	0,003	8 [5; 22]

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych.

Rys. 72. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS) (OR).



Rys. 73. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS) (RD).



5.1.2.3 Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

5.1.2.3.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Mediana czasu do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było

Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).

Punkt końcowy	N/N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	81/86	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

% chorych, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe

Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).

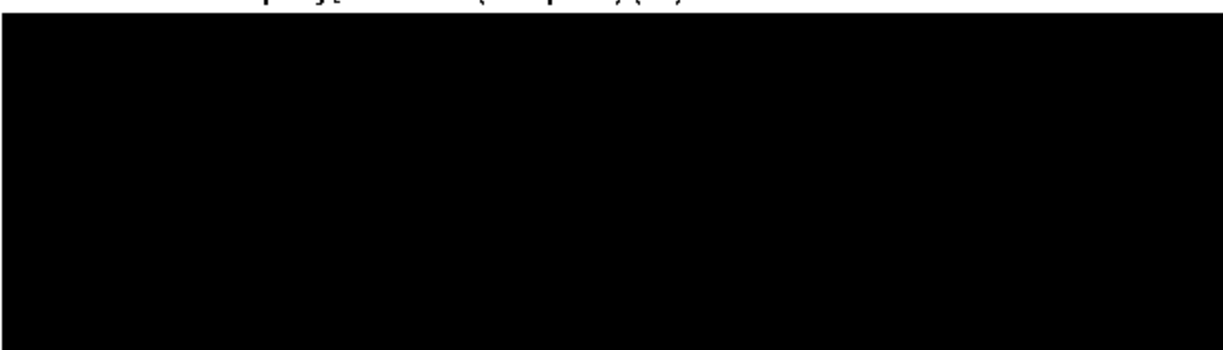
Mediana czasu obserw.	neoNIVO-CT, N=81	neoCT, N=86	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
41,4 mies.	■	■	■	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Rys. 74. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).



Rys. 75. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).



5.1.2.3.2 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana czasu obserwacji 41,4 mies.) ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było ■

Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium B-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).

Punkt końcowy	N ₁ /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	89/89	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

5.1.2.3.3 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

Mediana czasu do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

Mediana czasu do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) nie została osiągnięta w grupie neoNIVO-CT, natomiast w grupie neoCT wyniosła 26,7 mies. Ryzyko wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych było istotnie statystycznie niższe o 47% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT po 29,5 mies. obserwacji (HR=0,53 [95% CI: 0,36; 0,77], $p<0,05$) oraz o

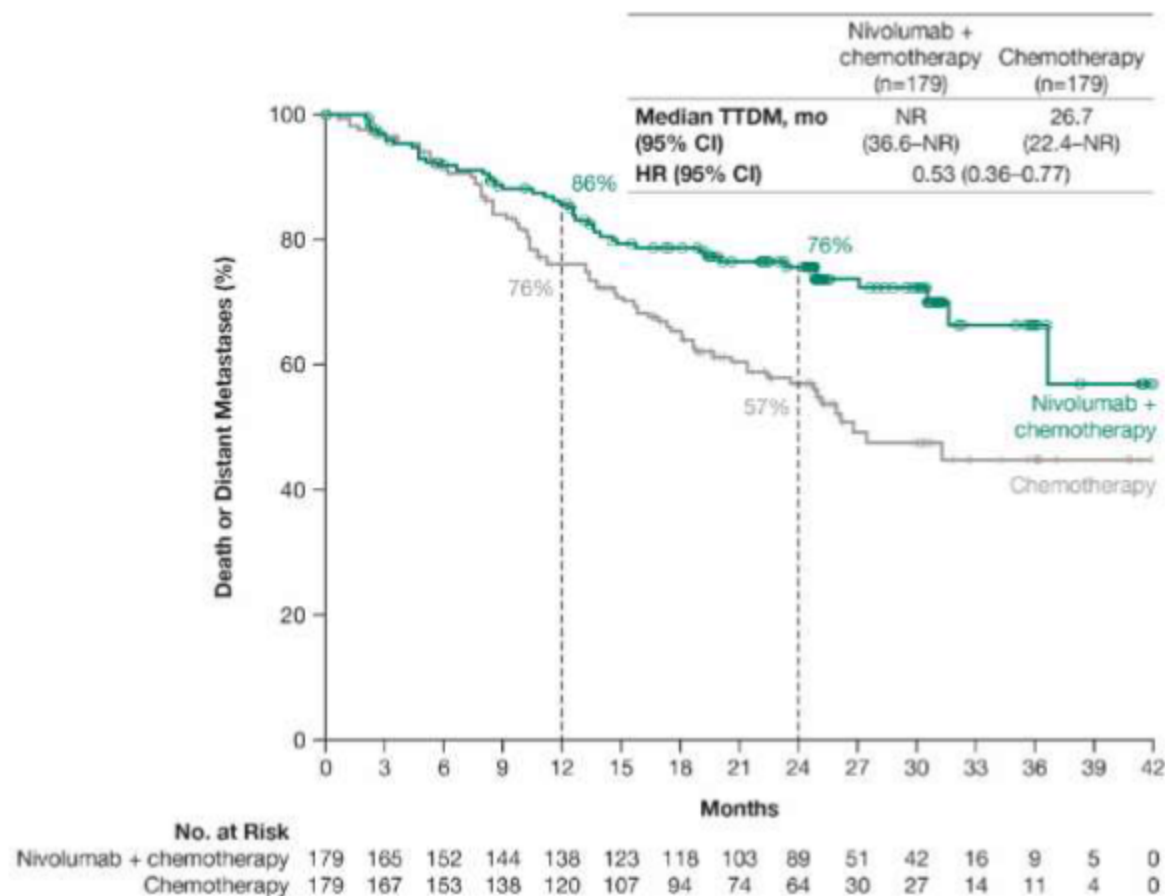
Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).

Okres obserwacji	N _i /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
29,5 mies.	179/179	NR [36,6; NR]	26,7 [22,4; NR]	0,53 [0,36; 0,77]	<0,05
41,4 mies.*	179/179	■	■	■	■
41,4 mies.**	179/179	NR (48,6; NR)	34,3 (23,6; NR)	0,55 [0,39; 0,78]	<0,05

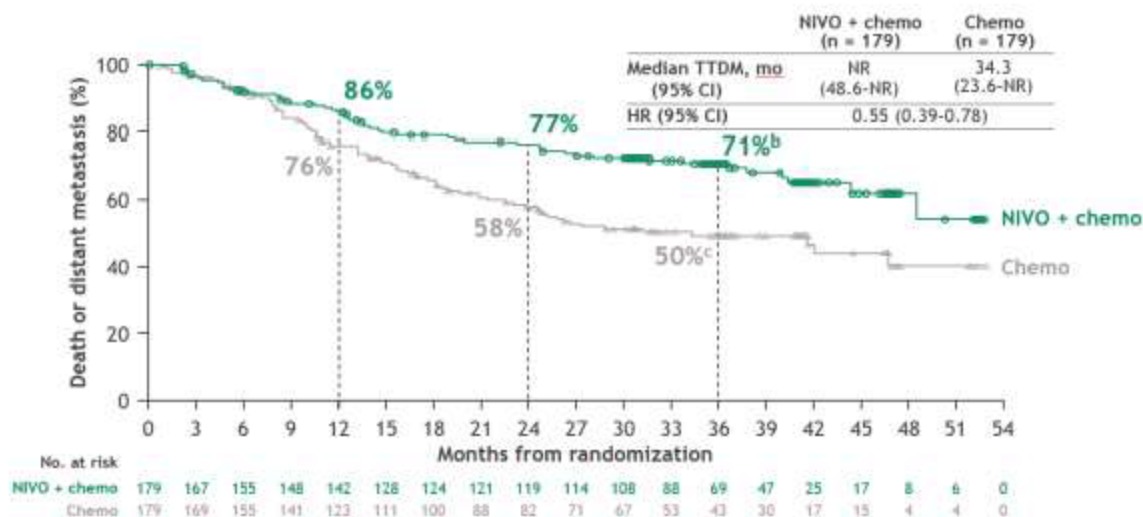
* BMS NMA; ** Girard 2023.

Różnica pomiędzy krzywymi Kaplana-Meiera dla grupy neoNIVO-CT i neoCT na wykresie zależności TTDM od czasu powiększała się wraz z upływem czasu.

Rys. 76. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). Mediana czasu obserwacji: 29,5 mies.



Rys. 77. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.



Minimum/median follow-up: 22.9/41.4 months.

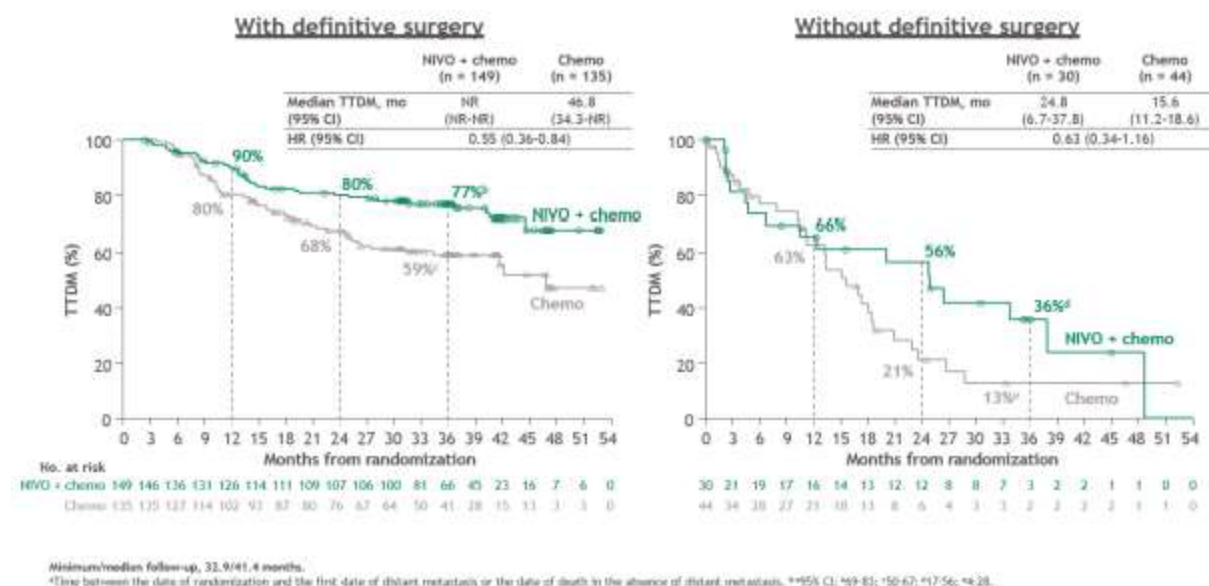
^aTime between the date of randomization and the first date of distant metastasis or the date of death in the absence of distant metastasis per BICL. ^b95% CI for 3-year TTDM rates: 162-77; 141-57.

Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.

Populacja	N ₁ /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Resekcja radykalna*					
Tak	149/135	NR [NR; NR]	46,8 [34,3; NR]	0,55 [0,36; 0,84]	<0,05
Nie	30/44	24,8 [6,7; 37,8]	15,6 [11,2; 18,6]	0,63 [0,34; 1,16]	<0,05

* Spicer 2023b.

Rys. 78. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies. (Spicer 2023b).



Czas do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych - % chorych, u których nie wystąpił zgon lub przerzuty odległe w określonym czasie

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (odpowiednio: OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], p=0,02, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{12mies.}=10 [95% CI: 6; 51]; OR=2,39 [95% CI: 1,52; 3,76], p=0,0002, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], p=0,0002, NNT_{24mies.}=6 [95% CI: 4; 11] i OR=2,42 [95% CI: 1,56; 3,73], p<0,0001, RD=0,21 [95% CI: 0,11; 0,31], p<0,0001, NNT_{36mies.}=5 [95% CI: 4; 10]). Istotna przewaga neoNIVO-CT nad neoCT w TTDM obserwowana jest zarówno u chorych po resekcji radykalnej, ale również w przypadku braku operacji (po 24 i 36 mies.).

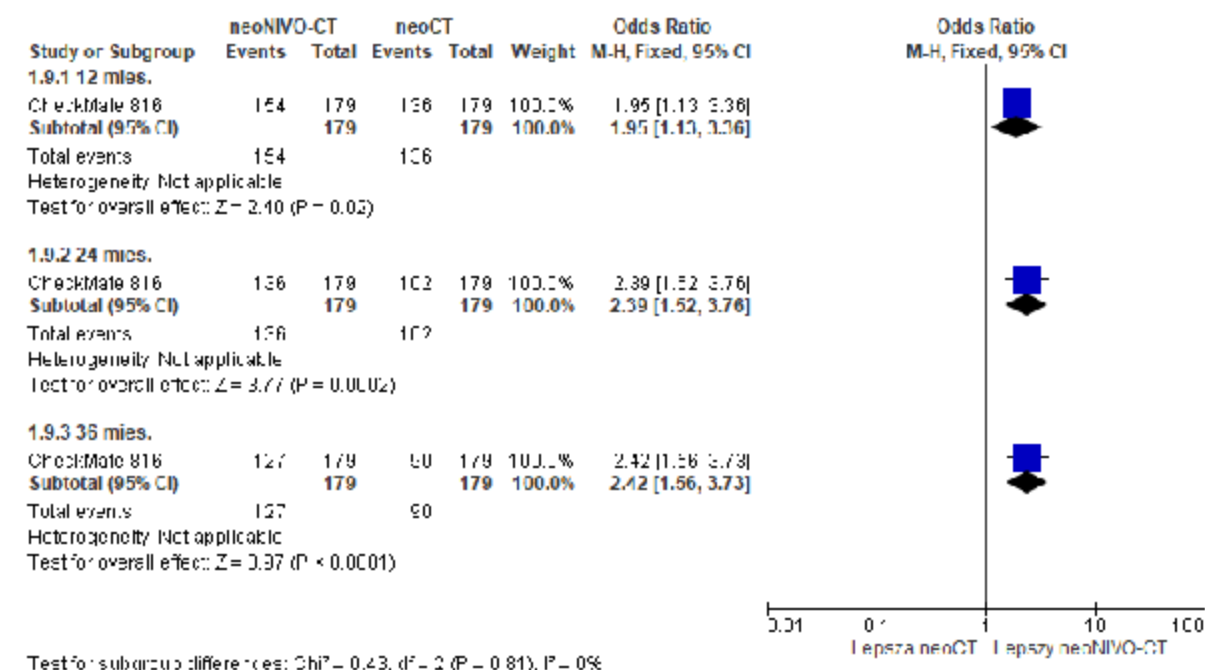
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Populacja całkowita							

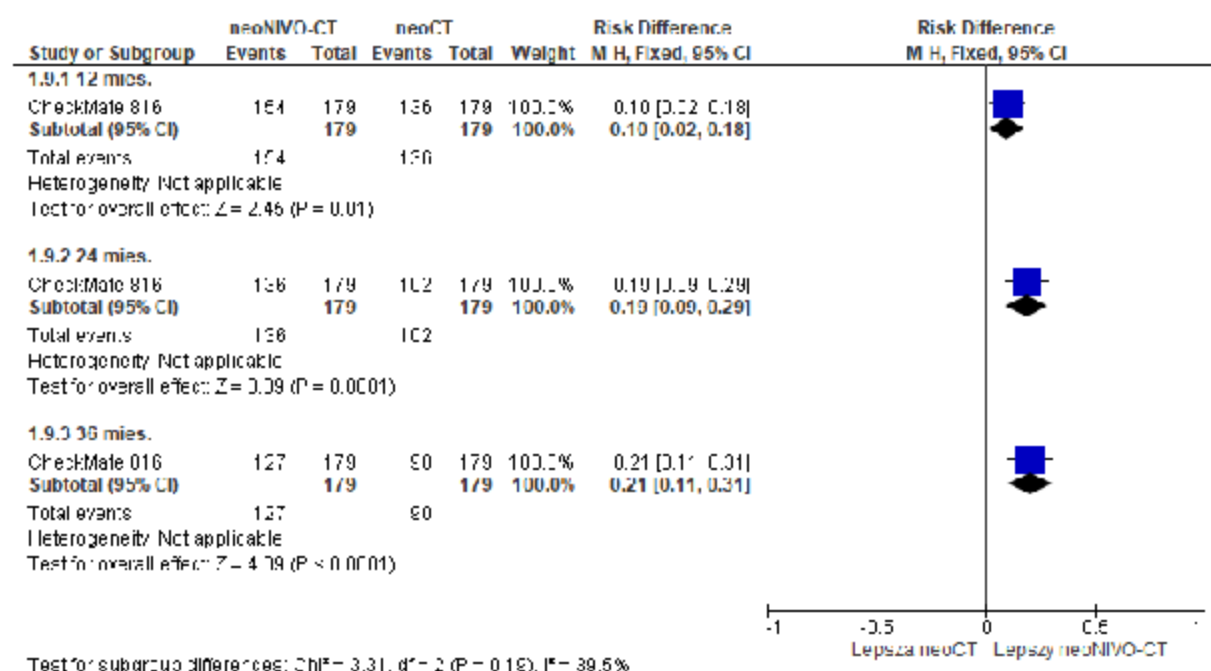
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
TTDM po 12 mies.	154* (86) / 136* (76)	179 / 179	1,95 [1,13; 3,36]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	10 [6; 51]
TTDM po 24 mies.	136* (76) / 102* (57)	179 / 179	2,39 [1,52; 3,76]	0,0002	0,19 [0,09; 0,29]	0,0002	6 [4; 11]
TTDM po 36 mies.**	127* (71) / 90* (50)	179 / 179	2,42 [1,56; 3,73]	<0,0001	0,21 [0,11; 0,31]	<0,0001	5 [4; 10]
Pacjenci po radykalnej resekcji							
TTDM po 12 mies.	134* (90) / 108* (80)	149 / 135	2,23 [1,13; 4,41]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	11 [6; 62]
TTDM po 24 mies.	119* (80) / 92* (68)	149 / 135	1,85 [1,08; 3,18]	0,03	0,12 [0,02; 0,22]	0,02	9 [5; 65]
TTDM po 36 mies.**	115* (77) / 80* (59)	149 / 135	2,33 [1,39; 3,89]	0,001	0,18 [0,07; 0,29]	0,001	6 [4; 14]
Pacjenci, którzy nie przeszli radykalnej resekcji							
TTDM po 12 mies.	20* (66) / 28* (63)	30 / 4	1,14 [0,43; 3,03]	ns	0,03 [-0,19; 0,25]	ns	na
TTDM po 24 mies.	17* (56) / 9* (21)	30 / 4	5,09 [1,82; 14,23]	0,002	0,36 [0,15; 0,58]	0,0009	3 [2; 7]
TTDM po 36 mies.**	11* (36) / 6* (13)	30 / 4	3,67 [1,18; 11,43]	0,03	0,23 [0,03; 0,43]	0,02	5 [3; 34]

* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ** Girard 2023.

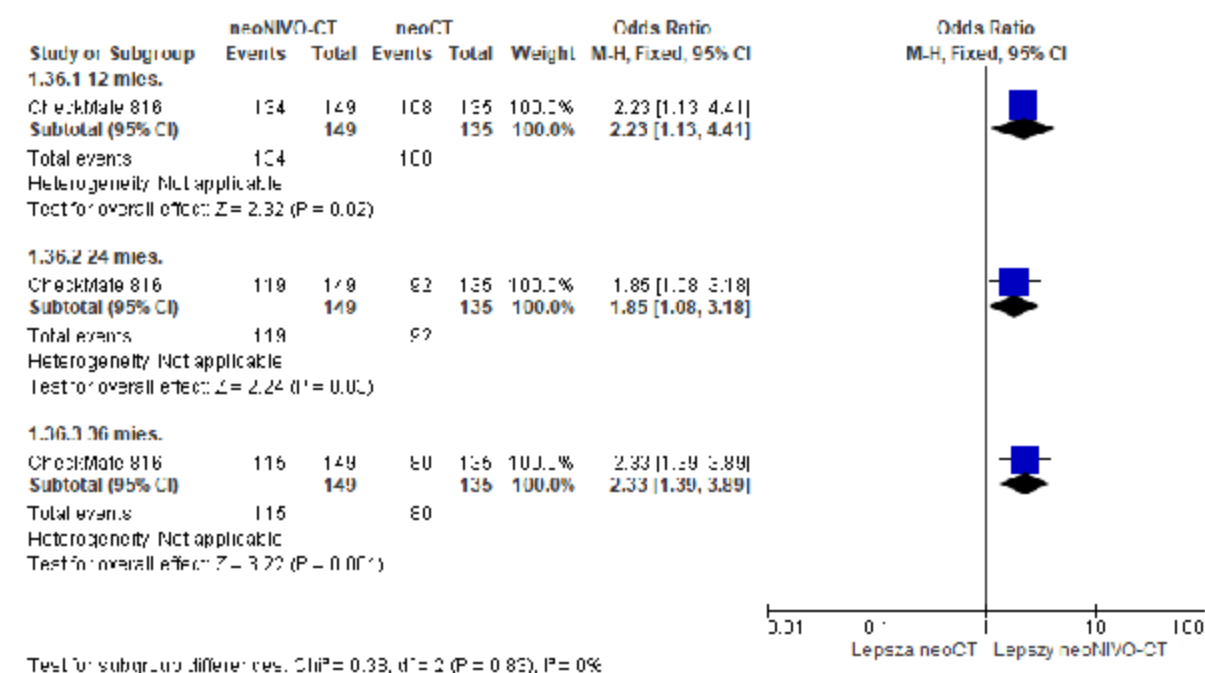
Rys. 79. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - populacja całkowita (OR).



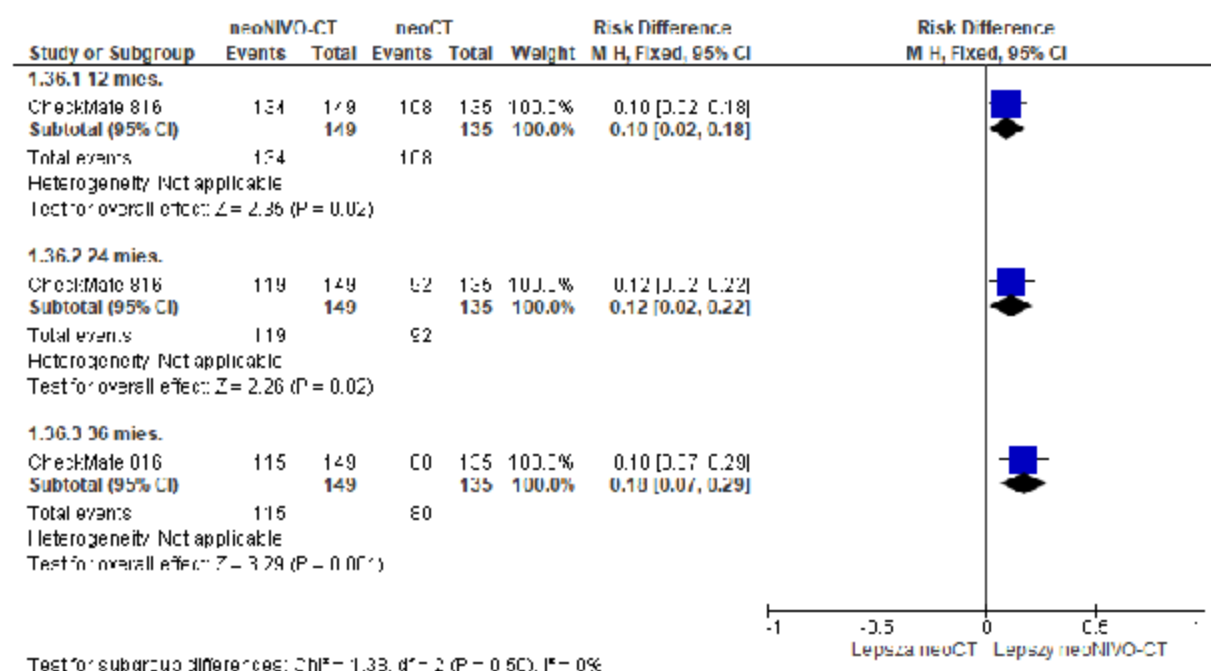
Rys. 80. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) (RD).



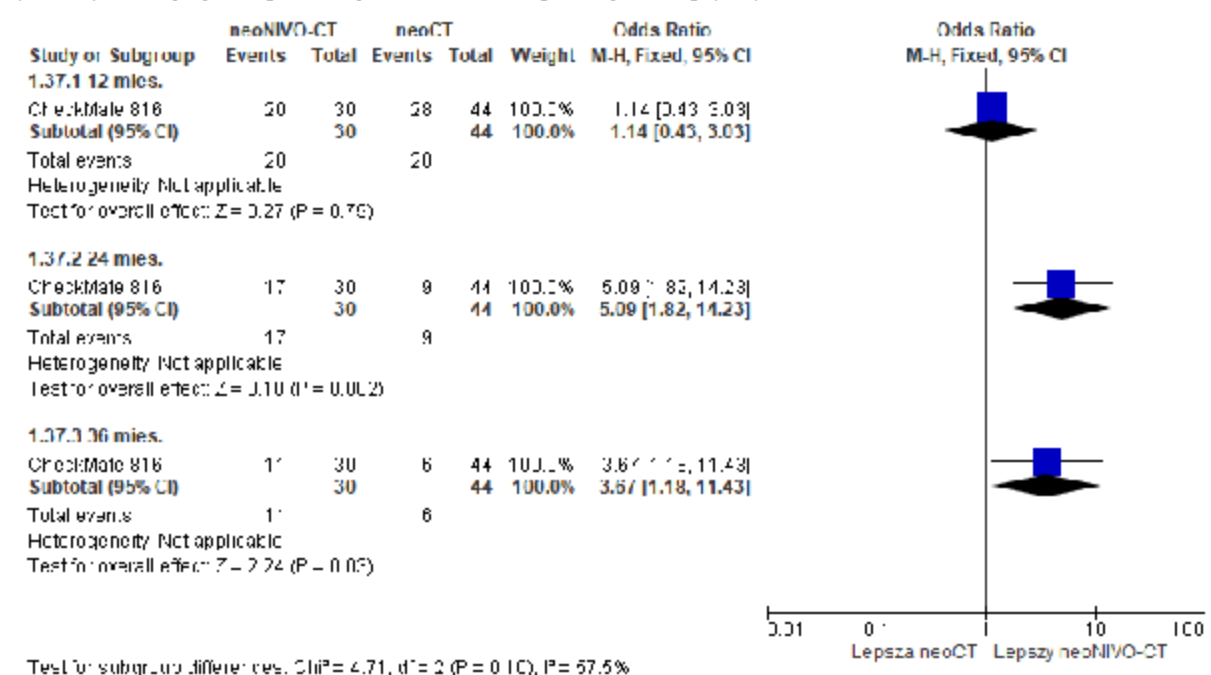
Rys. 81. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - subpopulacja chorych po resekcji radykalnej (OR).



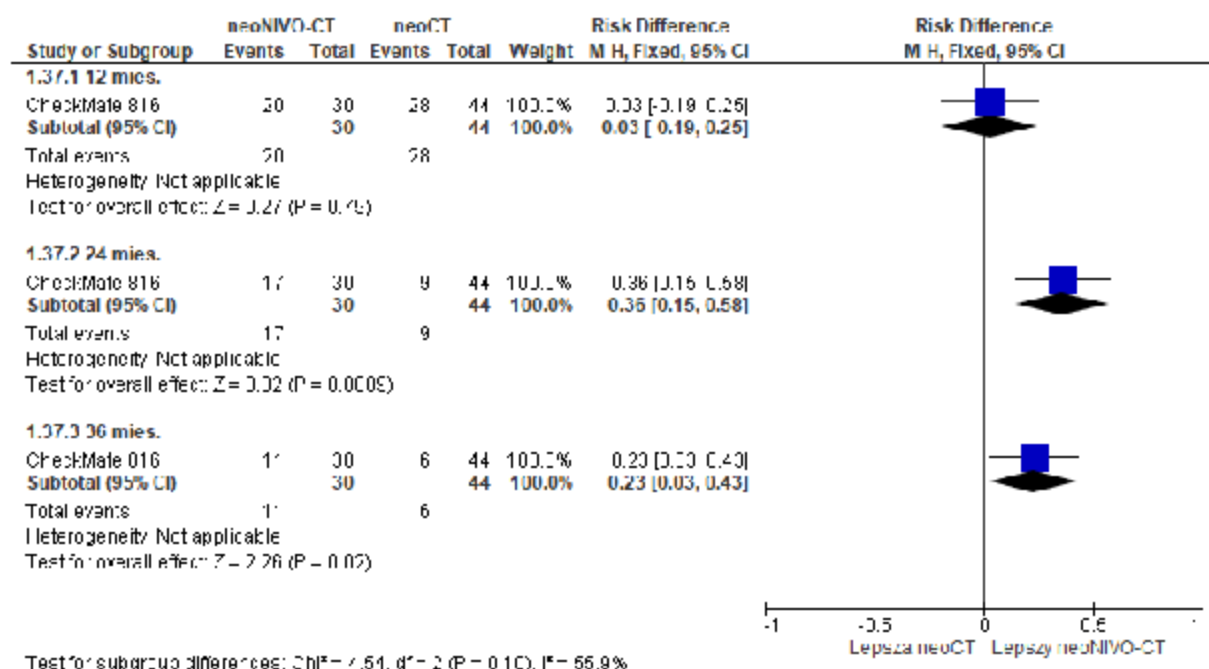
Rys. 82. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TDM) - subpopulacja chorych po resekcji radykalnej (RD).



Rys. 83. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TDM) - subpopulacja chorych bez resekcji radykalnej (OR).



Rys. 84. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TDM) - subpopulacja chorych bez resekcji radykalnej (RD).



5.1.3 Eksploracyjne punkty końcowe

5.1.3.1 Odpowiedź na leczenie

Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), w tym odpowiedź częściowa (PR), występowały istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (odpowiednio: $OR=1,93$ [95% CI: 1,27; 2,95], $p=0,002$, $RD=0,16$ [95% CI: 0,06; 0,26], $p=0,002$, $NNT=7$ [95% CI: 4; 17] i $OR=2,03$ [95% CI: 1,33; 3,10], $p=0,001$, $RD=0,17$ [95% CI: 0,07; 0,27], $p=0,0008$, $NNT=6$ [4; 14]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania odpowiedzi całkowitej (CR), którą raportowano u pojedynczych pacjentów, tj. u 1 chorego w grupie neoCT i u 3 chorych w grupie neoCT.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania choroby stabilnej i choroby progresywnej. Mając na uwadze przewagę w grupie neoNIVO-CT w częstości występowania odpowiedzi na leczenie, odsetek choroby stabilnej i progresywnej jest w grupie neoNIVO-CT numerycznie mniejszy w porównaniu do grupy neoCT.

Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie.

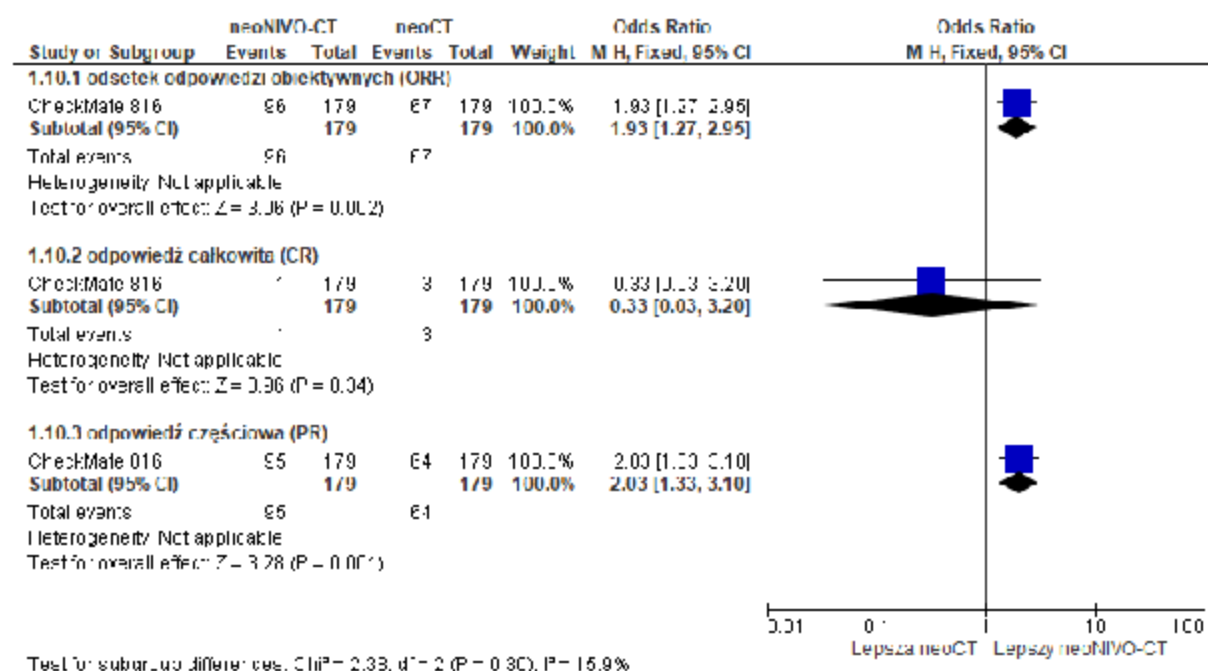
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=179	neoCT, N=179	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	96 (53,6)	67 (37,4)	1,93 [1,27; 2,95]	0,002	0,16 [0,06; 0,26]	0,002	7 [4; 17]
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie							

Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=179	neoCT, N=179	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CR	1 (0,6)	3 (1,7)	0,33 [0,03; 3,20]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
PR	95 (53,1)	64 (35,8)	2,03 [1,33; 3,10]	0,001	0,17 [0,07; 0,27]	0,0008	6 [4; 14]
SD	70 (39,1)	88 (49,2)	0,66 [0,44; 1,01]	ns	-0,10 [-0,20; 0,002]	ns	na
PD	8 (4,5)	11 (6,1)	0,71 [0,28; 1,82]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na

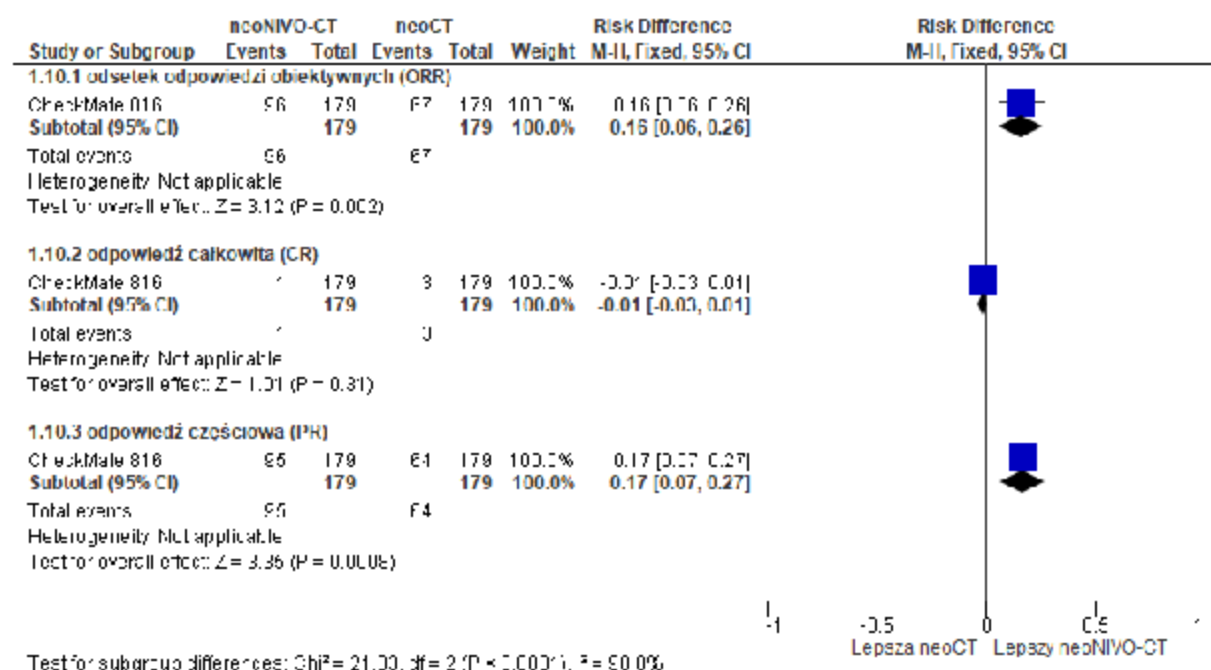
* u 1 (0,6%) pacjenta w obu grupach odpowiedź na leczenie była nie do oszacowania, u 4 (2,2%) pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 12 (6,7%) pacjentów w grupie neoCT nie raportowano odpowiedzi na leczenie.

ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - choroba progresywna (ang. *progressive disease*).

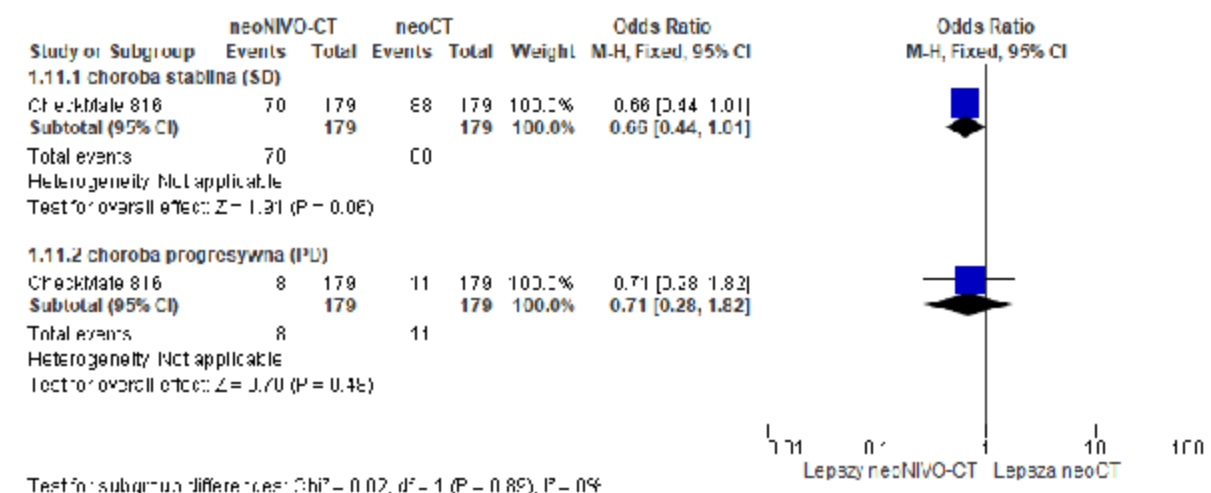
Rys. 85. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR).



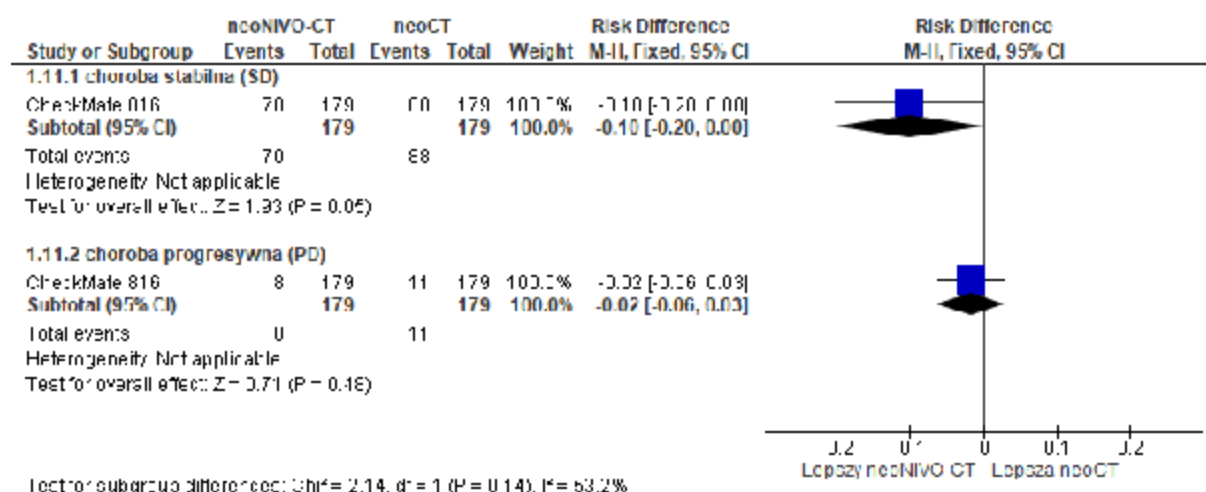
Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD).



Rys. 87. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR).



Rys. 88. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD).



5.1.3.2 Punkty końcowe związane z operacją

Mediana czasu trwania operacji była numerycznie krótsza w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (185 min vs 213,5 min). Pozostałe parametry dotyczące czasu od ostatniej dawki do operacji, długości opóźnienia operacji, liczby pobranych węzłów chłonnych i długości pobytu w szpitalu, przedstawione w tabeli poniżej, wydają się być porównywalne w obu grupach.

Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Punkty końcowe ciągłe związane z operacją.

Punkt końcowy	N ₁ /N ₂	neoNIVO-CT, mediana (IQR)	neoCT, mediana (IQR)
Czas od ostatniej dawki do operacji, tyg.	179/179	5,3 (4,6-6,0)	5,0 (4,6-5,9)
Długość opóźnienia operacji, tyg.	179/179	2,0 (0,6-3,0)	2,4 (1,0-3,7)
Czas trwania operacji, min	179/179	185,0 (133,0-260,0)	213,5 (150,0-283,0)
Pobrane węzły chłonne	179/179	19 (12-25)	18,5 (10-26)
Długość pobytu w szpitalu, dni	179/179	10,0 (7,0-14,0)	10,0 (7,0-15,0)
- lobektomia	179/179	10,0 (7,0-15,0)	9,0 (6,0-14,0)
- pneumonektomia	179/179	10,0 (8,0-13,0)	11,0 (9,0-16,0)
- inny	179/179	8,5 (4,0-13,0)	9,0 (7,0-14,0)

IQR - rozstęp międzykwartylny.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem odsetka pacjentów, którzy przeszli operację, u których odwołano lub opóźniono operację oraz przyczyn odwołania lub opóźnienia operacji. Torakotomia i operacja minimalnie inwazyjna, jak również kompletność resekcji (R0, R1, R2) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Lobektomia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=2,19 [95% CI: 1,31; 3,66], p=0,003, RD=0,16 [95% CI: 0,06; 0,27], p=0,002, NNT=7 [95% CI: 4; 18]), natomiast w przypadku lobektomii rękawowej obserwowano odwrotną zależność (OR=0,17 [95% CI: 0,04; 0,79], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNT=na). Bilobektomię wykonywano z porównywalną

częstością w obu grupach, natomiast pneumonektomię wykonywano numerycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.

Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Punkty końcowe dychotomiczne związane z operacją.

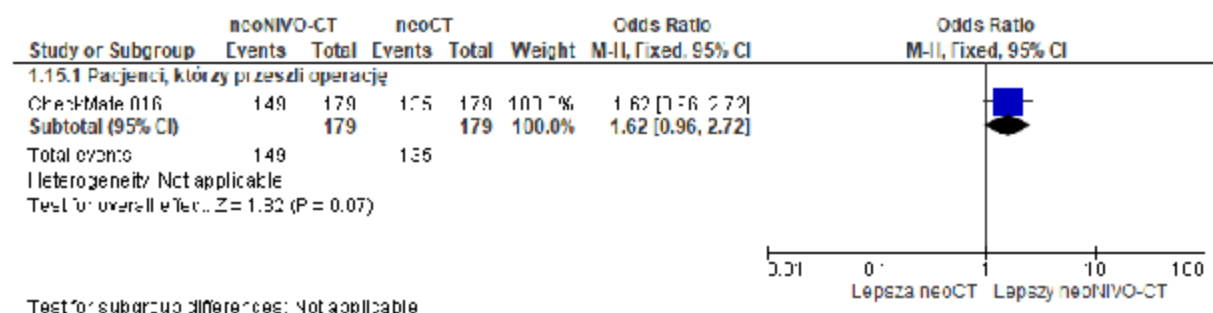
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=179	neoCT, N=179	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pacjenci, którzy przeszli operację*	149 (83,2)	135 (75,4)	1,62 [0,96; 2,72]	ns	0,08 [-0,01; 0,16]	ns	na
Pacjenci, u których odwołano operację	28 (15,6)	37 (20,7)	0,71 [0,41; 1,22]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
- z powodu progresji choroby	12 (6,7)	17 (9,5)	0,68 [0,32; 1,48]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
- z powodu zdarzeń niepożądanych	2 (1,1)	1 (0,6)	2,01 [0,18; 22,38]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
- z innych przyczyn	14 (7,8)	19 (10,6)	0,71 [0,35; 1,47]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
Pacjenci, u których opóźniono operację, N _i =149/N _k =135	31 (20,8)	24 (17,8)	1,22 [0,67; 2,20]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na
- z przyczyn administracyjnych	17 (11,4)	8 (5,9)	2,04 [0,85; 4,90]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na
- z powodu zdarzeń niepożądanych	6 (4,0)	9 (6,7)	0,59 [0,20; 1,70]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
- z innych przyczyn	8 (5,4)	7 (5,2)	1,04 [0,37; 2,94]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
Długość opóźnienia operacji, N _i =31/N _k =24							
- opóźnienie ≤ 2 tyg.	17 (54,8)	11 (45,8)	1,44 [0,49; 4,18]	ns	0,09 [-0,18; 0,36]	ns	na
- opóźnienie >2 i ≤ 4 tyg.	8 (25,8)	8 (33,3)	0,70 [0,22; 2,24]	ns	-0,08 [-0,32; 0,17]	ns	na
- opóźnienie >4 i ≤ 6 tyg.	3 (9,7)	2 (8,3)	1,18 [0,18; 7,68]	ns	0,01 [-0,14; 0,17]	ns	na
- opóźnienie >6 tyg.	3 (9,7)	3 (12,5)	0,75 [0,14; 4,09]	ns	-0,03 [-0,20; 0,14]	ns	na
Podjęcie chirurgiczne, N _i =149/N _k =135							
- torakotomia	88 (59,1)	85 (63,0)	0,85 [0,53; 1,37]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns	na
- minimalnie inwazyjna	44 (29,5)	29 (21,5)	1,53 [0,89; 2,63]	ns	0,08 [-0,02; 0,18]	ns	na
- minimalnie inwazyjna do torakotomii	17 (11,4)	21 (15,6)	0,70 [0,35; 1,39]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
Typ operacji, N _i =149/N _k =135							
- lobektomia	115 (77,2)	82 (60,7)	2,19 [1,31; 3,66]	0,003	0,16 [0,06; 0,27]	0,002	7 [4; 18]
- lobektomia rękawowa	2 (1,3)	10 (7,4)	0,17 [0,04; 0,79]	0,02	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,01	na
- bilobektomia	3 (2,0)	4 (3,0)	0,67 [0,15; 3,06]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
- pneumonektomia	25 (16,8)	34 (25,2)	0,60 [0,34; 1,07]	ns	-0,08 [-0,18; 0,01]	ns	na
- inny	24 (16,1)	21 (15,6)	1,04 [0,55; 1,97]	ns	0,01 [-0,08; 0,09]	ns	na

Nivolumab (Opdivo*) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

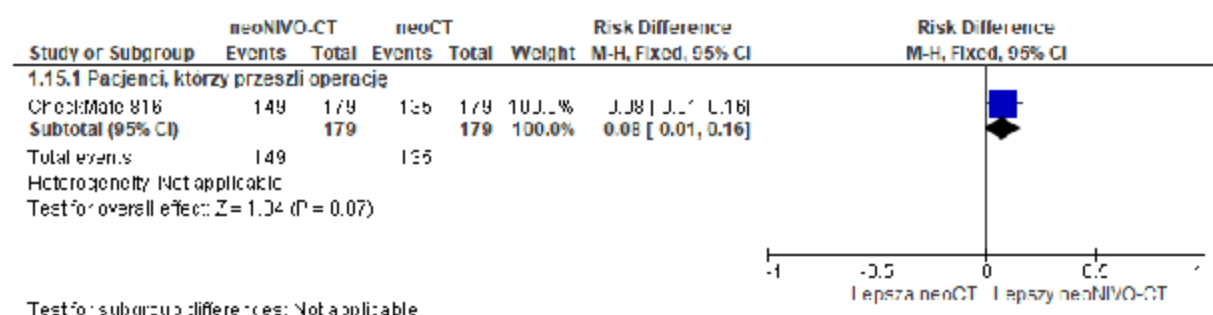
Punkt końcowy	neoNIVO-CT, N=179	neoCT, N=179	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Kompletność resekcji, N _i =149/N _k =135							
- R0 (brak pozostałości guza)	124 (83,2)	105 (77,8)	1,42 [0,78; 2,56]	ns	0,05 [-0,04; 0,15]	ns	na
- R1 (pozostałości guza w obrazie mikroskopowym)	16 (10,7)	21 (15,6)	0,65 [0,33; 1,31]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
- R2 (pozostałości guza w obrazie makroskopowym)	5 (3,4)	4 (3,0)	1,14 [0,30; 4,33]	ns	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na
- Rx (status nieznany)	4 (2,7)	5 (3,7)	0,72 [0,19; 2,73]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

* brak informacji dla 2 pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 7 pacjentów w grupie neoCT.

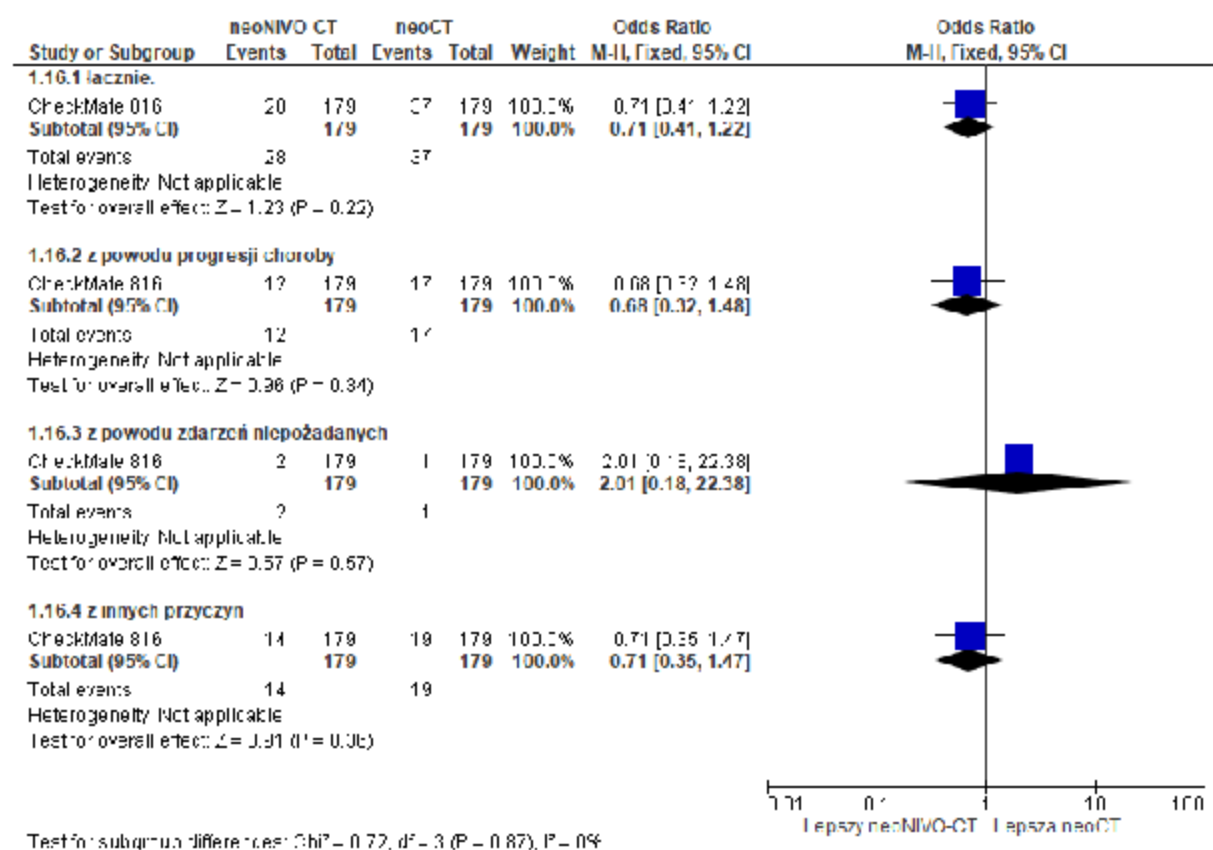
Rys. 89. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, którzy przeszli operację (OR).



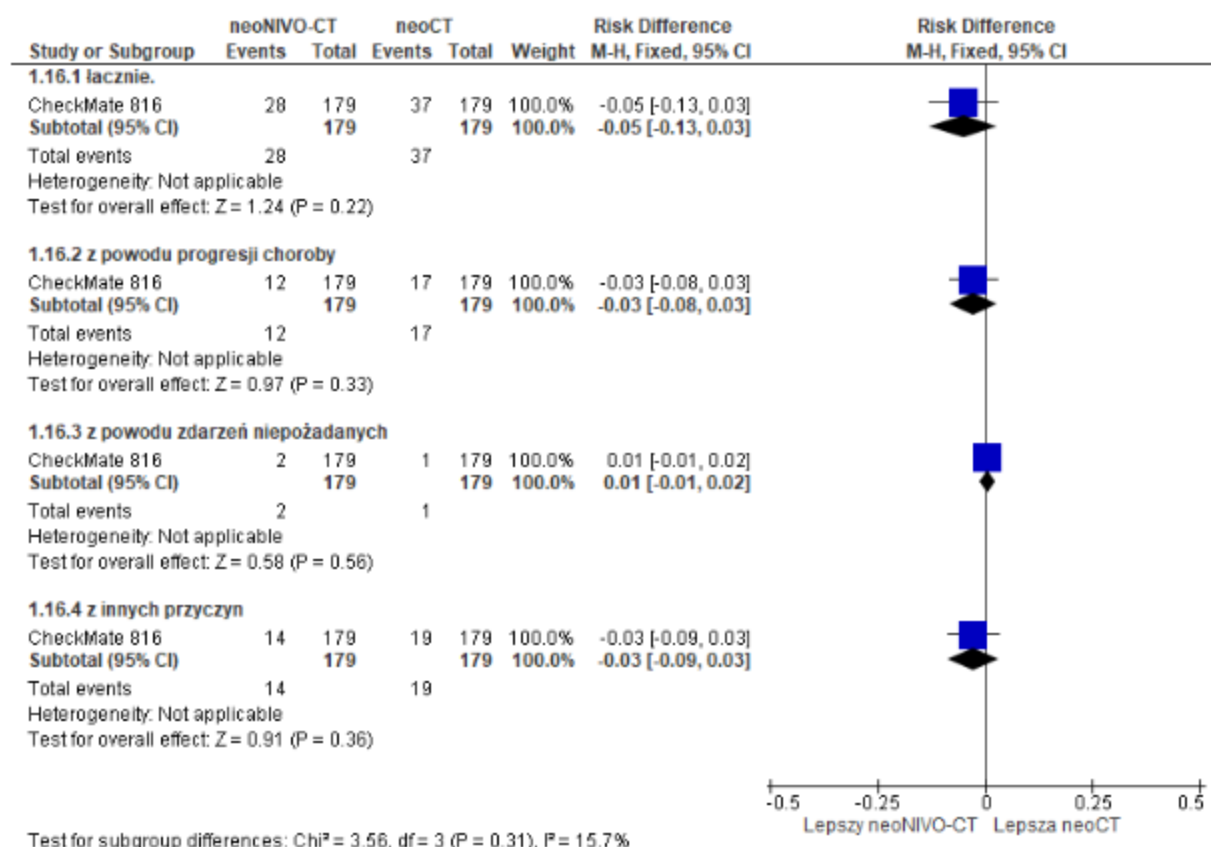
Rys. 90. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, którzy przeszli operację (RD).



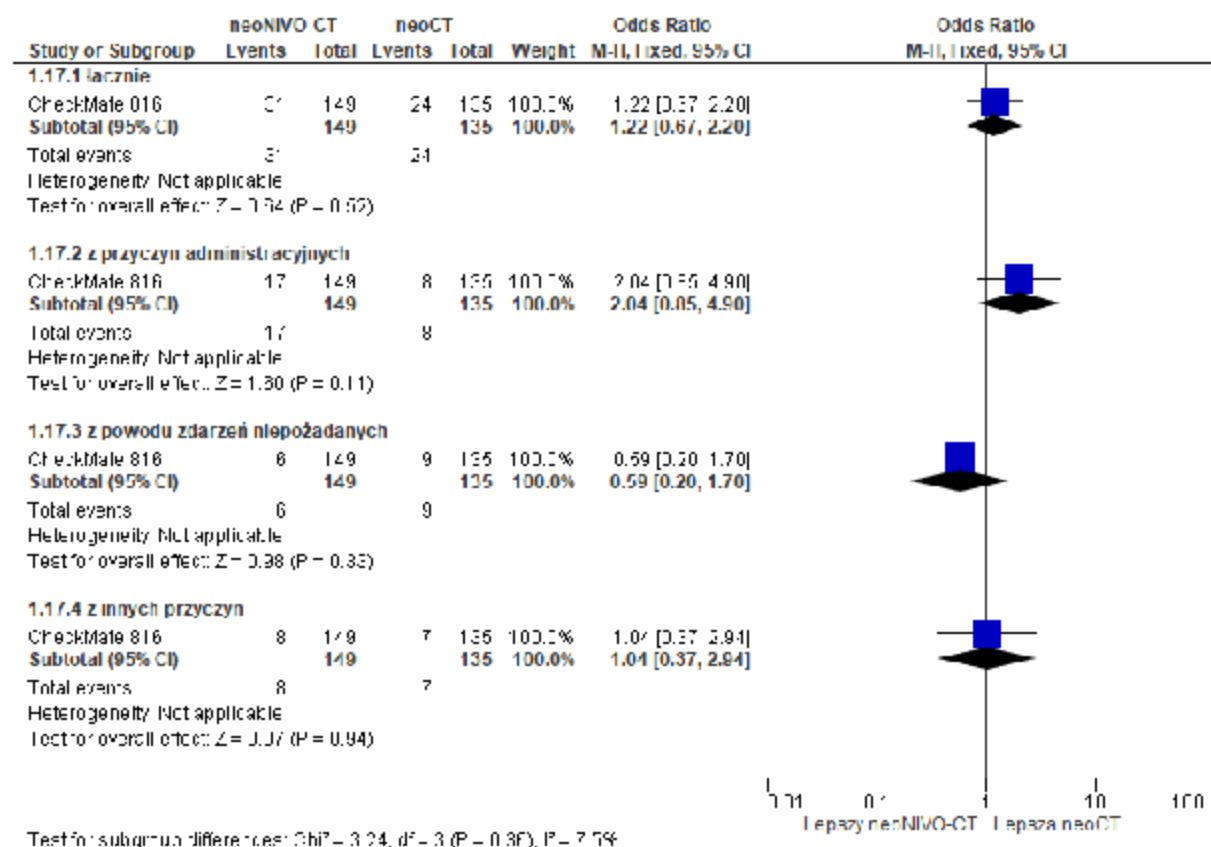
Rys. 91. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których odwołano operację (OR).



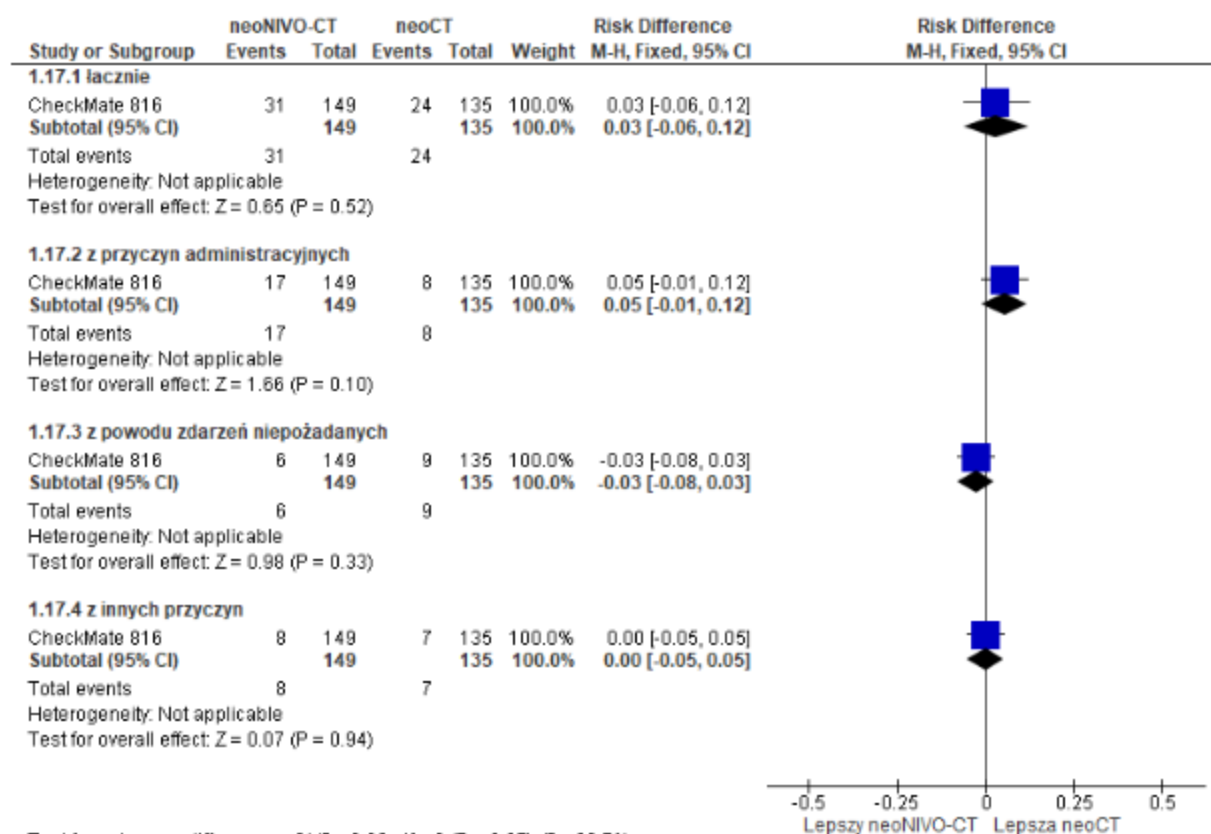
Rys. 92. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których odwołano operację (RD).



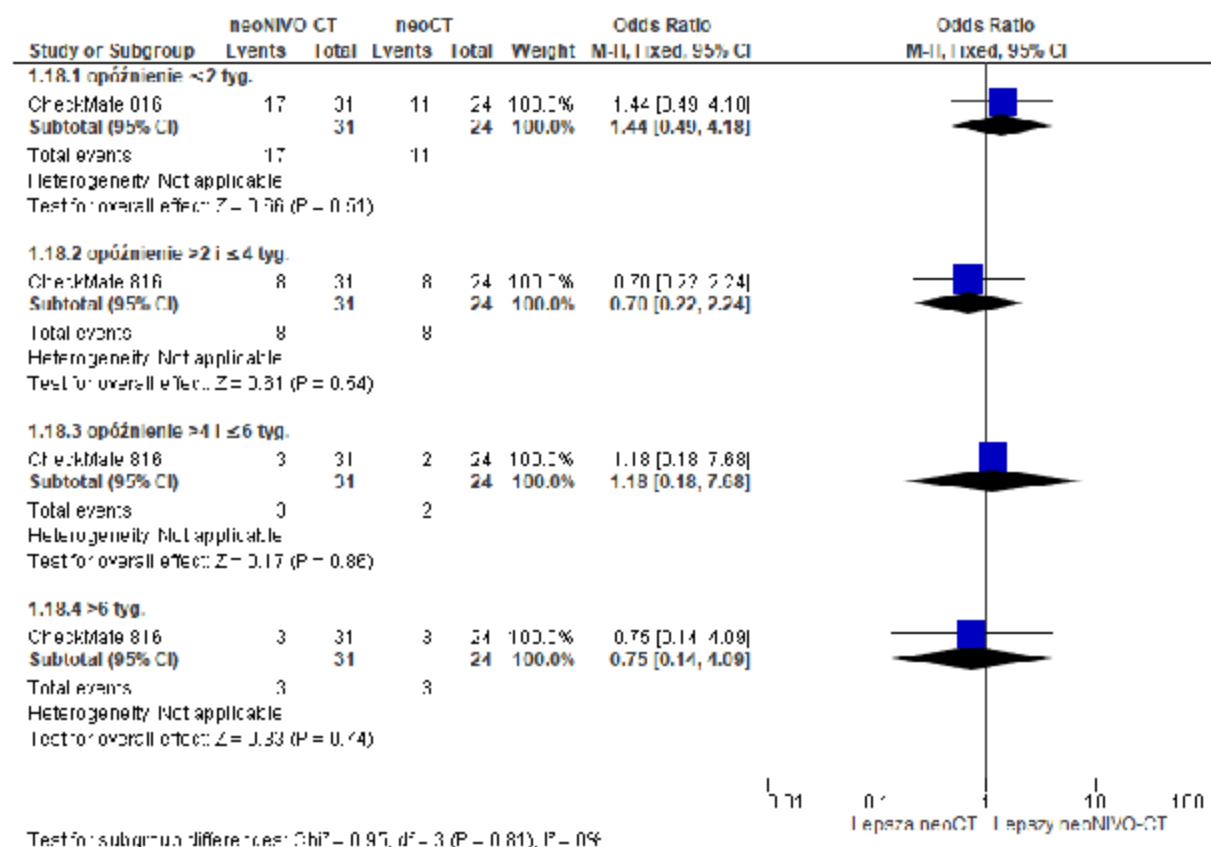
Rys. 93. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których opóźniono operację (OR).



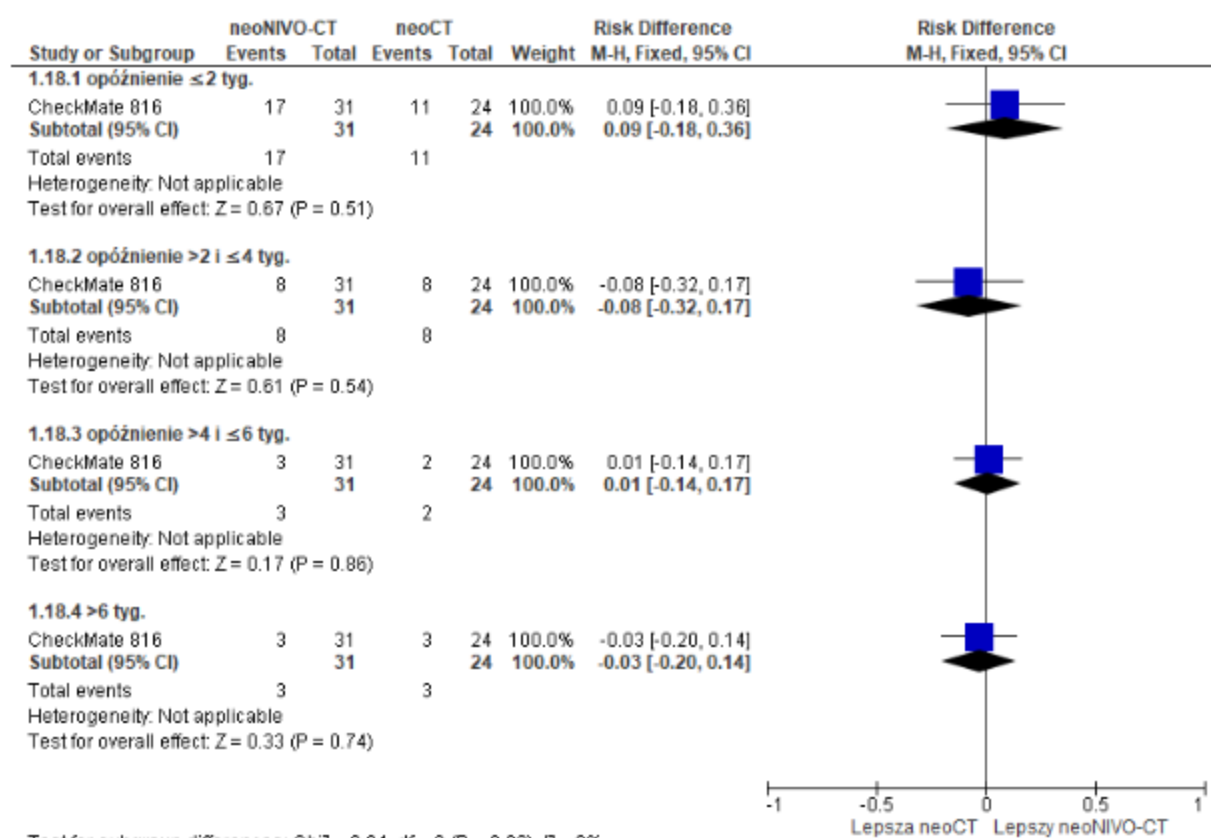
Rys. 94. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których opóźniono operację (RD).



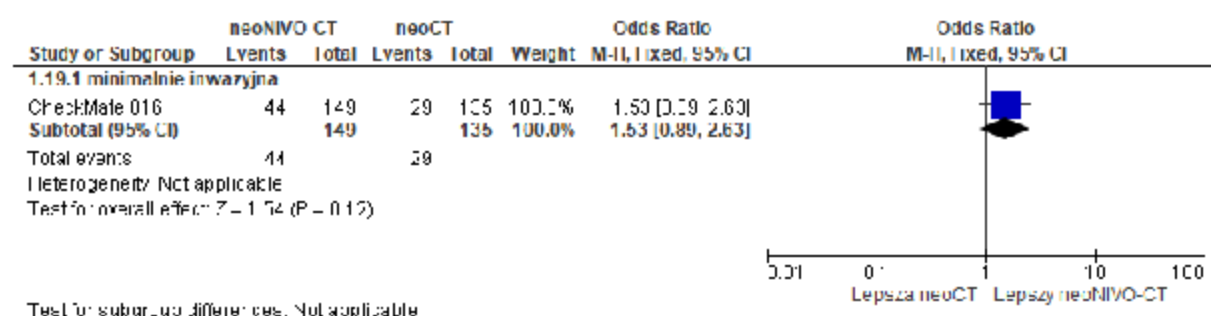
Rys. 95. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Długość opóźnienia operacji (OR).



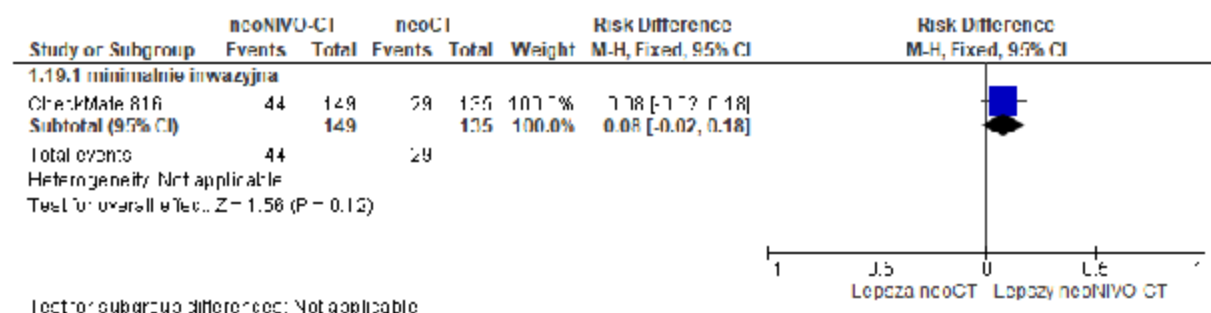
Rys. 96. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Długość opóźnienia operacji (RD).



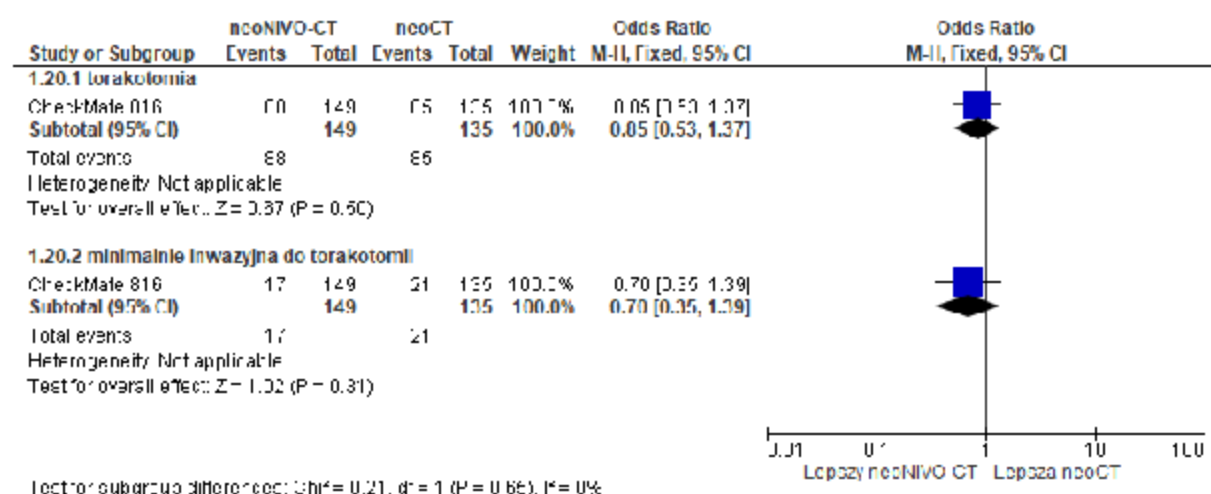
Rys. 97. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 1 (OR).



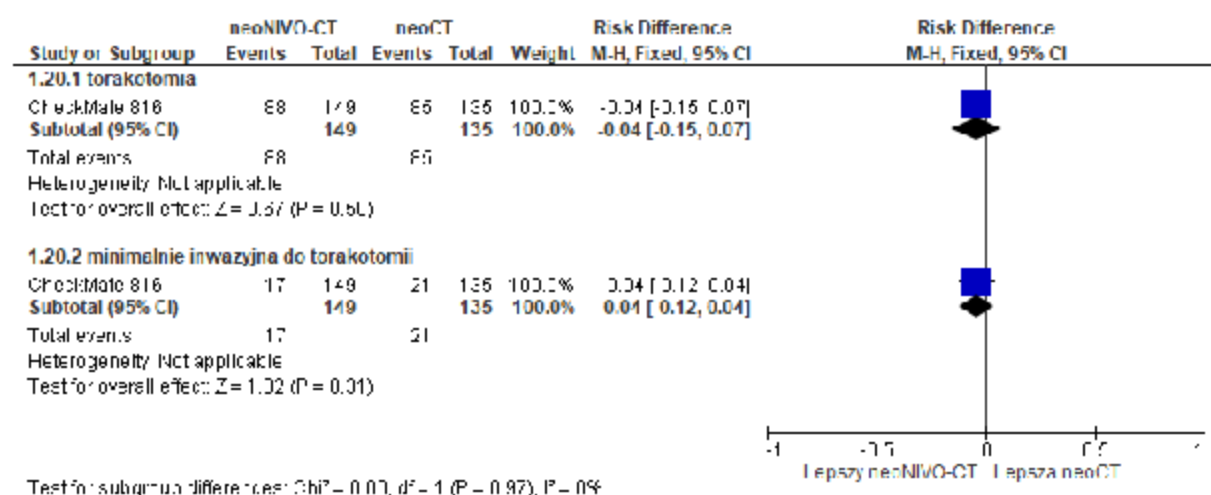
Rys. 98. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 1 (RD).



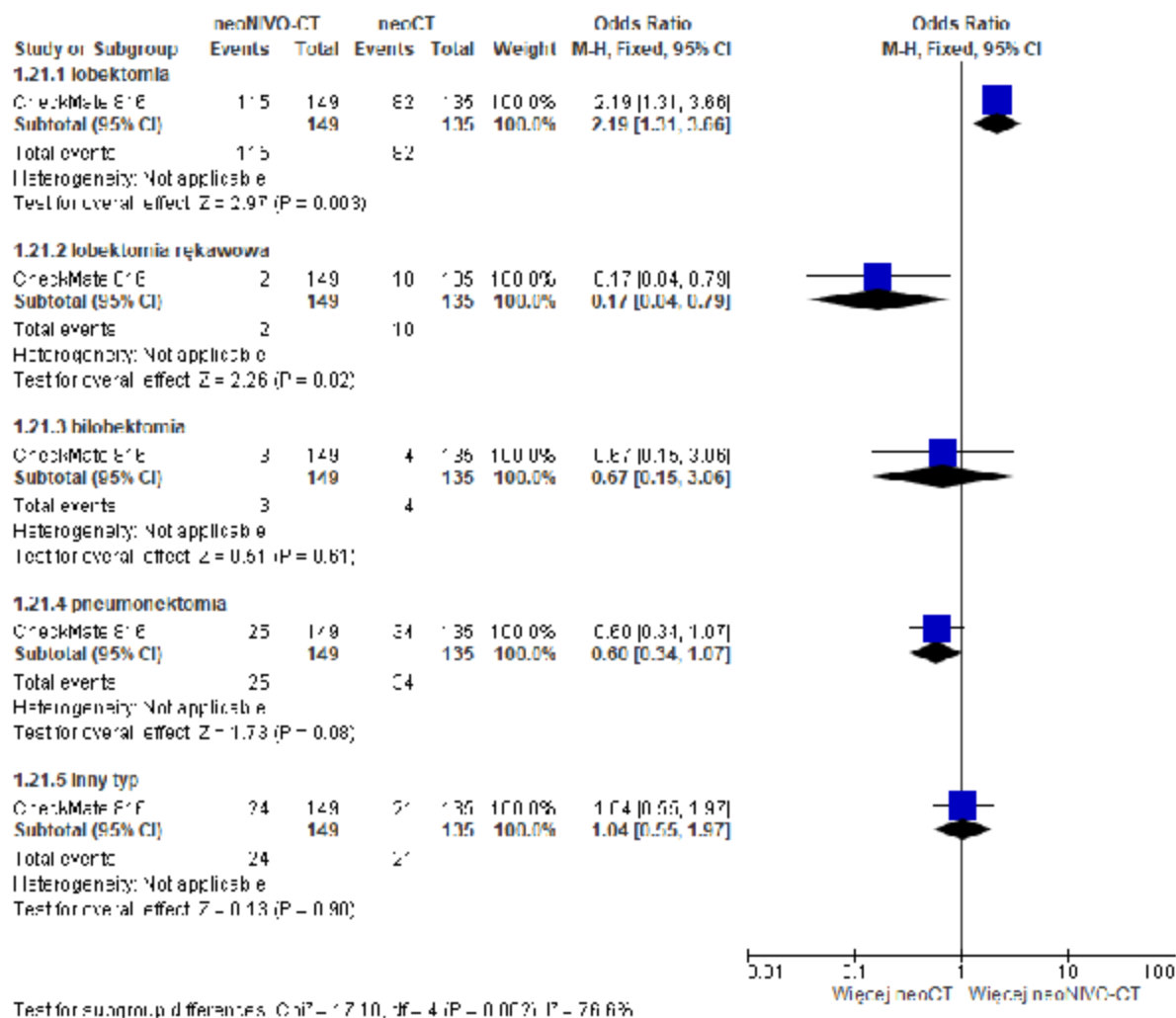
Rys. 99. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 2 (OR).



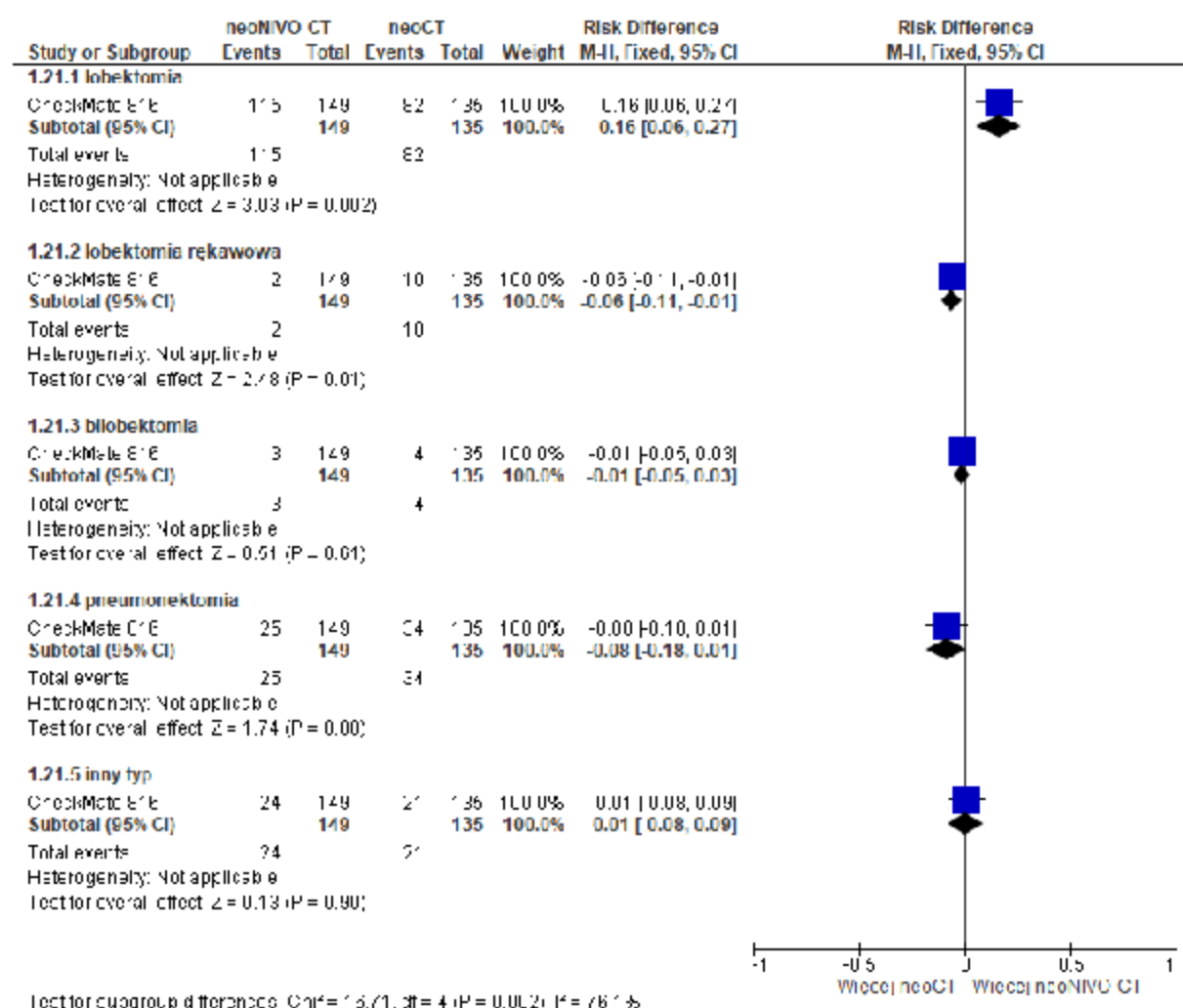
Rys. 100. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 2 (RD).



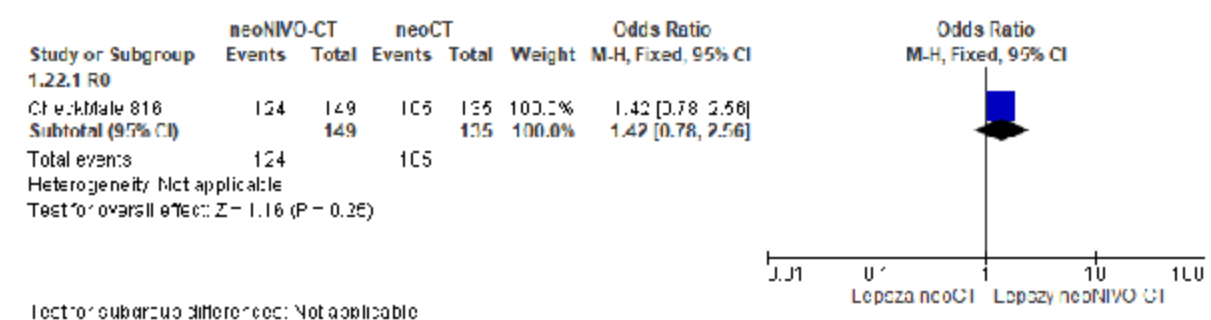
Rys. 101. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Typ operacji (OR).



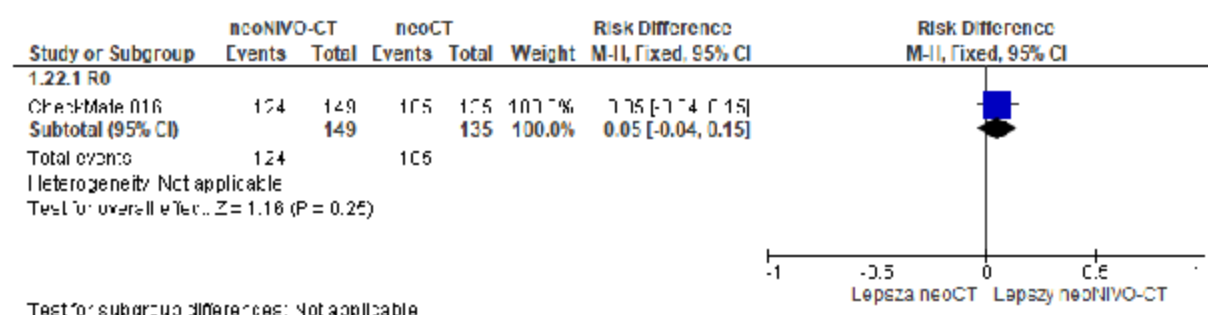
Rys. 102. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Typ operacji (RD).



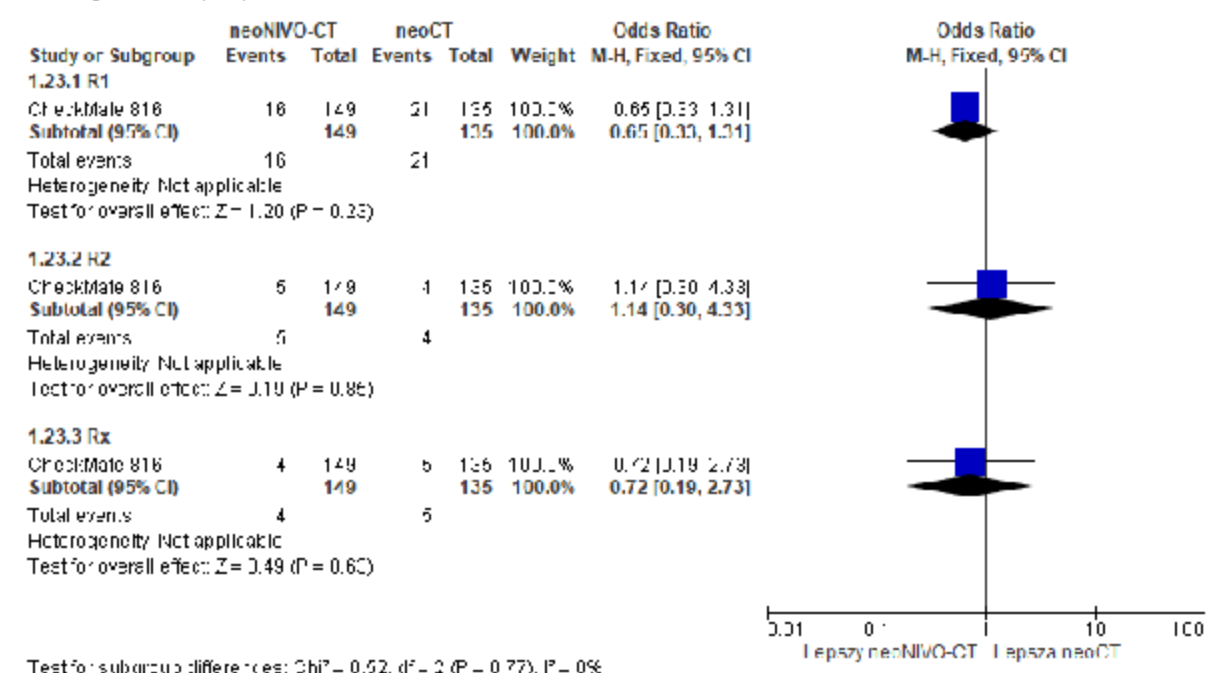
Rys. 103. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 1 (OR).



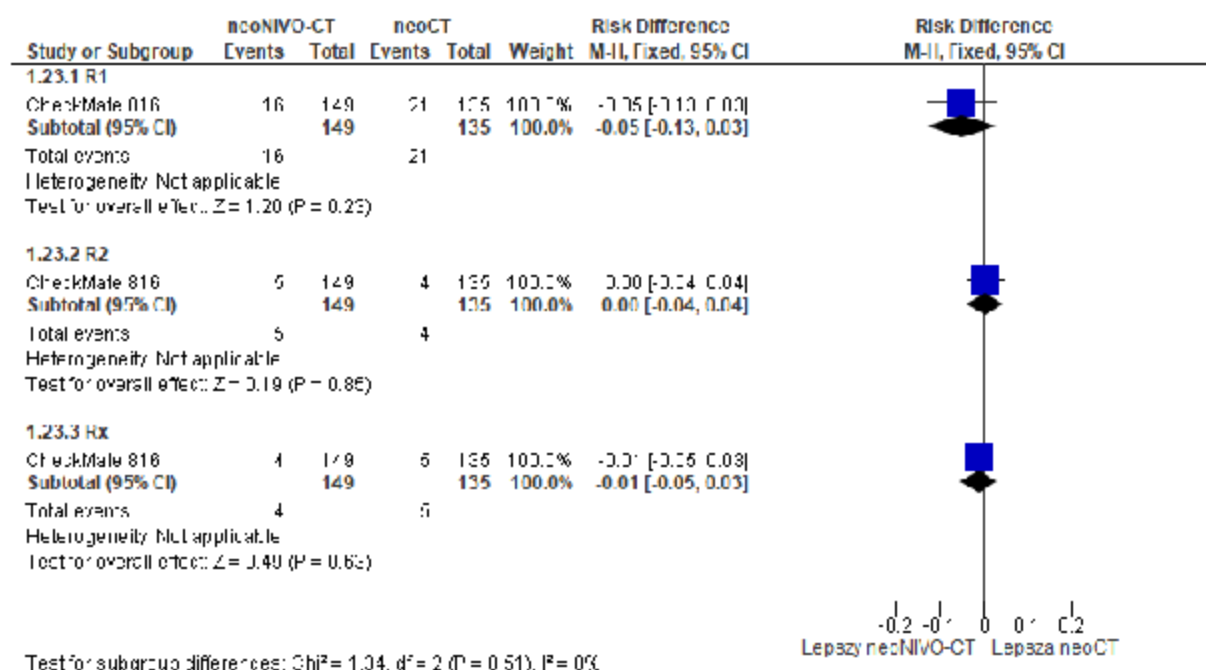
Rys. 104. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 1 (RD).



Rys. 105. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 2 (OR).



Rys. 106. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 2 (RD).



5.1.3.3 Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)

Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnie udokumentowanej progresji choroby według oceny badacza po zastosowaniu kolejnej linii terapii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze; u pacjentów bez udokumentowanej progresji w czasie kolejnej (pierwszej) linii terapii, którzy rozpoczęli kolejną (drugą) linię założono, że progresja wystąpiła w momencie rozpoczęcia drugiej linii terapii.

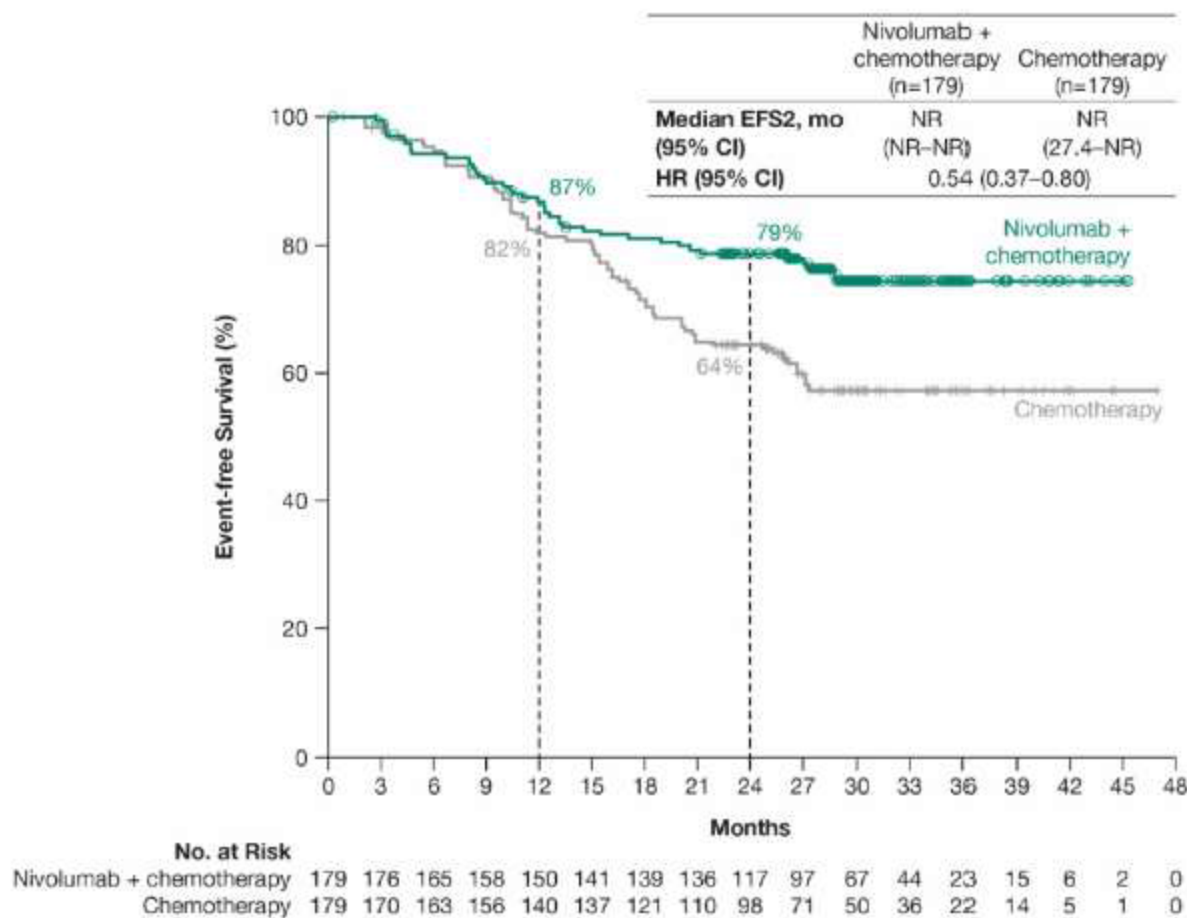
Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)

W grupach neoNIVO-CT i neoCT mediana przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) nie została osiągnięta. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji lub zgonu) po kolejnej linii leczenia (EFS2) było istotnie statystycznie niższe o 46% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,54 [95% CI: 0,37; 0,80], p<0,05).

Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2).

Punkt końcowy	N _e /N _k	neoNIVO-CT, mies., me diana [95% CI]	neoCT, mies., me diana [95% CI]	HR [95% CI]	p
EFS2	179/179	NR [NR; NR]	NR [27,4; NR]	0,54 [0,37; 0,80]	<0,05

Rys. 107. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2).

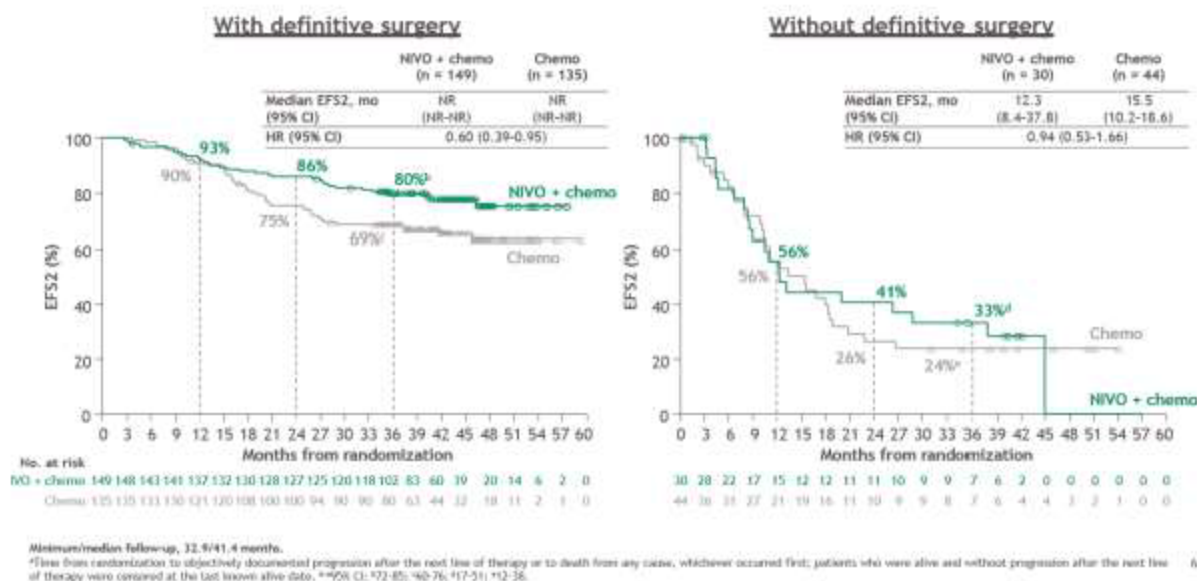


Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w zależności od przebiegu resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.

Populacja	N ₁ /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Resekcja radykalna*					
Tak	149/135	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,60 [0,39; 0,95]	<0,05
Nie	30/44	12,3 [8,4; 37,8]	15,5 [10,2; 18,6]	0,94 [0,53; 1,66]	<0,05

* Spicer 2023b.

Rys. 108. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w zależności od przebiegu resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies. (Spicer 2023b).



Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia - % chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót, zgon) po kolejnej linii leczenia w określonym czasie

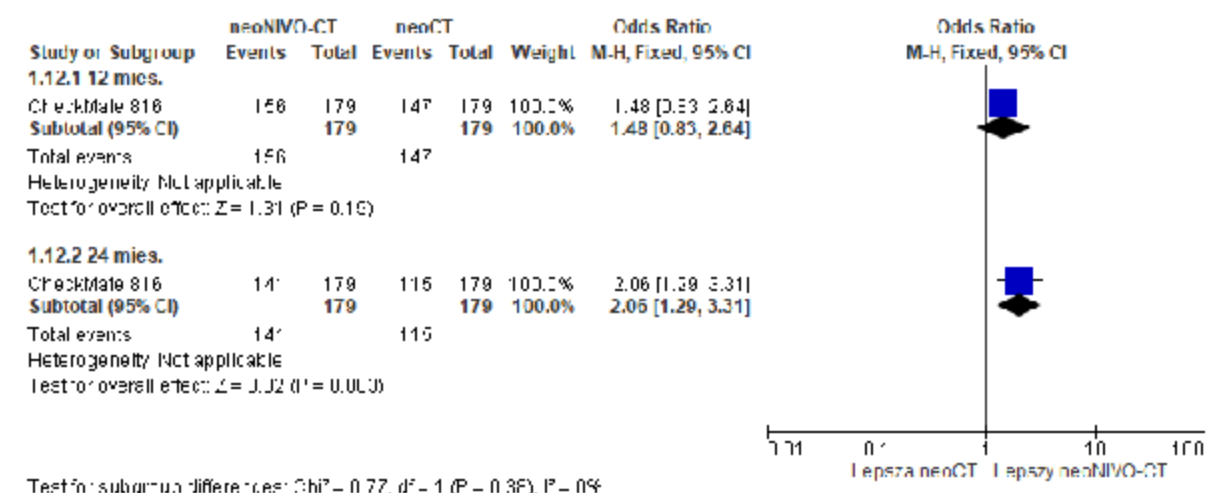
Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia 24 mies. (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], p=0,02, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{24mies.}=10 [95% CI: 6; 51]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT w odsetku chorych, którzy przeżyli bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia 12 mies.

Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2).

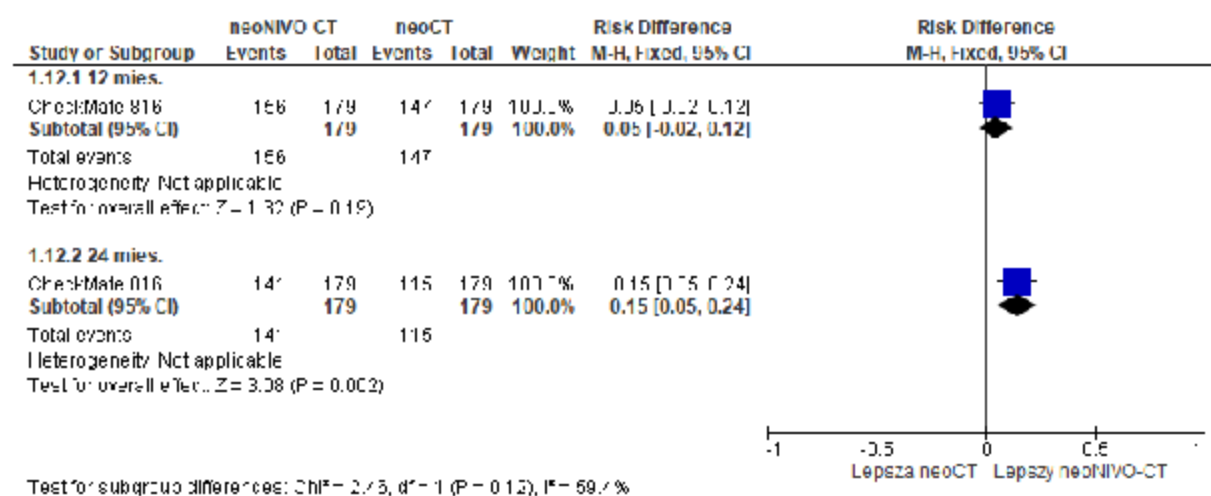
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Populacja całkowita							
EFS2 po 12 mies.	156* (87) / 147* (82)	179 / 179	1,48 [0,83; 2,64]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na
EFS2 po 24 mies.	141* (79) / 115* (64)	179 / 179	2,06 [1,29; 3,31]	0,003	0,15 [0,05; 0,24]	0,002	7 [5; 19]
Subpopulacja pacjentów po radykalnej resekcji							
EFS2 po 12 mies.	139* (93) / 122* (90)	149 / 135	1,48 [0,63; 3,50]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
EFS2 po 24 mies.	128* (86) / 101* (75)	149 / 135	2,05 [1,12; 3,75]	0,02	0,11 [0,02; 0,20]	0,02	10 [5; 54]
EFS2 po 36 mies.	119* (80) / 93* (69)	149 / 135	1,79 [1,04; 3,08]	0,03	0,11 [0,01; 0,21]	0,03	10 [5; 117]
Subpopulacja pacjentów, którzy nie przeszli radykalnej resekcji							
EFS2 po 12 mies.	17* (56) / 25* (56)	30 / 4	0,99 [0,39; 2,54]	ns	-0,00 [-0,23; 0,23]	ns	na

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EFS2 po 24 mies.	12* (41) / 11* (26)	30 / 4	2,00 [0,74; 5,43]	ns	0,15 [-0,07; 0,37]	ns	na
EFS2 po 36 mies.	10* (33) / 11* (24)	30 / 4	1,50 [0,54; 4,16]	ns	0,08 [-0,13; 0,30]	ns	na

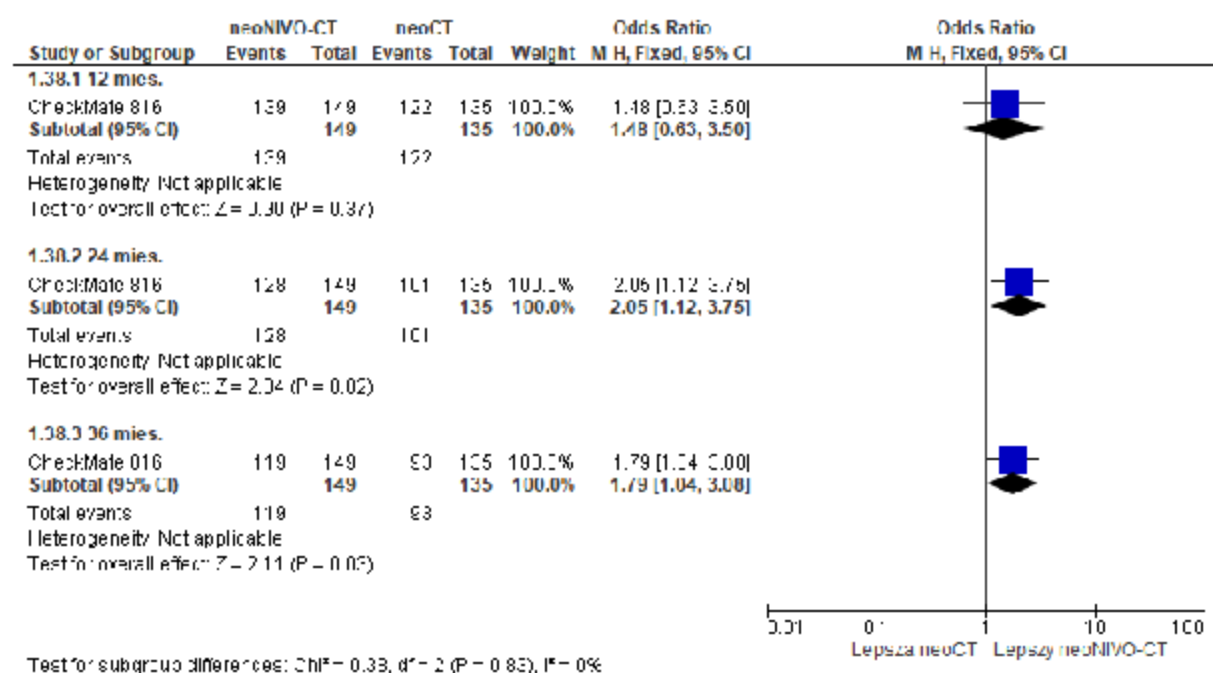
Rys. 109. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).



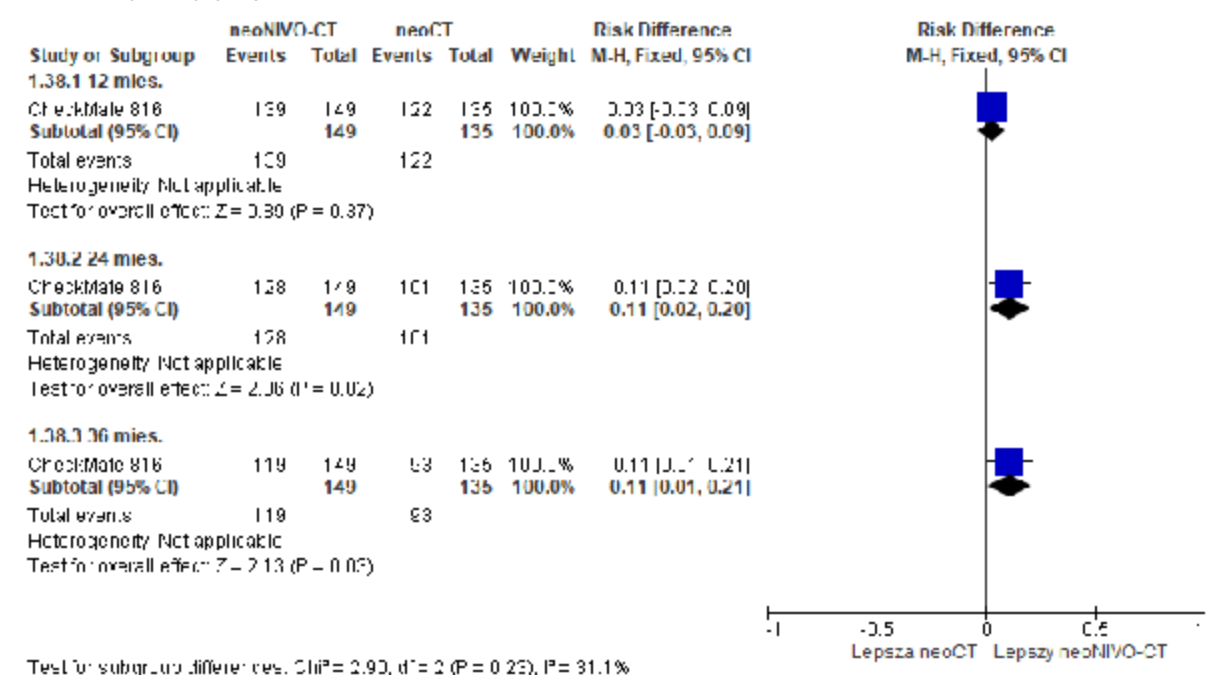
Rys. 110. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).



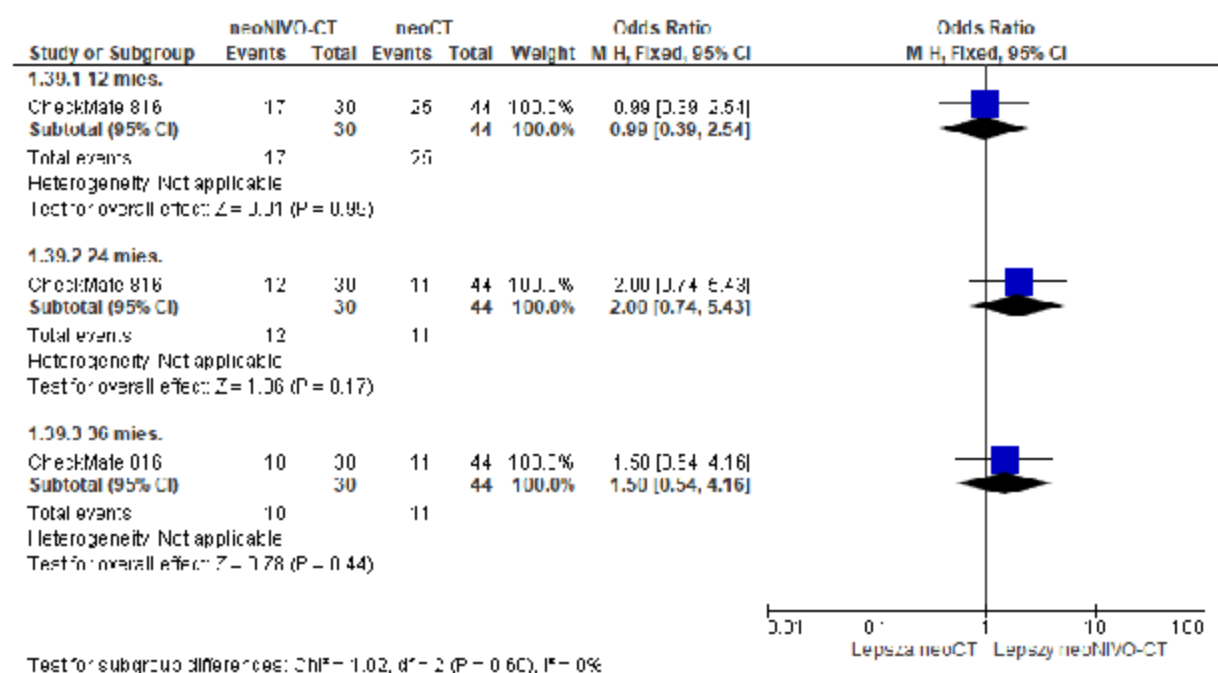
Rys. 111. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów po resekcji radykalnej, którzy przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).



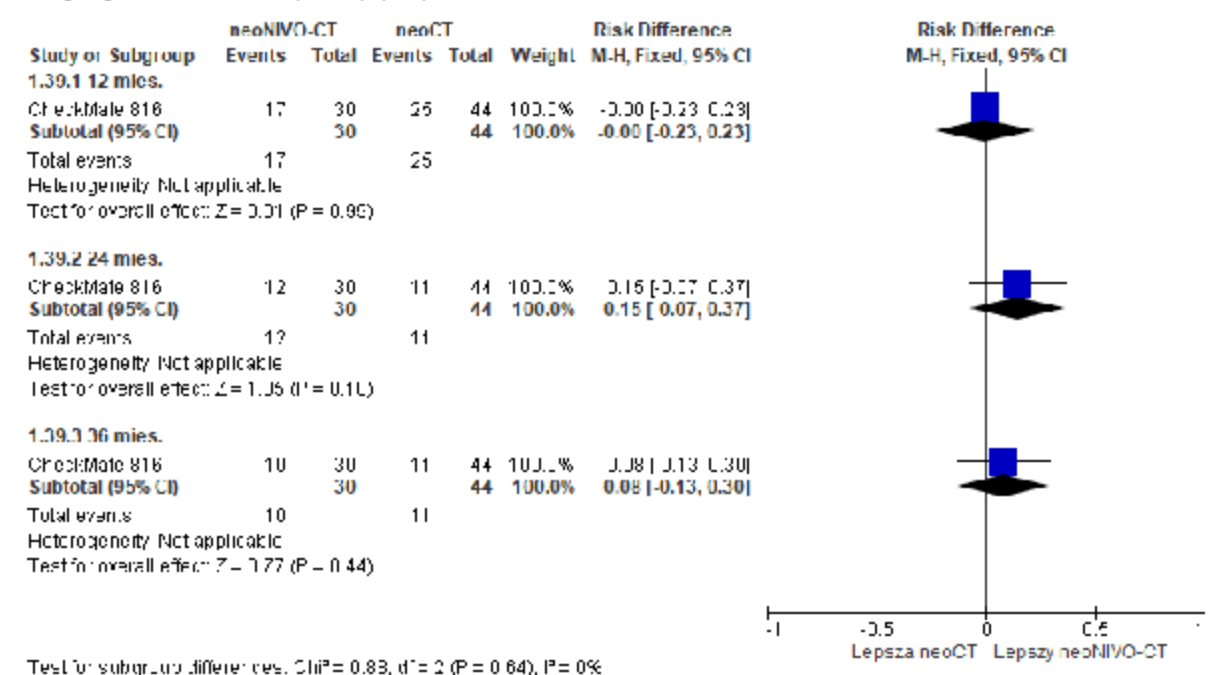
Rys. 112. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów po resekcji radykalnej, którzy przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).



Rys. 113. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli resekcji radykalnej i przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).



Rys. 114. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli resekcji radykalnej i przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).



5.1.3.4 Jakość życia

Jakość życia oceniono na podstawie skali EQ-5D-3L VAS oraz wskaźnika użyteczności (ang. *utility index*, UI). Wyniki opublikowano w abstrakcie konferencyjnym Felip 2022.

Kwestionariusz EQ-5D-3L wypełniło >80% pacjentów w obu grupach. Przed operacją otrzymane wyniki były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej Wielkiej

Brytanii. Większość pacjentów w obu grupach raportowała „brak problemów” w poszczególnych domenach kwestionariusza.

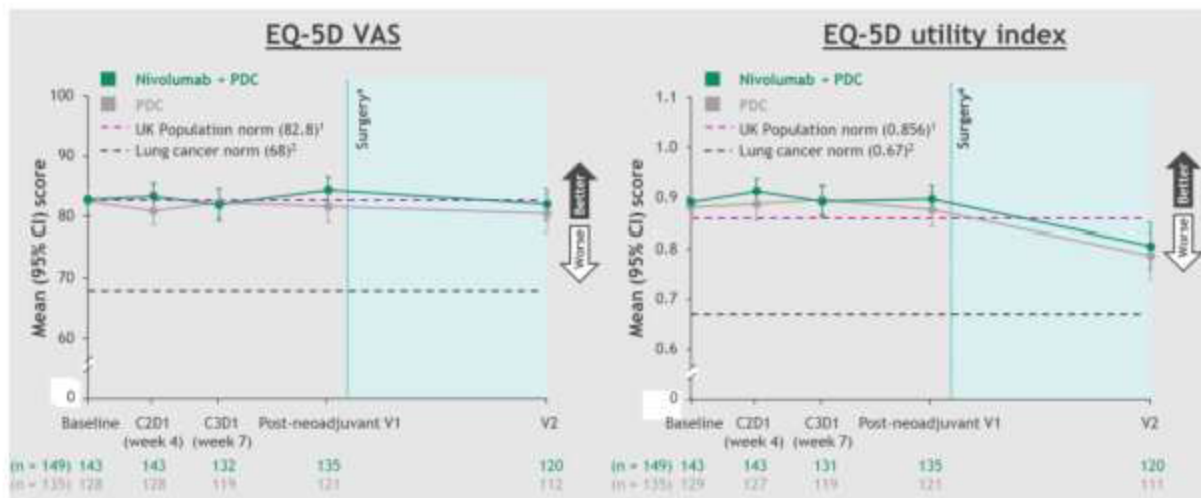
Nie obserwowano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem jakości życia pacjentów zgodnie ze skalą VAS oraz wskaźnikiem użyteczności (ang. *utility index*, UI). W żadnej grupie w żadnym analizowanym okresie nie obserwowano zmian istotnych klinicznie.

Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Jakość życia pacjentów w okresie leczenia neoadjuwantowego.

Punkt końcowy	Zmiana o d wartości początkowych LSM [95% CI]		Różnica, LSM [95% CI]
	neoNIVO-CT	neoCT	neoNIVO-CT vs neoCT
VAS, MID = 7			
Ogółem	-0,9 [-2,4; 0,7]	-1,5 [-3,1; 0,1]	0,6 [-1,5; 2,7]
4 tydzień	-0,4 [-2,1; 1,4]	-1,7 [-3,5; 0,1]	1,3 [-1,0; 3,7]
7 tydzień	-1,3 [-3,2; 0,6]	-0,8 [-2,7; 1,2]	-0,6 [-3,2; 2,0]
1. wizyta po zakończeniu terapii neoadjuwantowej (przed operacją)	-0,8 [-2,9; 1,2]	-2,0 [-4,1; 0,2]	1,1 [-1,7; 3,9]
UI, MID=0,08			
Ogółem	-0,003 [-0,024; 0,019]	-0,011 [-0,033; 0,011]	0,008 [-0,020; 0,036]
4 tydzień	0,012 [-0,011; 0,036]	0,001 [-0,023; 0,025]	0,011 [-0,021; 0,043]
7 tydzień	-0,006 [-0,033; 0,021]	-0,004 [-0,031; 0,023]	-0,002 [-0,038; 0,034]
1. wizyta po zakończeniu terapii neoadjuwantowej (przed operacją)	-0,014 [-0,043; 0,015]	-0,029 [-0,059; 0,001]	0,015 [-0,025; 0,056]

Na 2. wizycie po zakończeniu terapii neoadjuwantowej (po operacji) kwestionariusz EQ-5D-3L został wypełniony przez 84% pacjentów w obu grupach. Obserwowano obniżenie jakości życia zarówno wg skali VAS, jak i wskaźnika użyteczności w obu grupach, co jest zjawiskiem normalnym i spodziewanym, mając na uwadze przejście zabiegu operacyjnego. Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT w jakości życia pacjentów, którzy przeszli operację (NICE STA 2022).

Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Jakość życia w okresie leczenia neoadjuwantowego i po operacji u pacjentów, którzy przeszli operację (NICE STA 2022).



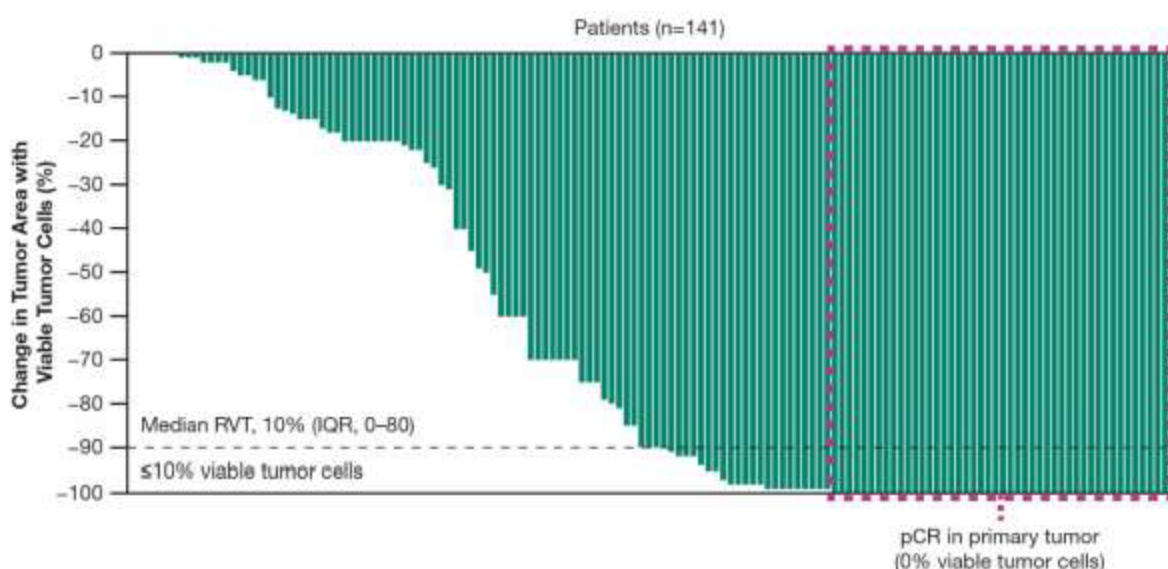
5.1.4 Dodatkowe punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, które nie były predefiniowane, a które opracowano po zakończeniu analiz (post hoc), m.in. ze względu na konieczność uzupełnienia danych do modelu ekonomicznego.

5.1.4.1 Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej

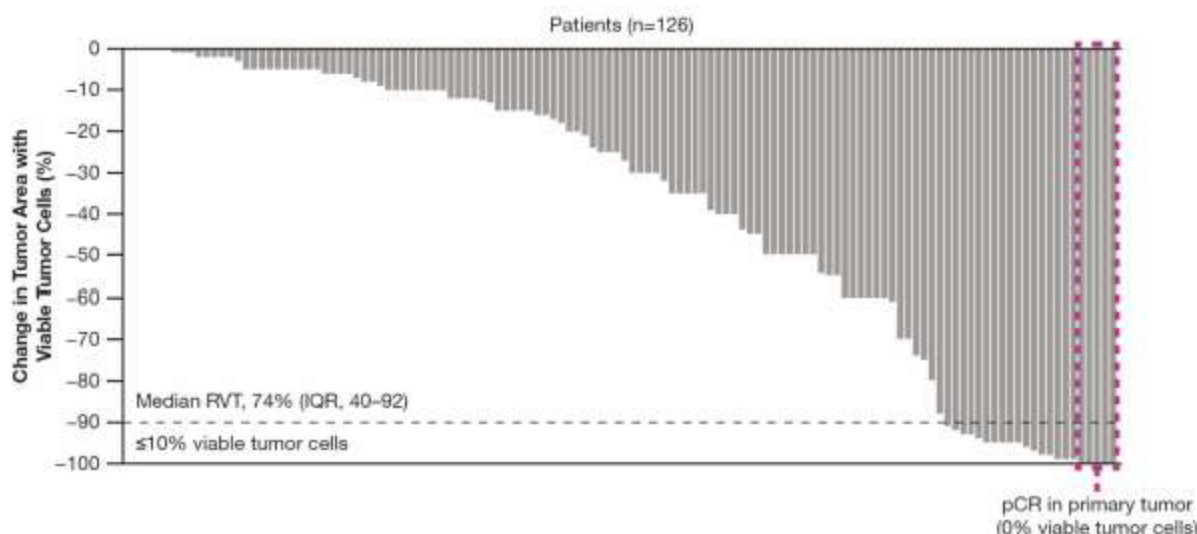
Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej w guzie pierwotnym była większa w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT - patrz rysunki poniżej.

Rys. 115. Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej w guzie pierwotnym w grupie neoNIVO-CT.



pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; RVT - pozostałe żywe komórki nowotworowe (ang. *residual viable tumor*).

Rys. 116. Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej w guzie pierwotnym w grupie neoCT.



5.1.4.2 Nawrót po operacji

Nawrót po operacji łącznie oraz przerzuty odległe po operacji występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (odpowiednio: OR=0,55 [95% CI: 0,34; 0,91], $p=0,02$, RD=-0,13 [95% CI: -0,24; -0,02], $p=0,02$, NNT_{41,4mies.}=8 [95% CI: 5; 44] oraz OR=0,39 [95% CI: 0,20; 0,77], $p=0,006$, RD=-0,12 [95% CI: -0,21; -0,04], $p=0,006$, NNT_{41,4mies.}=9 [95% CI: 5; 28]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nawrotu lokoregionalnego po operacji.

Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Nawrót po operacji (RD).

Punkt końcowy	ni nk (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
łącznie*	42 (28) / 56 (42)	149/135	0,55 [0,34; 0,91]	0,02	-0,13 [-0,24; -0,02]	0,02	8 [5; 44]
LR	28 (19) / 29 (22)	149/135	0,85 [0,47; 1,51]	ns	-0,03 [-0,12; 0,07]	ns	na
DM	15 (10) / 30 (22)	149/135	0,39 [0,20; 0,77]	0,006	-0,12 [-0,21; -0,04]	0,006	9 [5; 28]

* niektórzy pacjenci z nawrotem lokoregionalnym mieli też przerzuty odległe.

TTLR nie był predefiniowanym punktem końcowym - dane dla TTLR analizowano *post hoc* na potrzeby modelu ekonomicznego (NICE STA 2022).

5.1.4.3.1 Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

Mediana czasu do nawrotu lokoregionalnego (TTLR)

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (minimalny okres obserwacji 32,9 mies.) ryzyko wystąpienia nawrotu lokoregionalnego było



Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).

Punkt końcowy	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	81/86	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

% chorych, u których wystąpił nawrót lokoregionalny

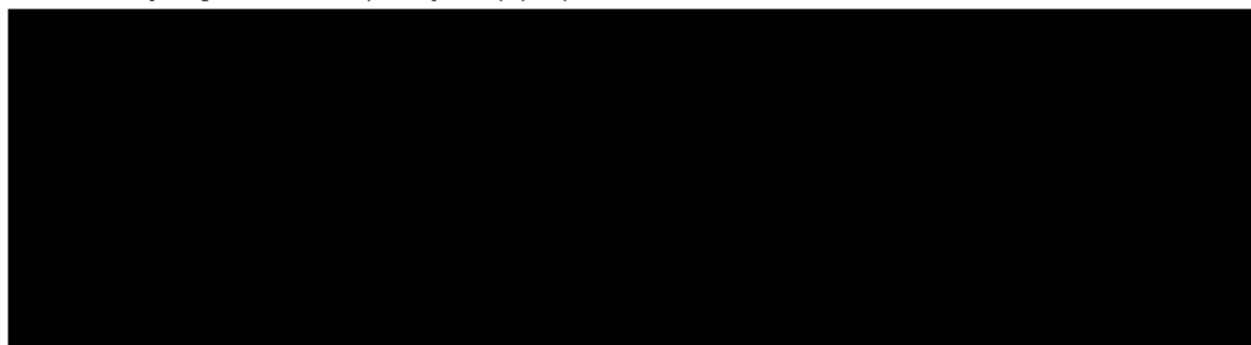


Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).

Mediana czasu obserw.	neoNIVO-CT, N=81	neoCT, N=86	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
41,4 mies.	■	■	■	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Rys. 119. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).



Rys. 120. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót loke regionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).

5.1.4.3.2 Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (minimalny okres obserwacji 32,9 mies.) ryzyko wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu było

Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu loke regionalnego (), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).

Punkt końcowy	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., me diana [95% CI]	neoCT, mies., me diana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	89/89	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

5.1.4.3.3 Populacja całkowita (stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1)

Mediana czasu do nawrotu loke regionalnego (TTLR)

Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu loke regionalnego (TTLR) (BMS NMA).

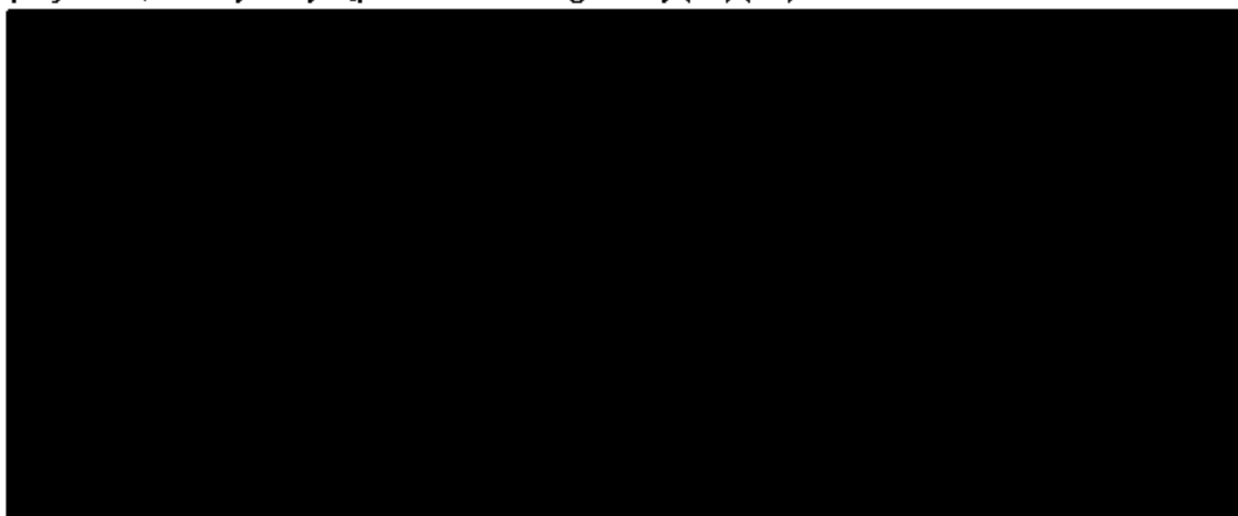
Okres obserwacji	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., me diana [95% CI]	neoCT, mies., me diana [95% CI]	HR [95% CI]	p
29,5 mies.	179/179	■	■	■	■
41,4 mies.	179/179	■	■	■	■

% chorych, u których wystąpił nawrót loke regionalny

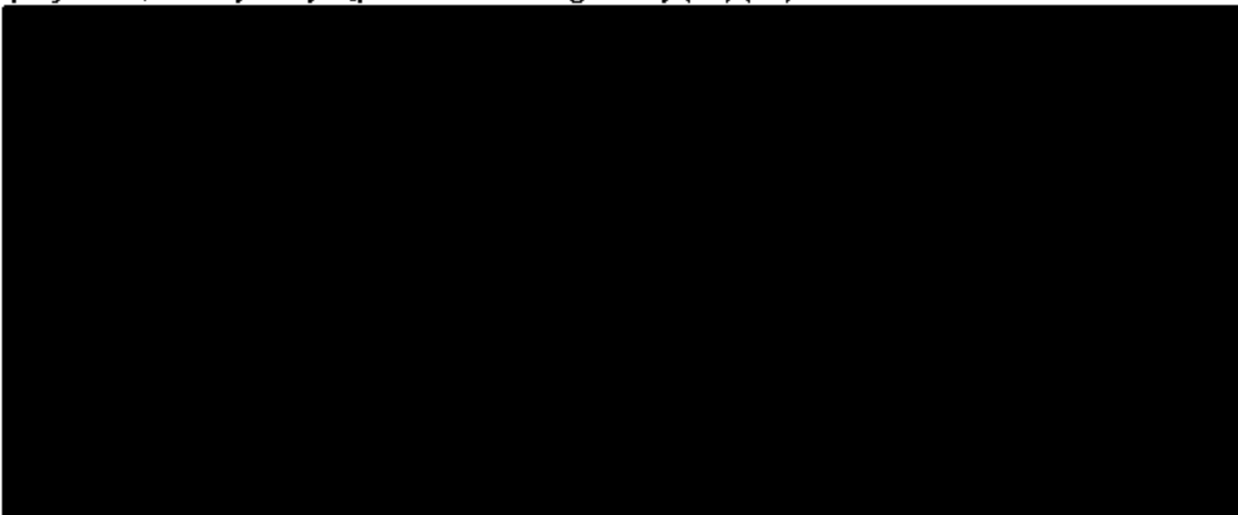
Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR).

Mediana czasu obserw.	neoNIVO-CT, N=179	neoCT, N=179	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
29,5 mies.	██████	██████	██████	█	██████	█	█
41,4 mies.	██████	██████	██████	█	██████	█	█

Rys. 121. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR) (OR).



Rys. 122. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR) (RD).



5.1.4.4 Czas do jakiegokolwiek progresji

Mediana czasu do jakiegokolwiek progresji

W badaniu CheckMate 816 w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (minimalny okres obserwacji 32,9 mies.) ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek progresji było

Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do jakiegokolwiek progresji, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).

Punkt końcowy	N _t /N _k	neoNIVO-CT, mies., mediana [95% CI]	neoCT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
TTDM	81/86	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

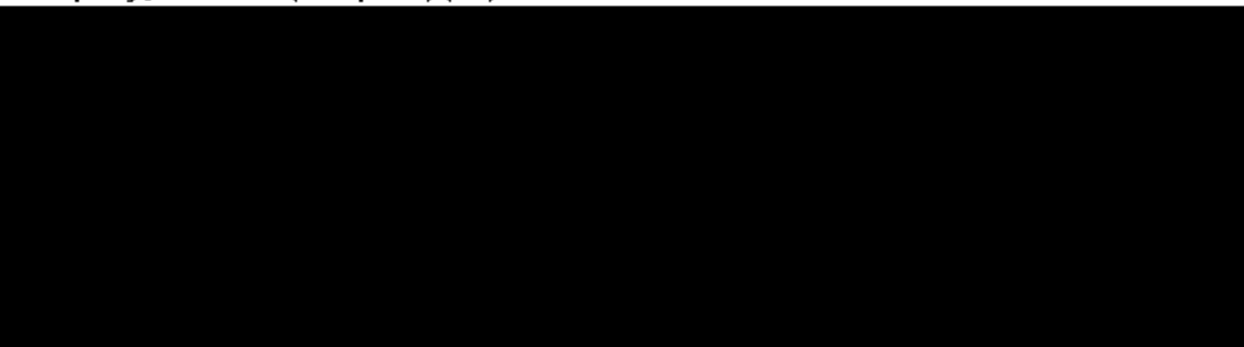
% chorych, u których wystąpiła jakakolwiek progresja

Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).

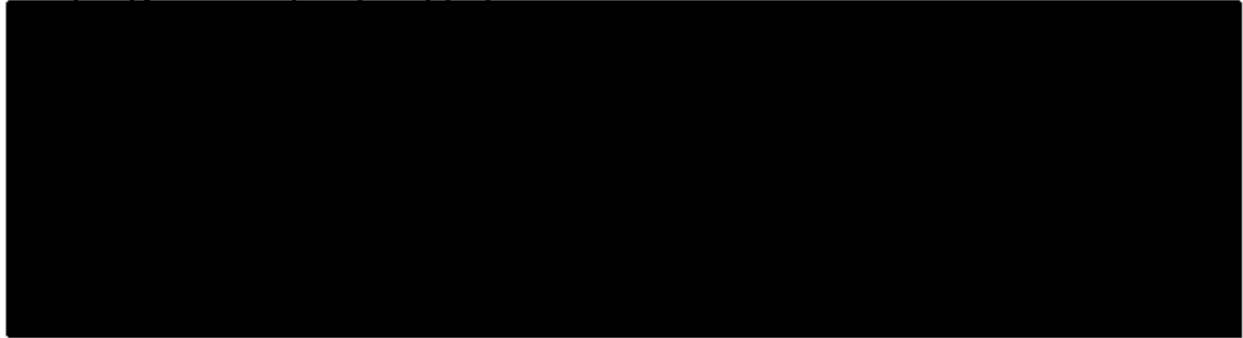
Mediana czasu obserw.	neoNIVO-CT, N=81	neoCT, N=86	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
41,4 mies.	■	■	■	■	■	■	■

* zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM.

Rys. 123. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).



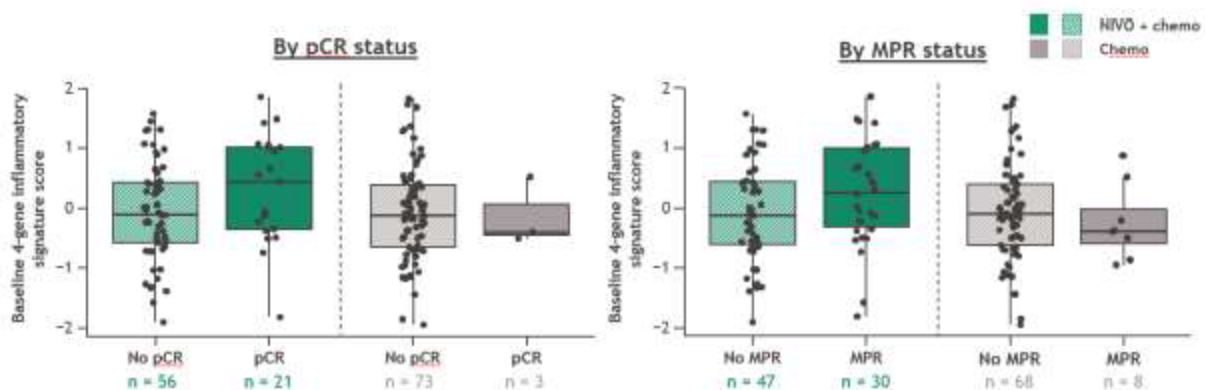
Rys. 124. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).



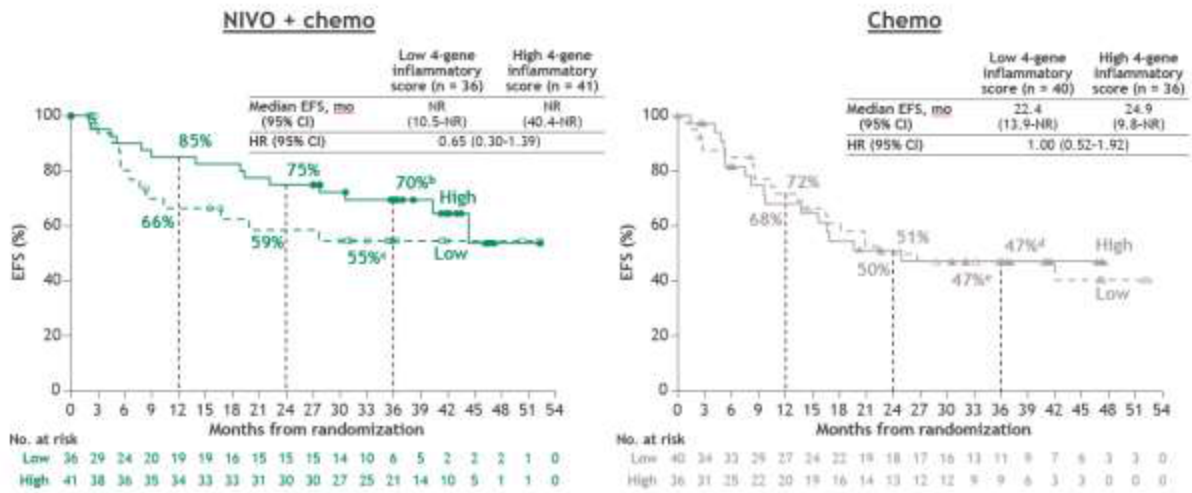
5.1.4.5 Wskaźniki stanu zapalnego

W grupie neoNIVO-CT wskaźnik stanu zapalnego otrzymany na podstawie sekwencjonowania RNA 4 genów (CD8A, CD274, STAT-1, LAG-3) pochodzących z wyjściowych próbek guza był numerycznie wyższy u pacjentów z pCR w porównaniu do pacjentów bez pCR, a EFS uległo poprawie u pacjentów z wysokim vs niskim wskaźnikiem - patrz rysunki poniżej (Forde 2023, Girard 2023).

Rys. 125. Wyjściowy wskaźnik stanu zapalnego w zależności od uzyskanej odpowiedzi patomorfologicznej.



Rys. 126. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) u pacjentów z wyjściowym wysokim i niskim wskaźnikiem stanu zapalnego.



[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III CheckMate 816 bezpośrednio porównujące stosowanie neoNIVO-CT i neoCT w leczeniu operacyjnego NDRP. Nie przeprowadzono metaanaliz sieciowych w celu porównania bezpieczeństwa z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT.

W badaniu CheckMate 816 raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie od randomizacji do 100 dni po podaniu ostatniej dawki terapii neoadjuwantowej, 90 dni po operacji lub 30 dni po podaniu ostatniej dawki terapii adjuwantowej, w zależności od tego, który okres był najdłuższy.

Poniżej zaprezentowano:

- zdarzenia niepożądane łącznie, które wystąpiły w czasie od podania pierwszej dawki leku do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ($\geq 15\%$ w którejkolwiek z grup), które wystąpiły w czasie od podania pierwszej dawki leku do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku;
- zdarzenia niepożądane związane z operacją ($\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup), które wystąpiły w czasie od rozpoczęcia operacji do 90 dni po operacji (wyłącznie w grupie pacjentów, którzy przeszli operację, tj. 149 pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 135 pacjentów w grupie neoCT);

W badaniu CheckMate 816 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dotyczące populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej terapii, tj. 176 pacjentów w grupie neoNIVO-CT i 176 pacjentów w grupie neoCT.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z operacją (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (dowolnego stopnia i stopnia 3-4);
- zgony związane z leczeniem;

- zgony związane z operacją.

6.1 Porównanie bezpośrednie

Wyniki przedstawiono dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies. oraz 41,4 mies.

Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816 dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.

Zdarzenia niepożądane	neoNIVO-CT (N=176)		neoCT (N=176)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia 3-4	Dowolnego stopnia	Stopnia 3-4
ZN łącznie	163 (92,6)	72 (40,9)	171 (97,2)	77 (43,8)
ZN prow. do przerw. leczenia	18 (10,2)	10 (5,7)	20 (11,4)	7 (4,0)
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	18 (10,2)	10 (5,7)	17 (9,7)	6 (3,4)
Ciężkie ZN	30 (17,0)	19 (10,8)	24 (13,6)	17 (9,7)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	21 (11,9)	15 (8,5)	18 (10,2)	14 (8,0)
ZN prow. do opóźnienia operacji	6 (3,4)	2 (1,1)	9 (5,1)	4 (2,3)
Zgony związane z leczeniem*	0	-	3 (1,7)	-
ZN związane z leczeniem	145 (82,4)	59 (33,5)	156 (88,6)	65 (36,9)
Nudności	58 (33,0)	1 (0,6)	73 (41,5)	1 (0,6)
Anemia	42 (23,9)	5 (2,8)	40 (22,7)	6 (3,4)
Zaparcia	37 (21,0)	0 (0,0)	36 (20,5)	2 (1,1)
Zmniejszony apetyt	29 (16,5)	2 (1,1)	38 (21,6)	4 (2,3)
Neutropenia	28 (15,9)	15 (8,5)	29 (16,5)	21 (11,9)
Obniżona liczba neutrofilii	26 (14,8)	13 (7,4)	37 (21,0)	19 (10,8)
ZN związane z operacją**	62 (41,6)	17 (11,4)	63 (46,7)	20 (14,8)
Anemia	18 (12,1)	3 (2,0)	17 (12,6)	3 (2,2)
Ból	11 (7,4)	1 (0,7)	21 (15,6)	0 (0,0)
Powiktania rany	11 (7,4)	1 (0,7)	8 (5,9)	0 (0,0)
Ból proceduralny	9 (6,0)	0 (0,0)	6 (4,4)	0 (0,0)
Zapalenie płuc	8 (5,4)	3 (2,0)	8 (5,9)	4 (3,0)
Zgony	2 (1,3)***	-	0 (0,0)	-
ZN o podłożu immunologicznym				
Wysypka	15 (8,5)	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)
Nadwrażliwość	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie płuc	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,6)
Układ dokrewny				
Nieodczynność nadnerczy	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nieodczynność/zapalenie tarczycy	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nadczynność tarczycy	7 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cukrzyca	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

* pancytopenia, biegunka, ostra niewydolność nerek (1 pacjent), zapalenie jelit (1 pacjent), zapalenie płuc (1 pacjent); ** u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. $N_i=149$, $N_k=135$; *** zgony niezwiązane z leczeniem, przyczyną była zatorowość płucna u 1 pacjenta i pęknięcie aorty u drugiego pacjenta.

Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816 dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies. (Forde 2023, Girard 2023).

Zdarzenia niepożądane	neoNIVO-CT (N=176)		neoCT (N=176)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia 3-4	Dowolnego stopnia*	Stopnia 3-4*
ZN łącznie	165 (94)	76 (43)	173 (98)	79 (45)
ZN związane z leczeniem	147 (84)	63 (36)	159 (90)	67 (38)
ZN prowadzące do przerwy leczenia	18 (10)	10 (6)	20 (11)	7 (4)
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	18 (10)	10 (6)	17 (10)	6 (3)
Ciężkie ZN	30 (17)	19 (11)	24 (14)	17 (10)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	21 (12)	15 (8)	18 (10)	14 (8)
ZN związane z operacją*	67 (45)	17 (11)	66 (49)	20 (15)
Zgony związane z leczeniem	0 (0)	-	3 (2)	-

* obejmuje zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 90 dni od operacji; u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. $N_i=149$, $N_k=135$;

6.1.1 Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Po 29,5 mies. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT oraz neoCT w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z operacją oraz zgonów związanych z operacją dowolnego stopnia.

Po 41,4 mies. obserwacji w grupie neoNIVO-CT raportowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych łącznie dowolnego stopnia w porównaniu do grupy neoCT (OR=0,26 [95% CI: 0,07; 0,95], $p=0,04$, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,005], $p=0,03$, $NNH_{41,4\text{mies.}}=na$).

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	163 (92,6)	171 (97,2)	0,37 [0,13; 1,05]	ns	-0,05 [-0,09; 0,0003]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia	18 (10,2)	20 (11,4)	0,89 [0,45; 1,74]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	18 (10,2)	17 (9,7)	1,07 [0,53; 2,14]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN	30 (17,0)	24 (13,6)	1,30 [0,73; 2,33]	ns	0,03 [-0,04; 0,11]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	21 (11,9)	18 (10,2)	1,19 [0,61; 2,32]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na
ZN prow. do opóźnienia operacji	6 (3,4)	9 (5,1)	0,65 [0,23; 1,88]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na
ZN związane z leczeniem	145 (82,4)	156 (88,6)	0,60 [0,33; 1,10]	ns	-0,06 [-0,14; 0,01]	ns	na
Zgony związane z leczeniem*	0	3 (1,7)	0,14 [0,01; 2,74]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na
ZN związane z operacją**	62 (41,6)	63 (46,7)	0,98 [0,63; 1,51]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na
Zgony związane z operacją***	2 (1,3)	0 (0,0)	5,06 [0,24; 106,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

* pancytopenia, biegunka, ostra niewydolność nerek (1 pacjent), zapalenie jelit (1 pacjent), zapalenie płuc (1 pacjent); ** u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. N_i=149, N_k=135; *** zgony niezwiązane z leczeniem, przyczyną była zatorowość płucna u 1 pacjenta i pęknięcie aorty u drugiego pacjenta.

Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.

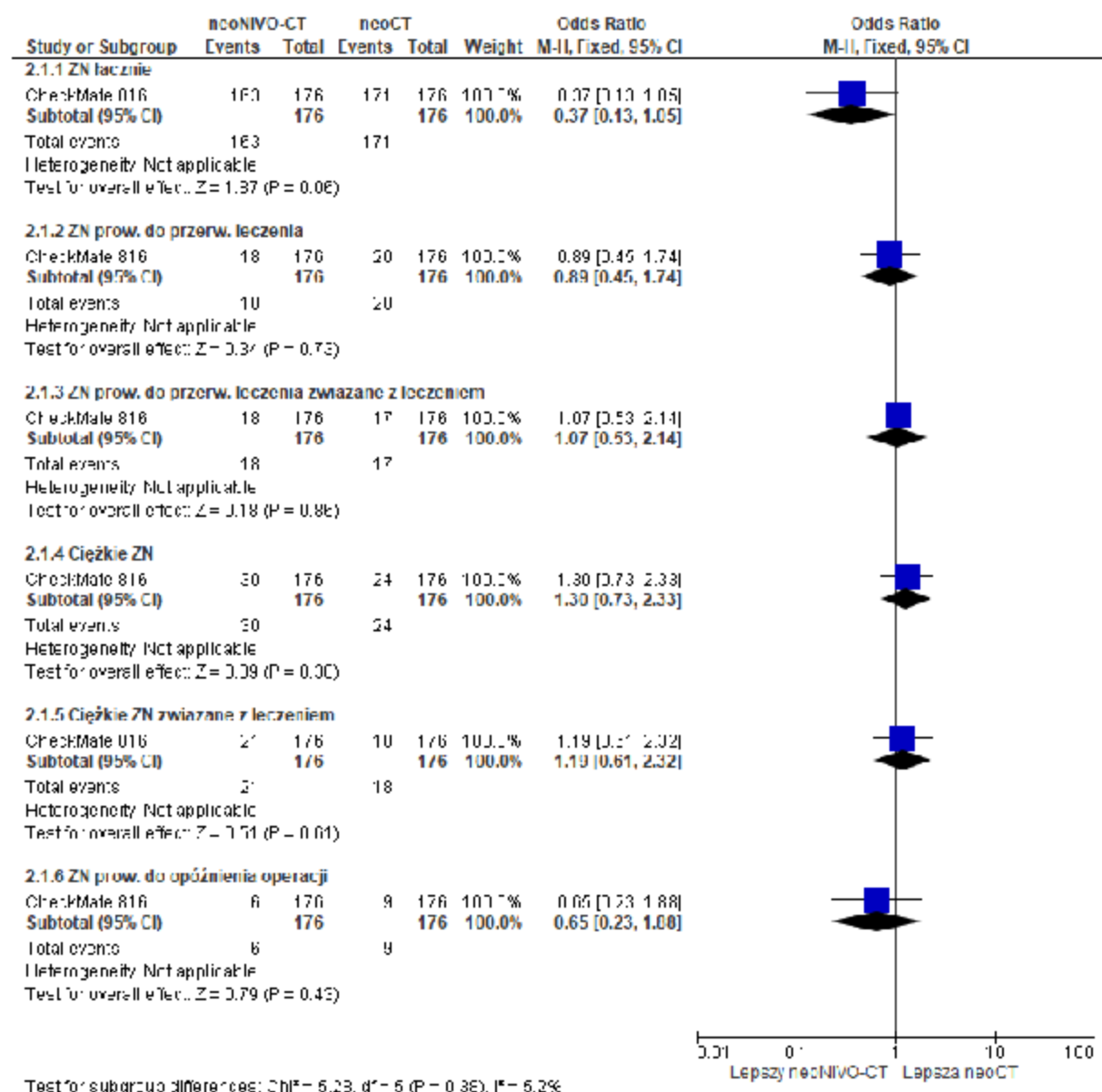
Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	165 (94)	173 (98)	0,26 [0,07; 0,95]	0,04	-0,05 [-0,09; -0,005]	0,03	na
ZN związane z leczeniem	147 (84)	159 (90)	0,54 [0,29; 1,03]	ns	-0,07 [-0,14; 0,00]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia	18 (10)	20 (11)	0,89 [0,45; 1,74]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	18 (10)	17 (10)	1,07 [0,53; 2,14]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN	30 (17)	24 (14)	1,30 [0,73; 2,33]	ns	0,03 [-0,04; 0,11]	ns	na

Nivolumab (Opdivo^{*}) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

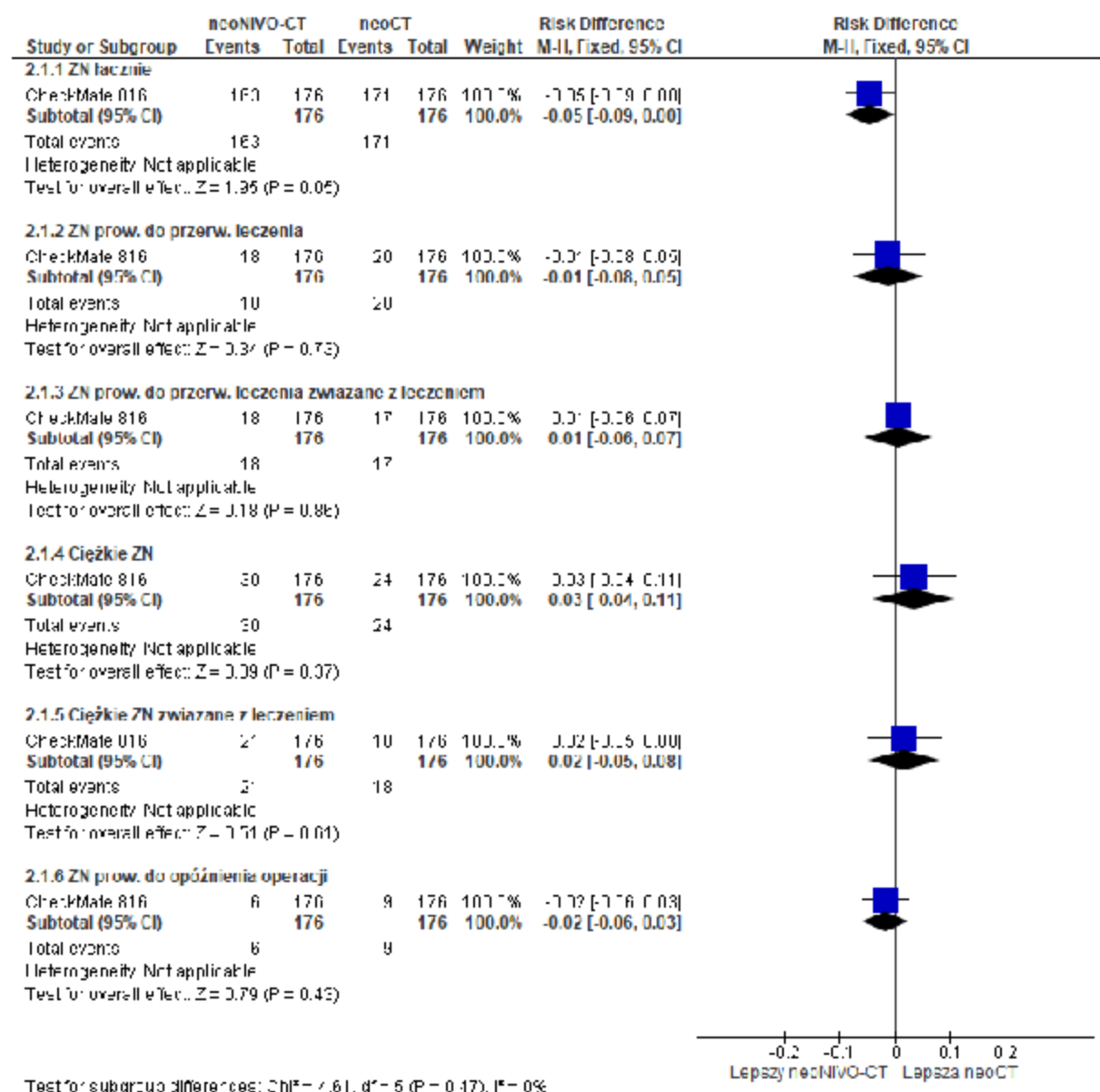
Ciężkie ZN związane z leczeniem	21 (12)	18 (10)	1,19 [0,61; 2,32]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na
ZN związane z operacją*	67 (45)	66 (49)	0,85 [0,54; 1,36]	ns	-0,04 [-0,16; 0,08]	ns	na
Zgony związane z leczeniem	0 (0)	3 (2)	0,14 [0,01; 2,74]	ns	-0,02 [-0,04; 0,00]	ns	na

* obejmuje zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 90 dni od operacji; u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. N_i=149, N_k=135.

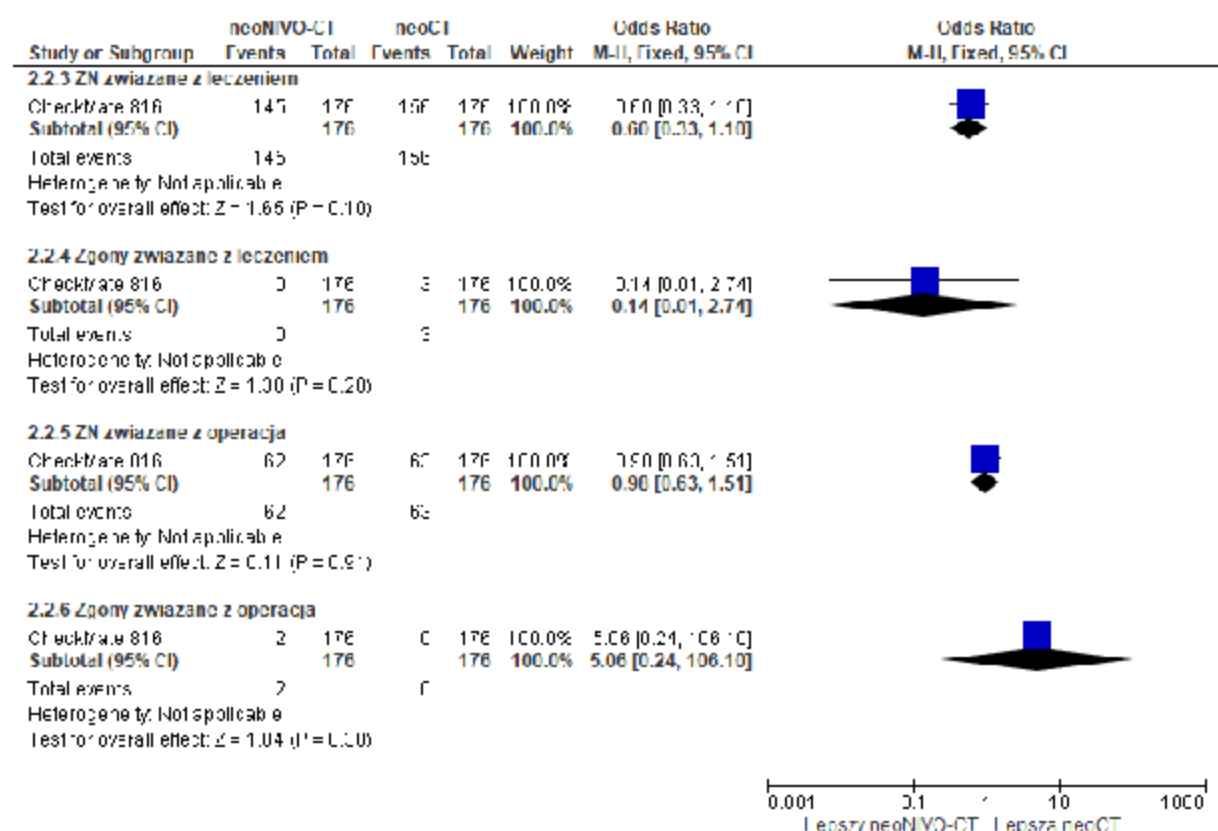
Rys. 143. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 1 (OR).



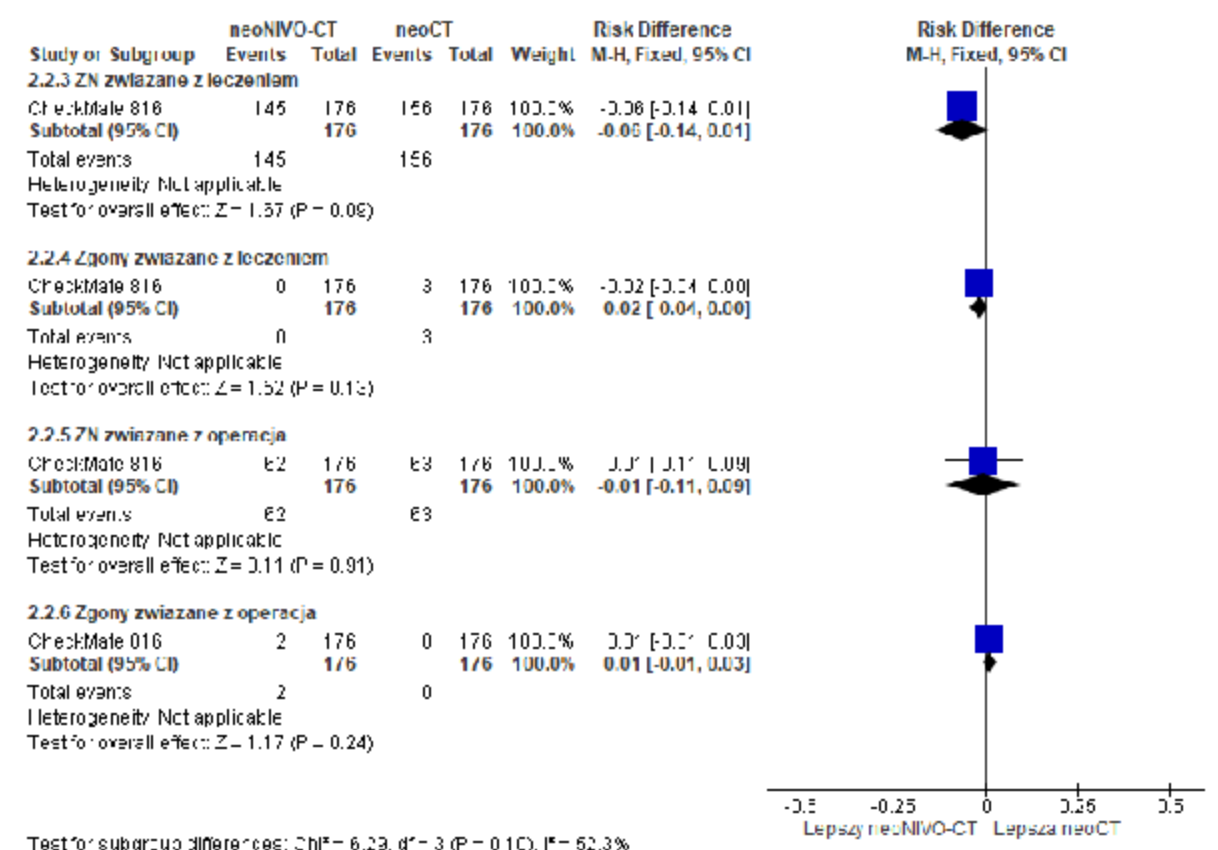
Rys. 144. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 1 (RD).



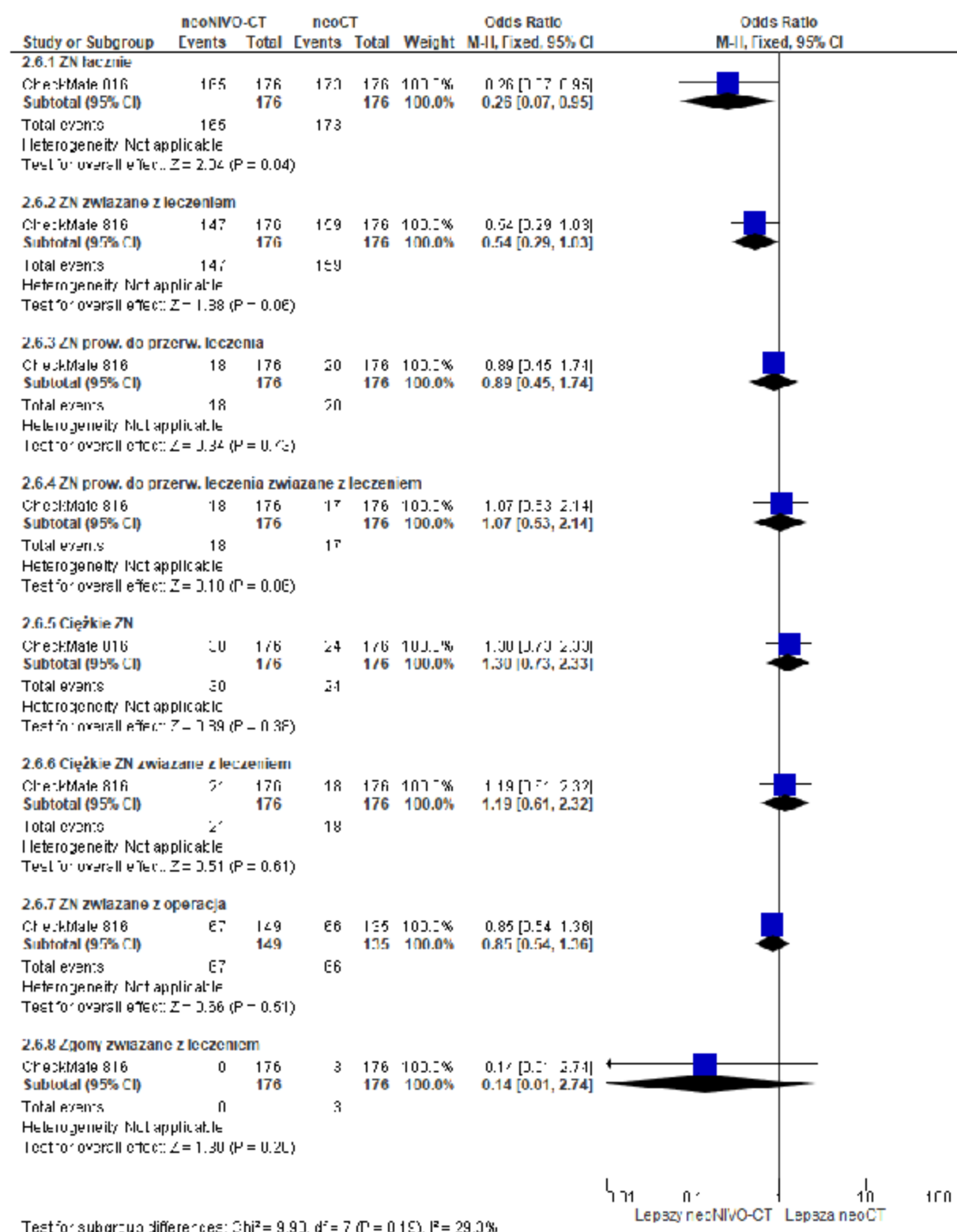
Rys. 145. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 2 (OR).



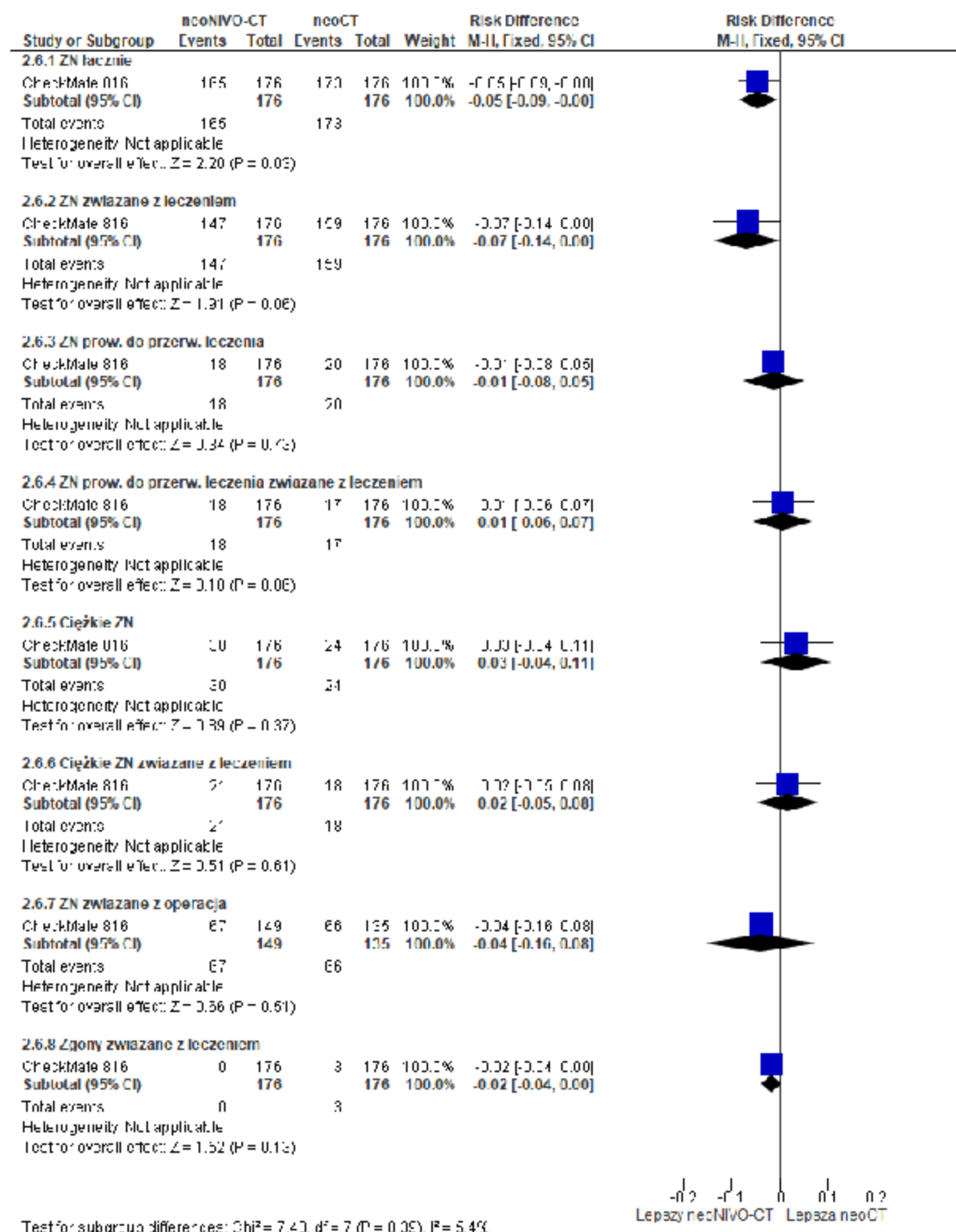
Rys. 146. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 2 (RD).



Rys. 147. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 41,4 mies. obserwacji (OR).



Rys. 148. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD).



6.1.1.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

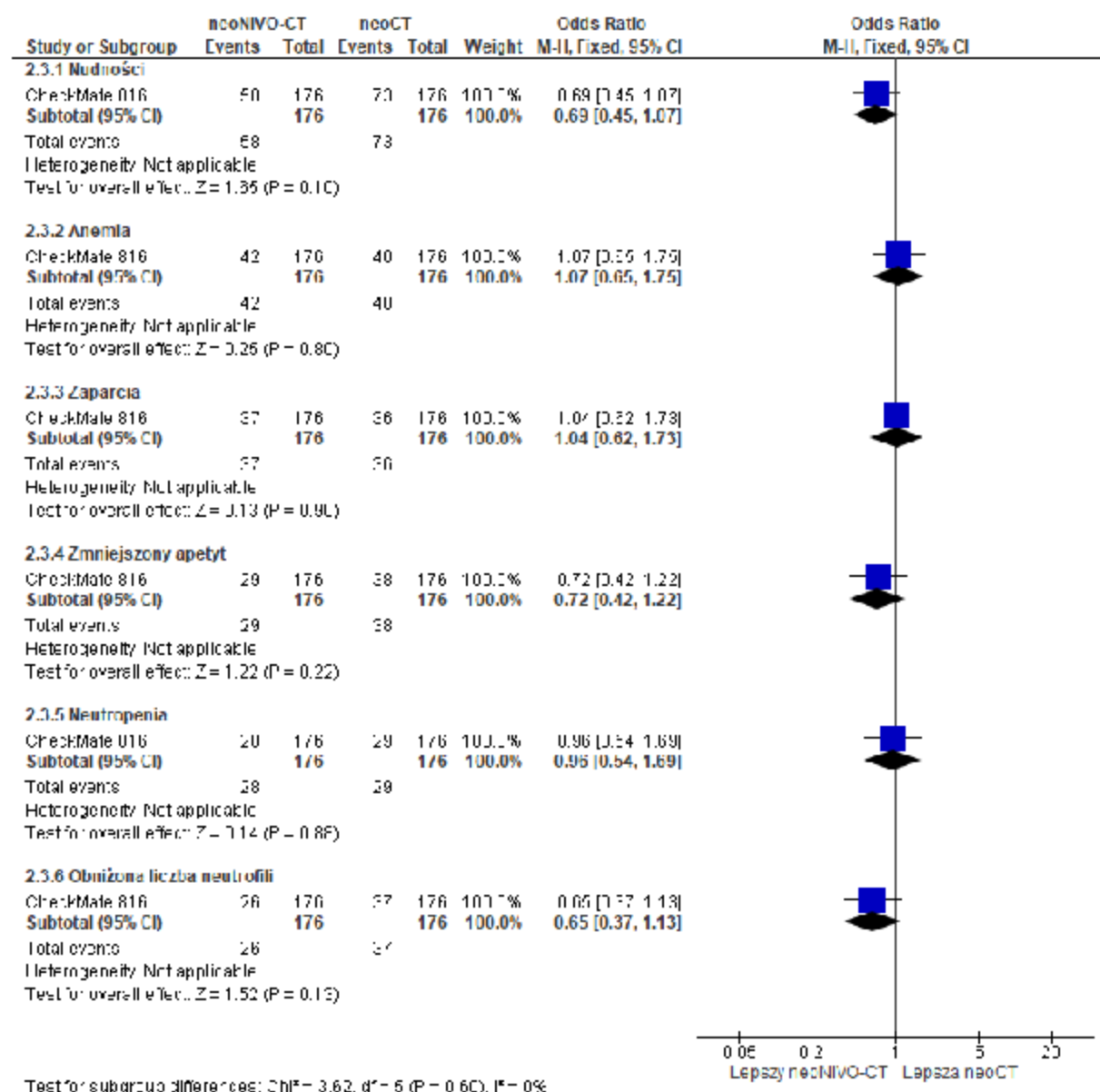
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nudności, anemii, zaparć, zmniejszonego apetytu,

neutropenii oraz obniżonej liczby neutropenii określonych jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia.

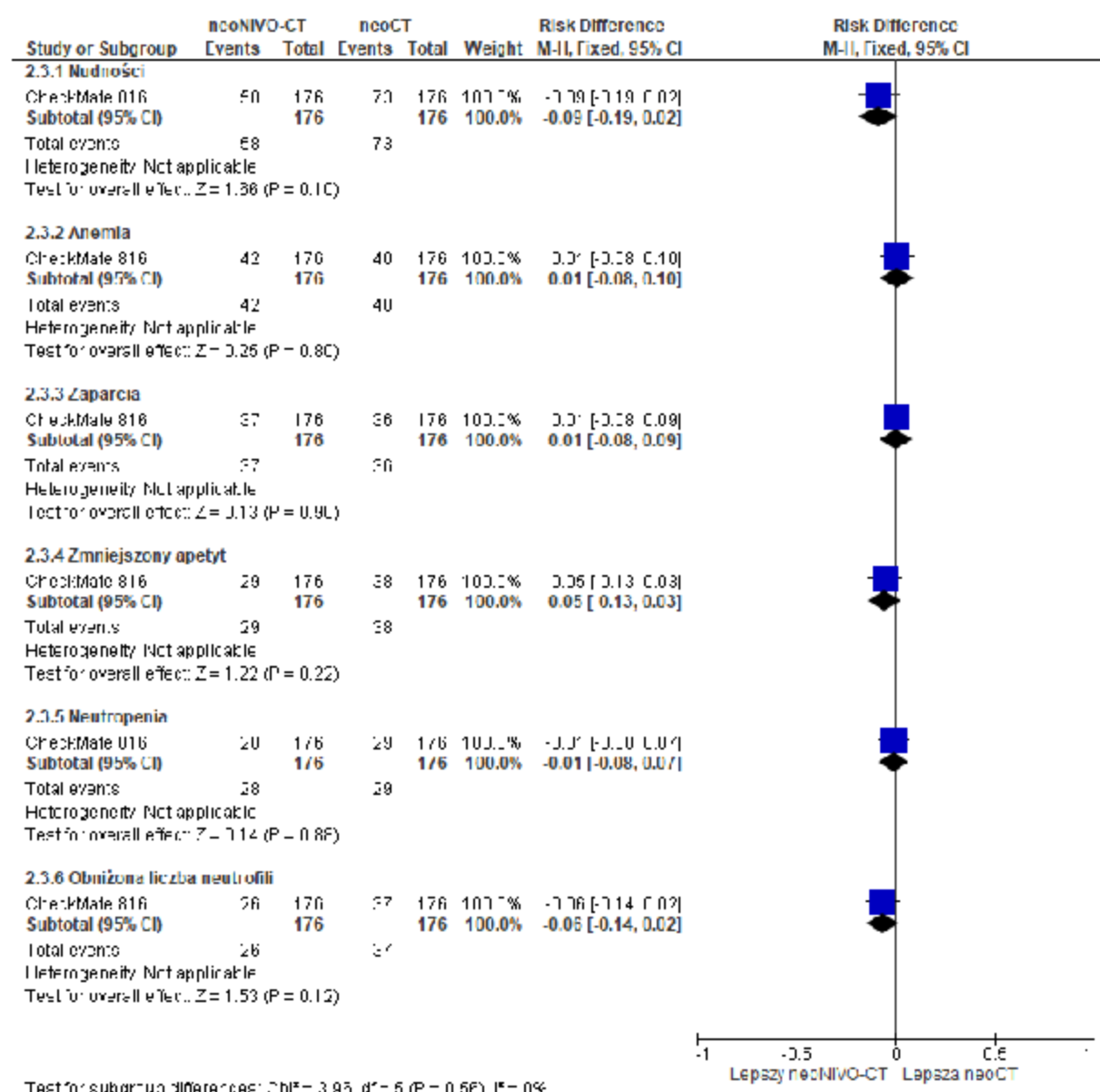
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).

ZN	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	58 (33,0)	73 (41,5)	0,69 [0,45; 1,07]	ns	-0,09 [-0,19; 0,02]	ns	na
Anemia	42 (23,9)	40 (22,7)	1,07 [0,65; 1,75]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Zaparcia	37 (21,0)	36 (20,5)	1,04 [0,62; 1,73]	ns	0,01 [-0,08; 0,09]	ns	na
Zmniejszony apetyt	29 (16,5)	38 (21,6)	0,72 [0,42; 1,22]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
Neutropenia	28 (15,9)	29 (16,5)	0,96 [0,54; 1,69]	ns	-0,01 [-0,08; 0,07]	ns	na
Obniżona liczba neutrofilii	26 (14,8)	37 (21,0)	0,65 [0,37; 1,13]	ns	-0,06 [-0,14; 0,02]	ns	na

Rys. 149. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



Rys. 150. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



6.1.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania anemii, bólu, powikłań rany, bólu proceduralnego, zapalenia płuc, określonych jako zdarzenia niepożądane związane z operacją dowolnego stopnia.

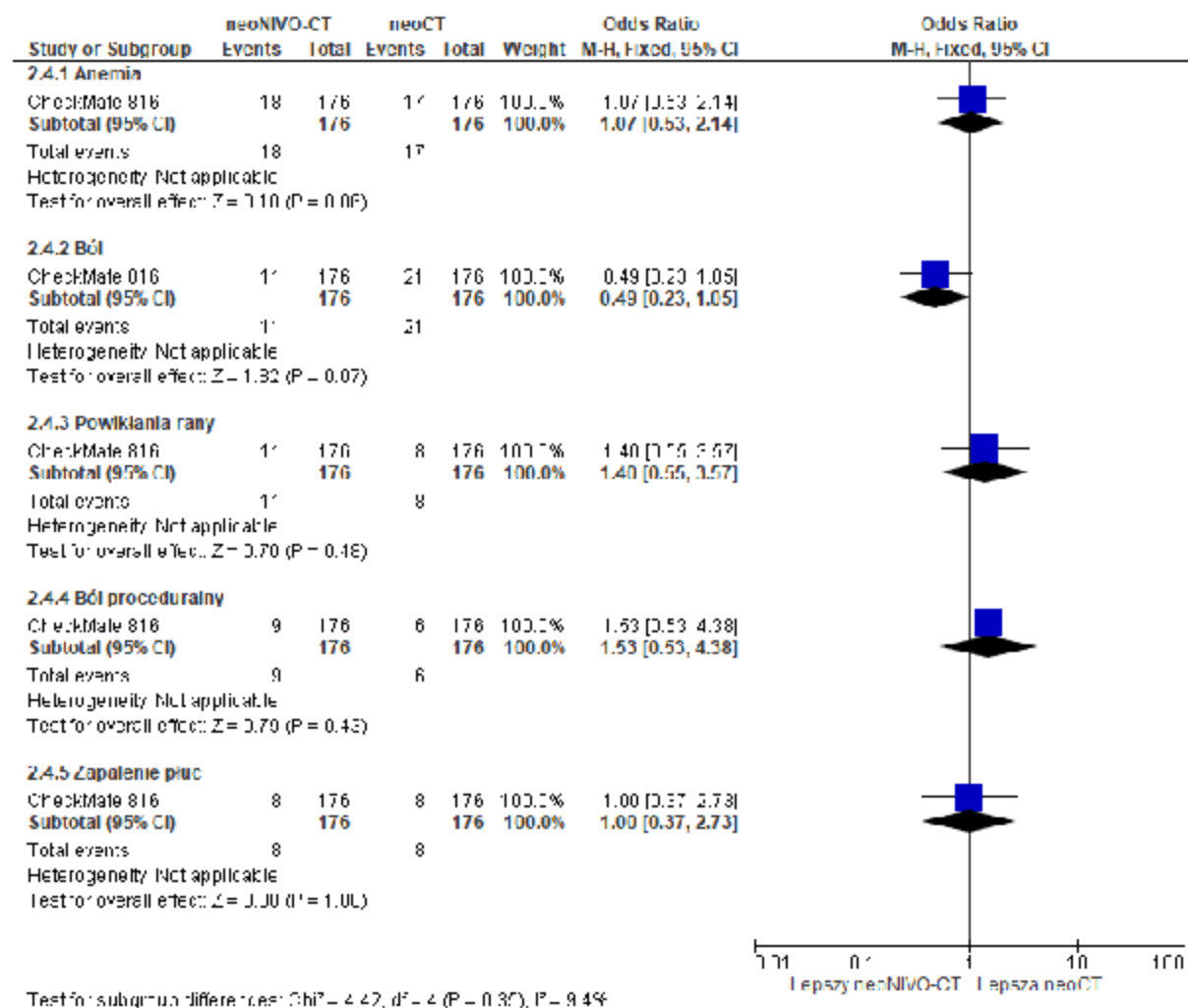
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (OR).

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	18 (12,1)	17 (12,6)	1,07 [0,53; 2,14]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Ból	11 (7,4)	21 (15,6)	0,49 [0,23; 1,05]	ns	-0,06 [-0,12; 0,003]	ns	na

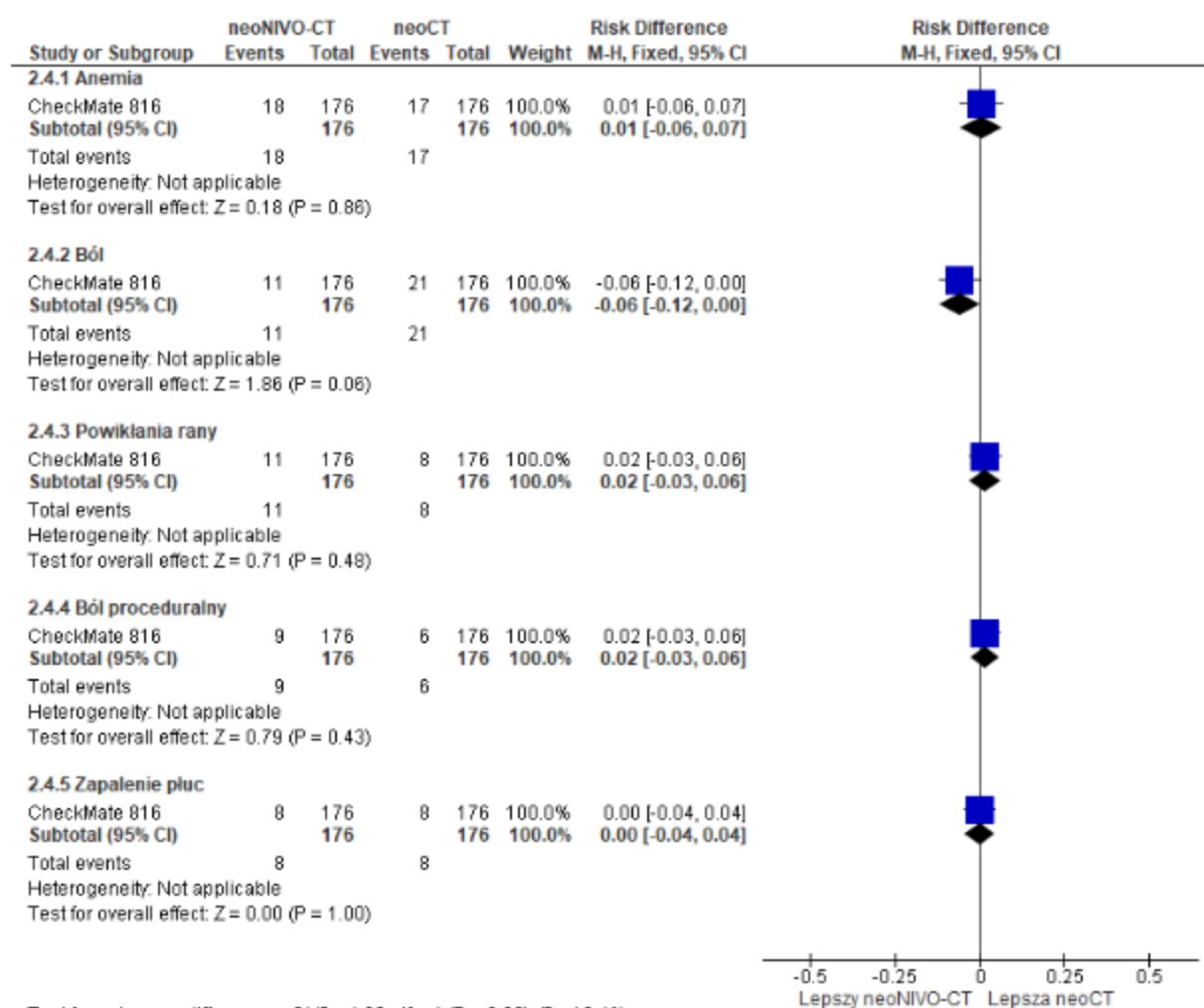
Powikłania rany	11 (7,4)	8 (5,9)	1,40 [0,55; 3,57]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
Ból proceduralny	9 (6,0)	6 (4,4)	1,53 [0,53; 4,38]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
Zapalenie płuc	8 (5,4)	8 (5,9)	1,00 [0,37; 2,73]	ns	0,00 [-0,04; 0,04]	ns	na

* zgony niezwiązane z leczeniem, przyczyną była zatorowość płucna u 1 pacjenta i pęknięcie aorty u drugiego pacjenta.

Rys. 151. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (OR).



Rys. 152. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (RD).



6.1.1.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=16,30 [95% CI: 2,13; 124,83], p=0,007, RD=0,08 [95% CI: 0,04; 0,12], p=0,0003, NNH_{29,5 mies.} =12 [95% CI: 8; 27]).

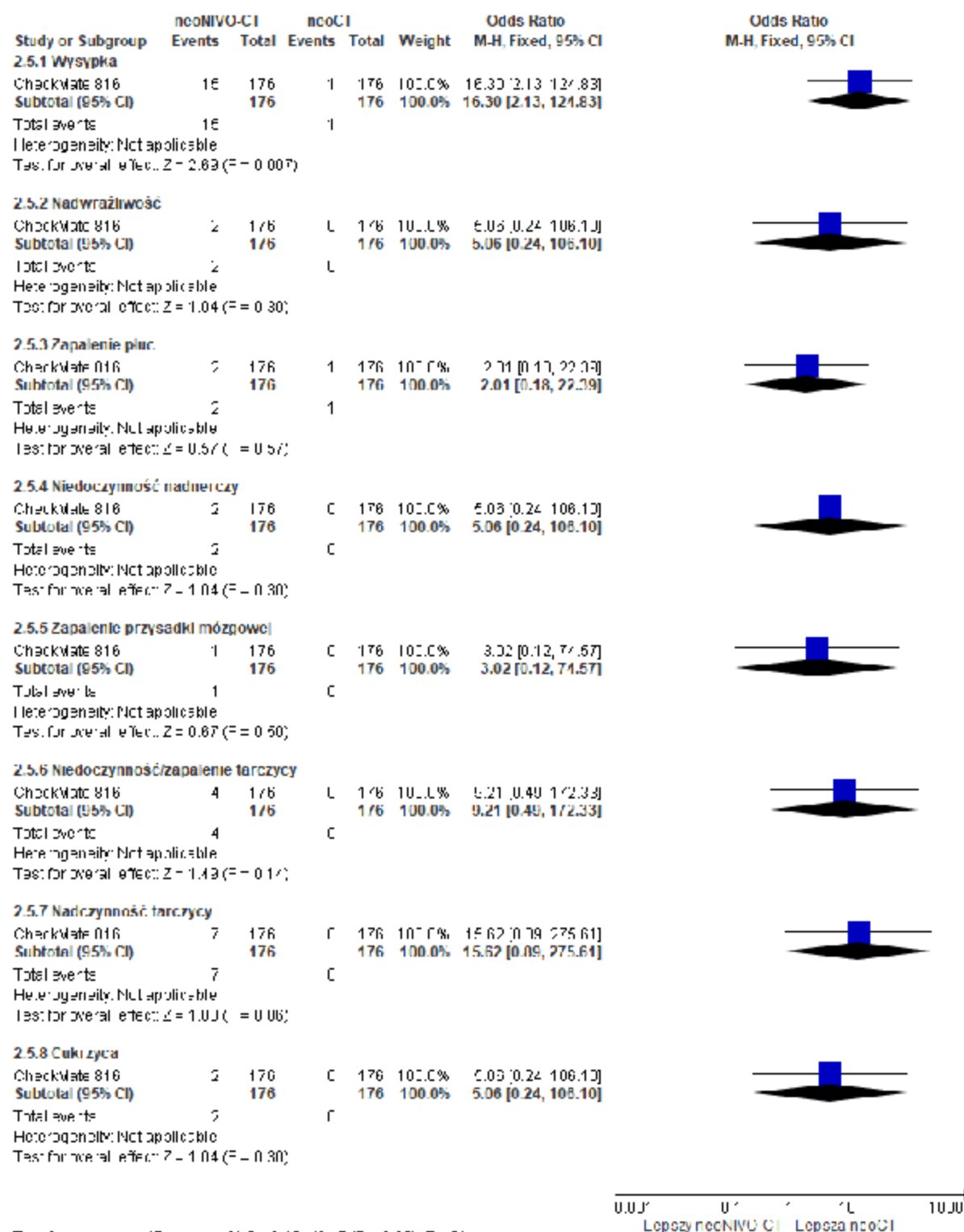
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nadwrażliwości, zapalenia płuc, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, niedoczynności/zapalenia tarczycy, nadczynności tarczycy i cukrzycy, określonych jako zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia.

Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

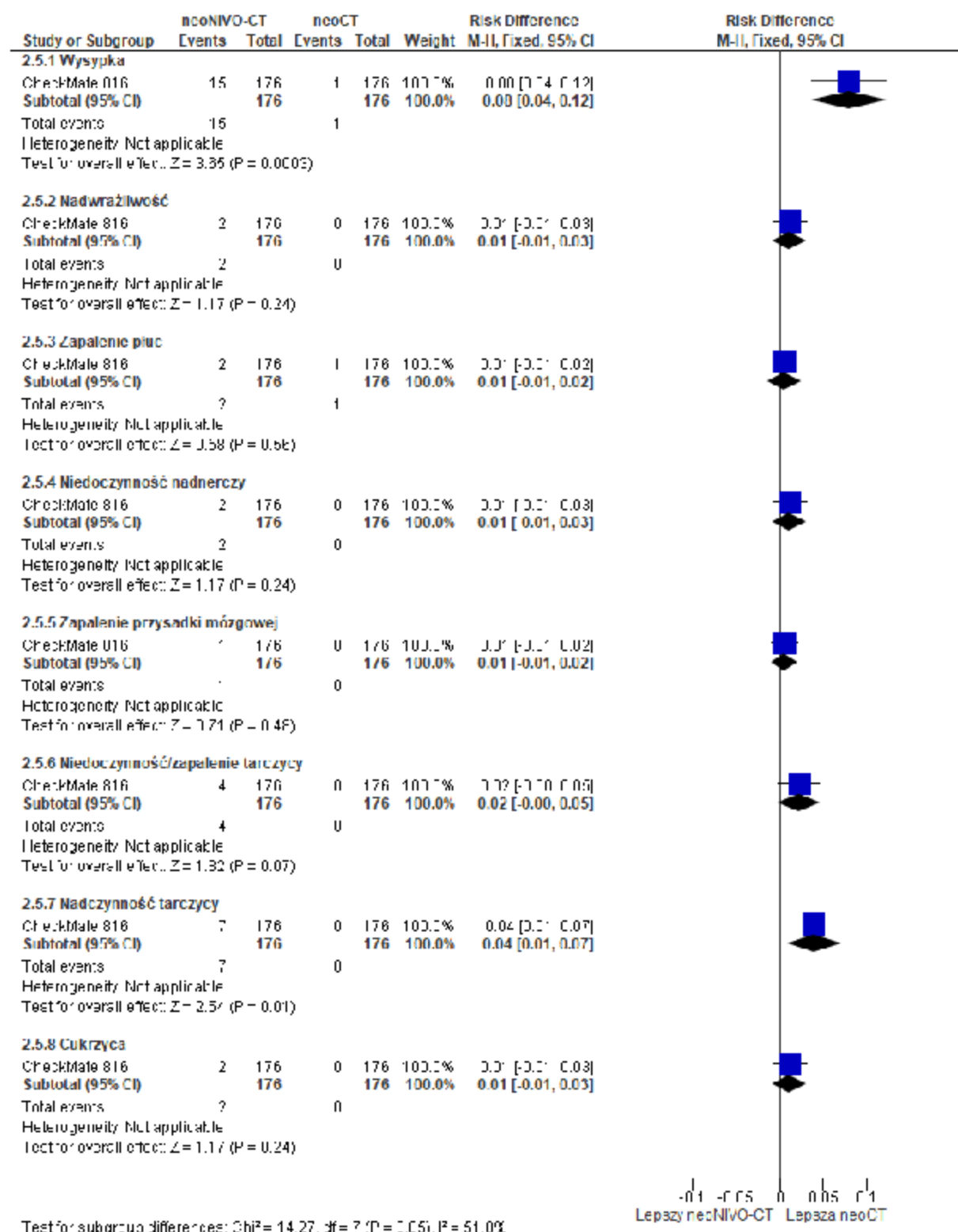
Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wysypka	15 (8,5)	1 (0,6)	16,30 [2,13; 124,83]	0,007	0,08 [0,04; 0,12]	0,0003	12 [8; 27]

Nadwrażliwość	2 (1,1)	0 (0,0)	5,06 [0,24; 106,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zapalenie płuc	2 (1,1)	1 (0,6)	2,01 [0,18; 22,39]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Niedoczynność nadnerczy	2 (1,1)	0 (0,0)	5,06 [0,24; 106,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,6)	0 (0,0)	3,02 [0,12; 74,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Niedoczynność /zapalenie tarczycy	4 (2,3)	0 (0,0)	9,21 [0,49; 172,33]	ns	0,02 [-0,00; 0,05]	ns	na
Nadczynność tarczycy	7 (4,0)	0 (0,0)	15,62 [0,89; 275,61]	ns	0,04 [0,01; 0,07]	ns	na
Cukrzyca	2 (1,1)	0 (0,0)	5,06 [0,24; 106,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 153. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (OR).



Rys. 154. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia

Zarówno po 29,5 mies., jak i 41,4 mies. obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT oraz neoCT w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgonów związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z operacją oraz zgonów związanych z operacją 3-4 stopnia.

Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	72 (40,9)	77 (43,8)	0,89 [0,58; 1,36]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia	10 (5,7)	7 (4,0)	1,45 [0,54; 3,91]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	10 (5,7)	6 (3,4)	1,71 [0,61; 4,80]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN	19 (10,8)	17 (9,7)	1,13 [0,57; 2,26]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	15 (8,5)	14 (8,0)	1,08 [0,50; 2,31]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
ZN prow. do opóźnienia operacji	2 (1,1)	4 (2,3)	0,49 [0,09; 2,73]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
ZN związane z leczeniem	59 (33,5)	65 (36,9)	0,86 [0,56; 1,33]	ns	-0,03 [-0,13; 0,07]	ns	na
ZN związane z operacją*	17 (11,4)	20 (14,8)	0,83 [0,42; 1,65]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na

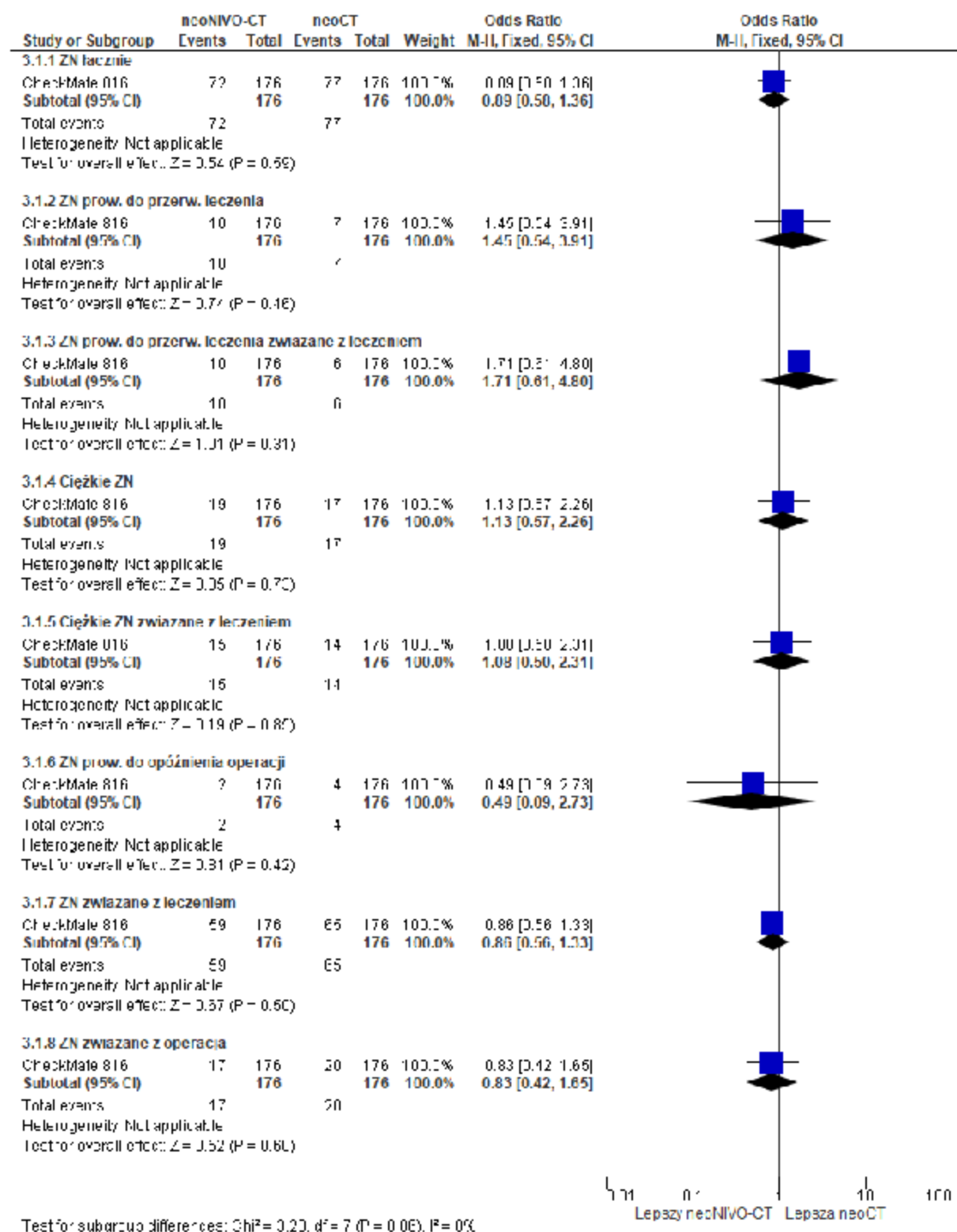
* u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. $N_i=149$, $N_k=135$.

Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.

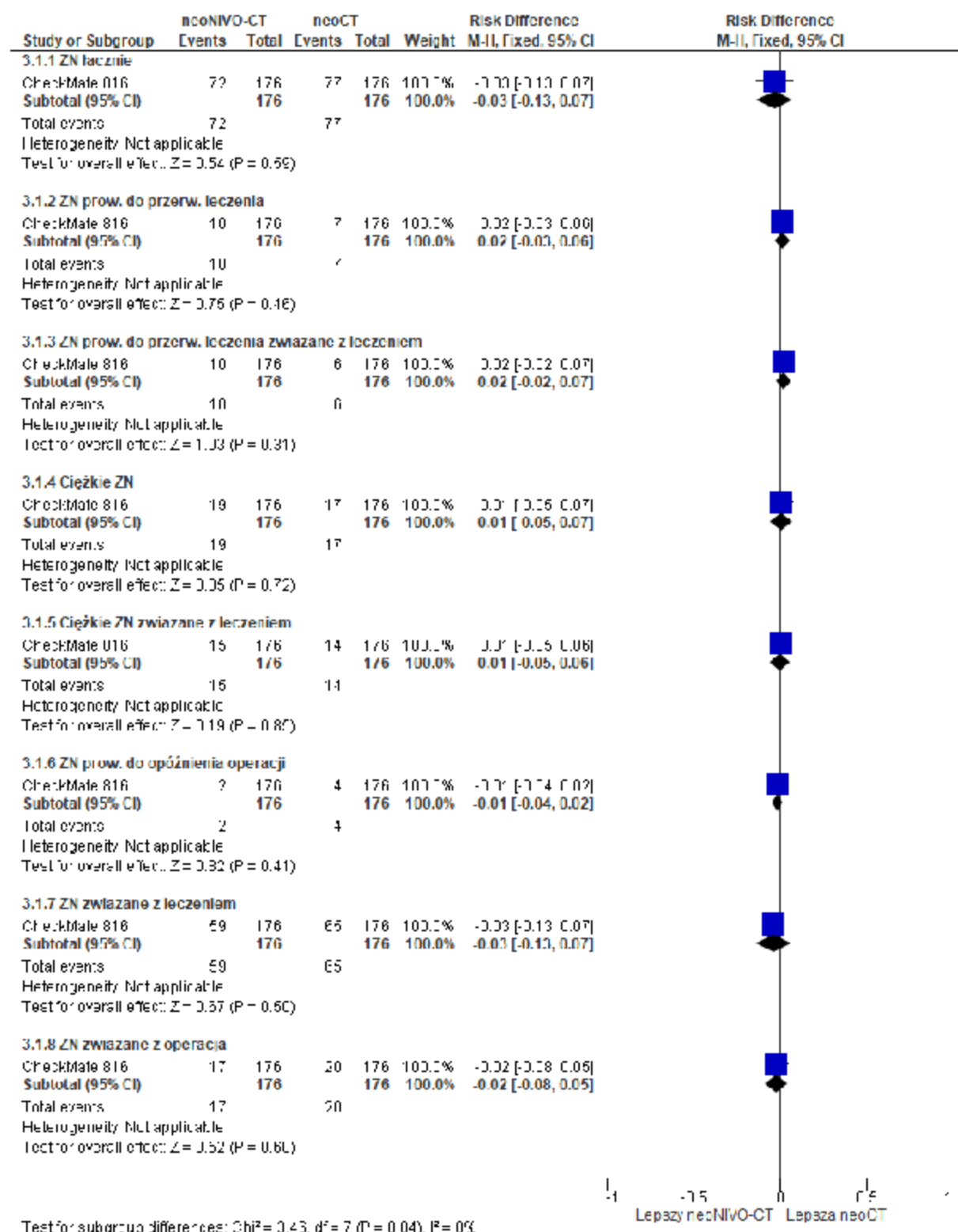
Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	76 (43)	79 (45)	0,93 [0,61; 1,42]	ns	-0,02 [-0,12; 0,09]	ns	na
ZN związane z leczeniem	63 (36)	67 (38)	0,91 [0,59; 1,40]	ns	-0,02 [-0,12; 0,08]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia	10 (6)	7 (4)	1,45 [0,54; 3,91]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem	10 (6)	6 (3)	1,71 [0,61; 4,80]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN	19 (11)	17 (10)	1,13 [0,57; 2,26]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	15 (8)	14 (8)	1,08 [0,50; 2,31]	ns	0,01 [-0,05; 0,06]	ns	na
ZN związane z operacją*	17 (11)	20 (15)	0,74 [0,37; 1,48]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na

* obejmuje zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 90 dni od operacji; u pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, tj. $N_i=149$, $N_k=135$.

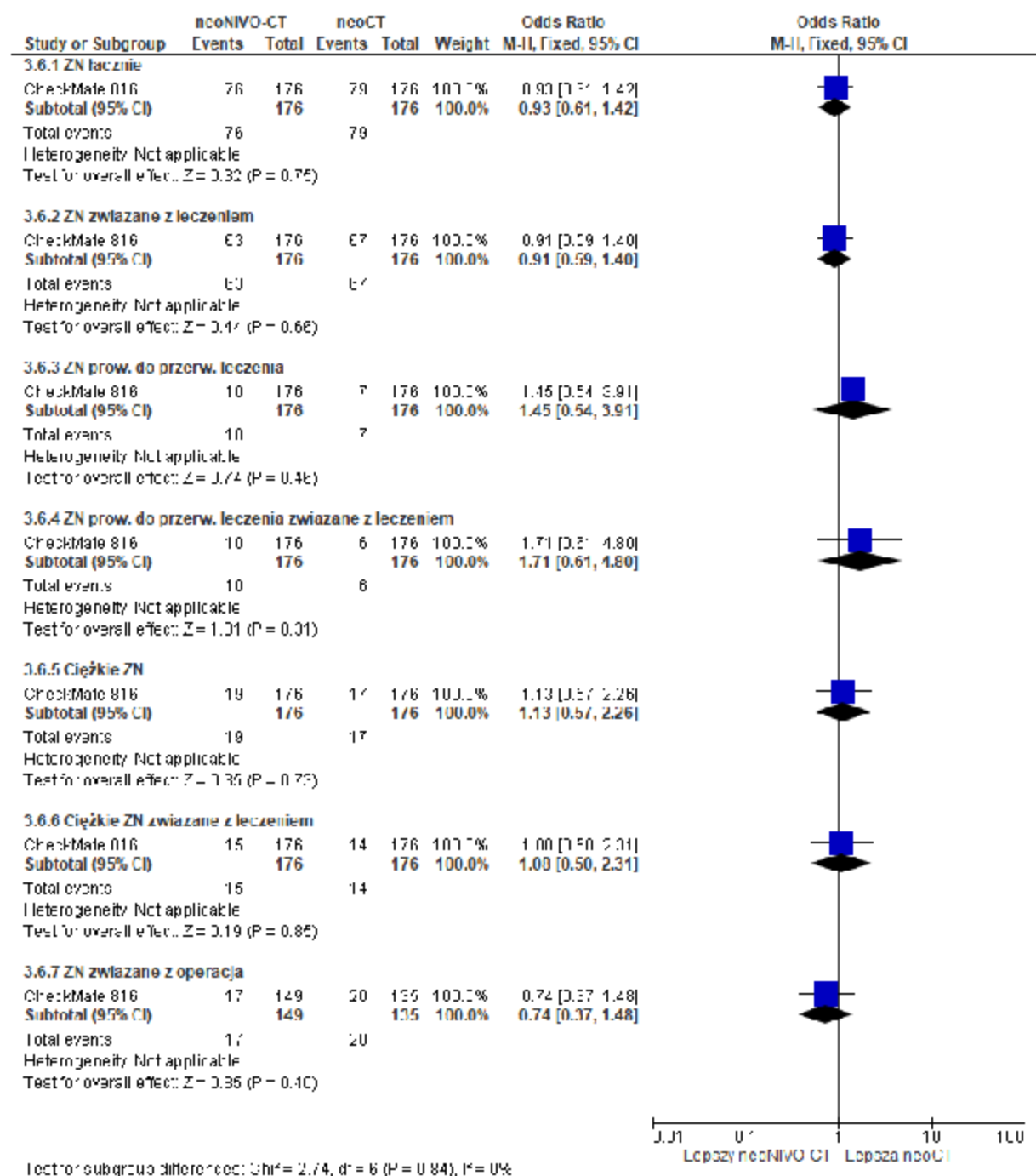
Rys. 155. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 29,5 mies. obserwacji (OR).



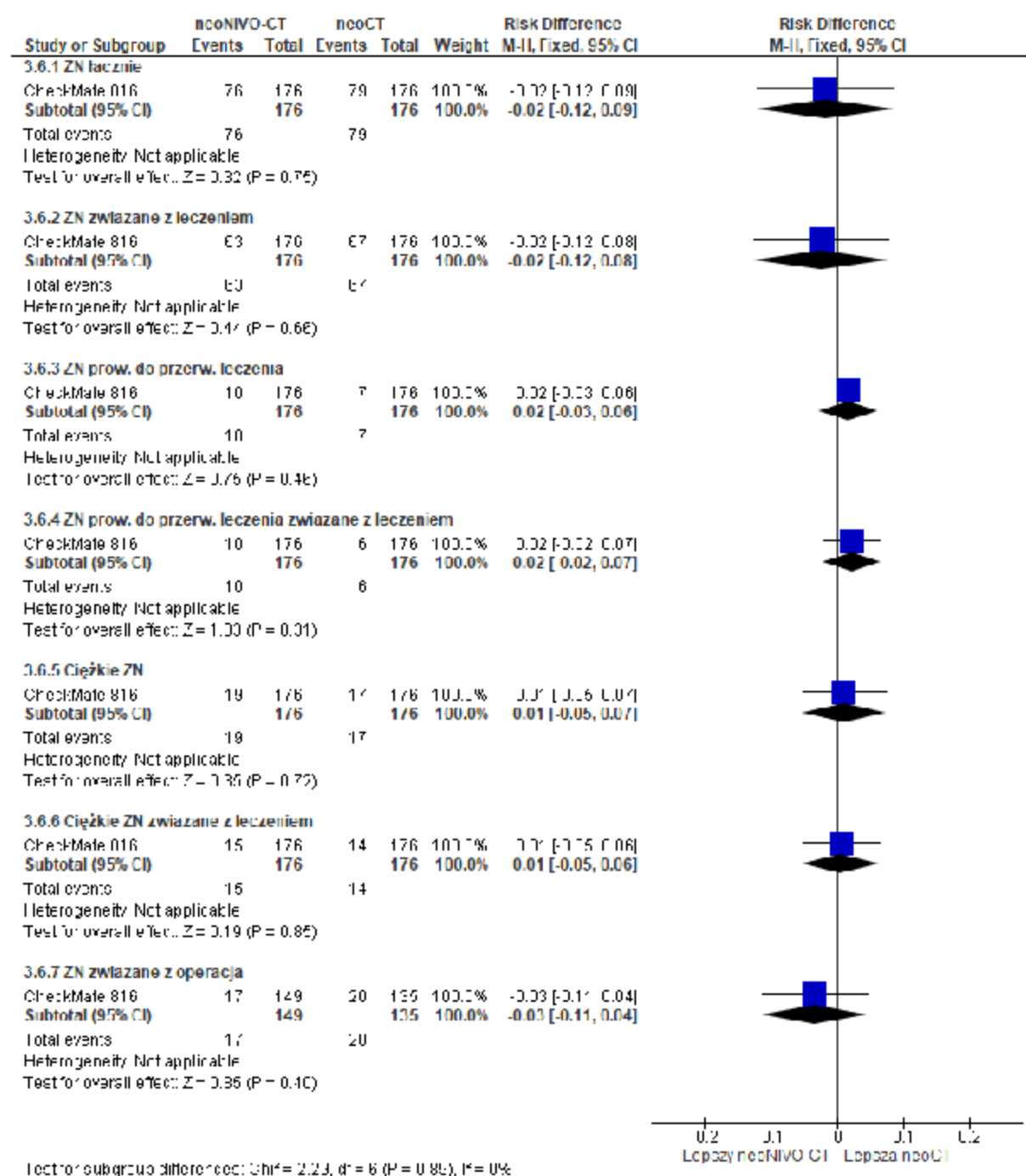
Rys. 156. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 29,5 mies. obserwacji (RD).



Rys. 157. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD).



Rys. 158. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD).



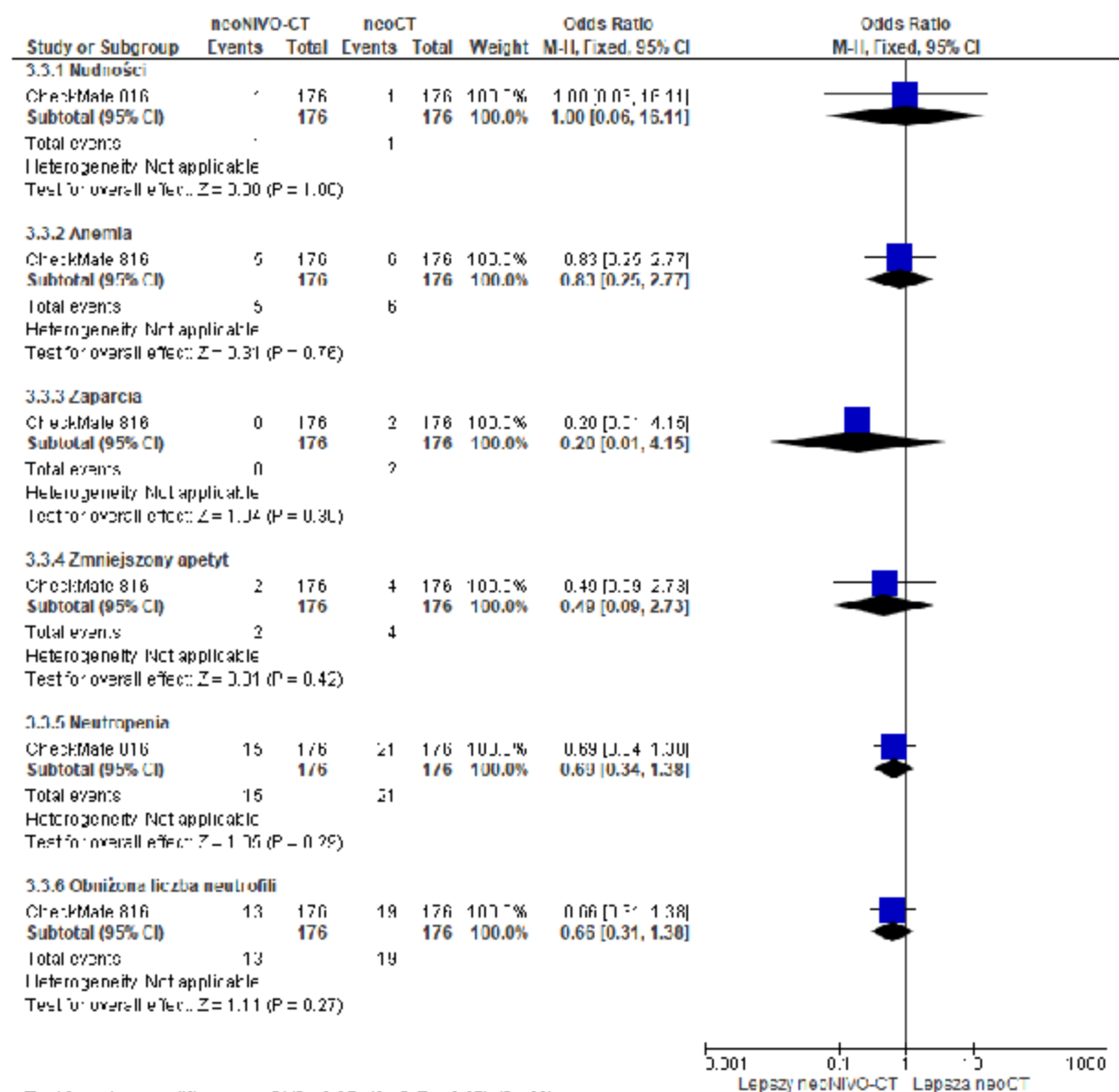
6.1.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nudności, anemii, zaparć, zmniejszonego apetytu, neutropenii oraz obniżonej liczby neutropenii określonych jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia.

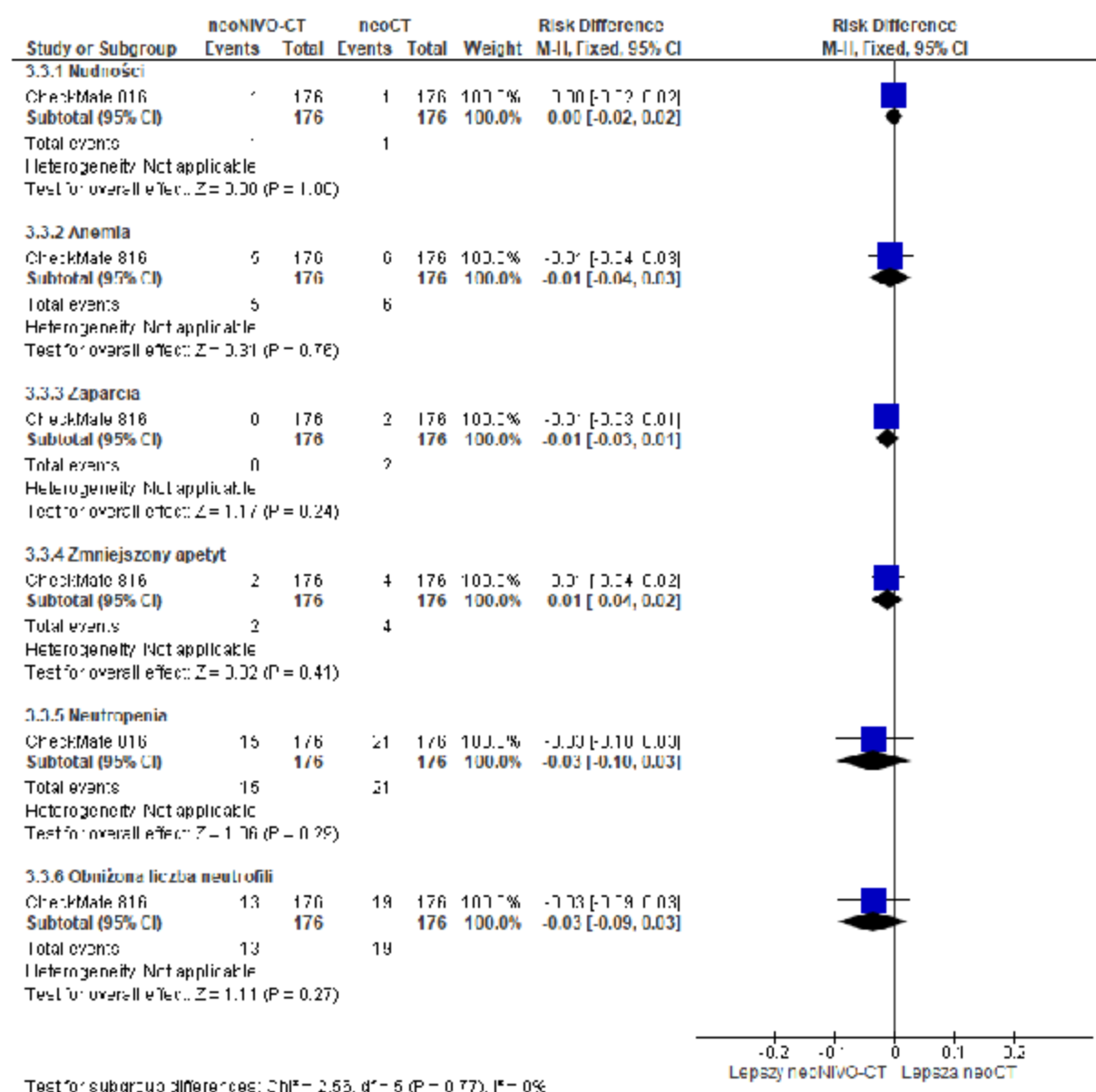
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (OR).

Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	1 (0,6)	1 (0,6)	1,00 [0,06; 16,11]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Anemia	5 (2,8)	6 (3,4)	0,83 [0,25; 2,77]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zaparcia	0 (0,0)	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,15]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Zmniejszony apetyt	2 (1,1)	4 (2,3)	0,49 [0,09; 2,73]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Neutropenia	15 (8,5)	21 (11,9)	0,69 [0,34; 1,38]	ns	-0,03 [-0,10; 0,03]	ns	na
Obniżona liczba neutrofilii	13 (7,4)	19 (10,8)	0,66 [0,31; 1,38]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na

Rys. 159. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (OR).



Rys. 160. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (RD).



6.1.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia

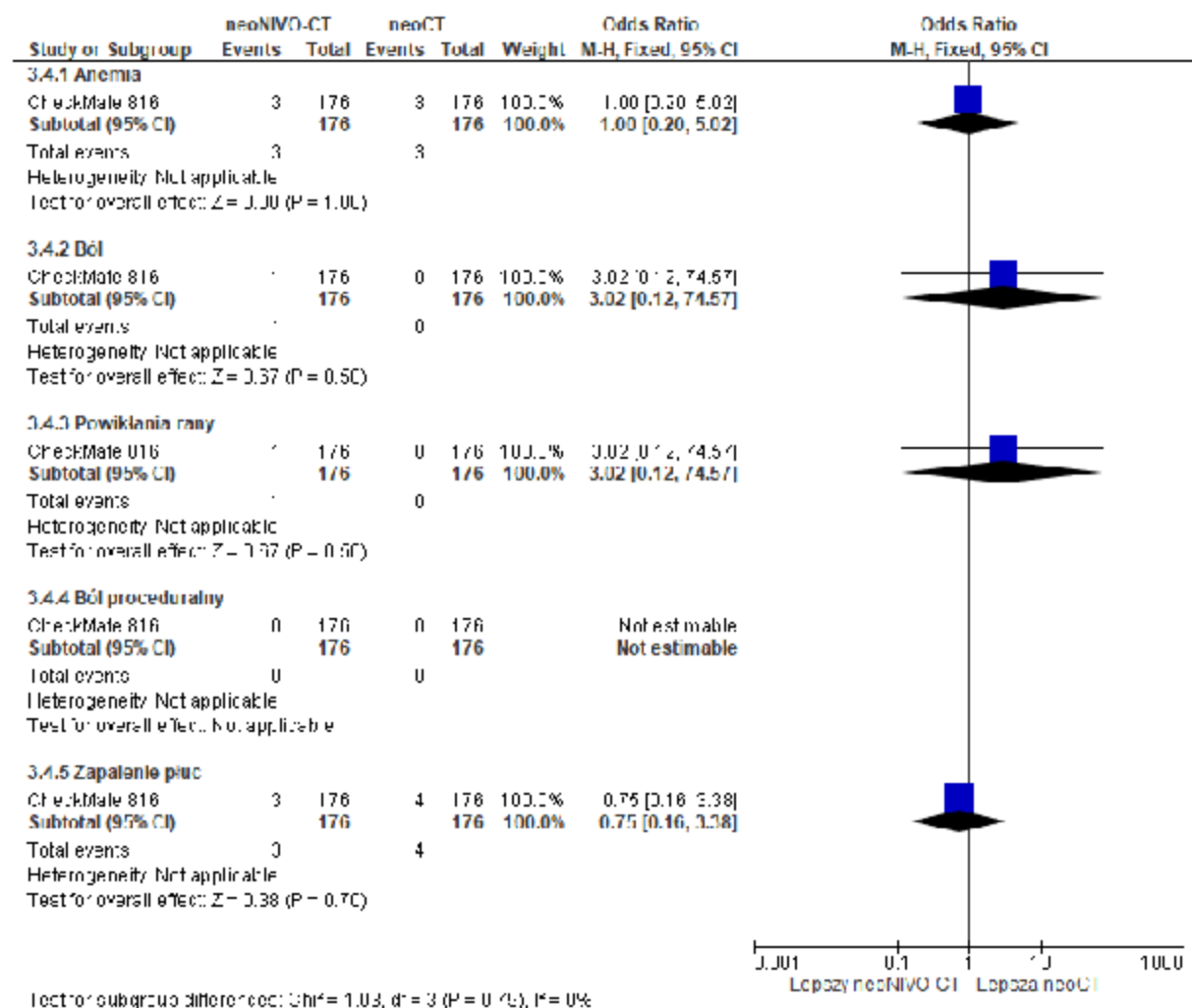
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania anemii, bólu, powikłań rany, bólu proceduralnego, zapalenia płuc, określonych jako zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia.

Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (OR).

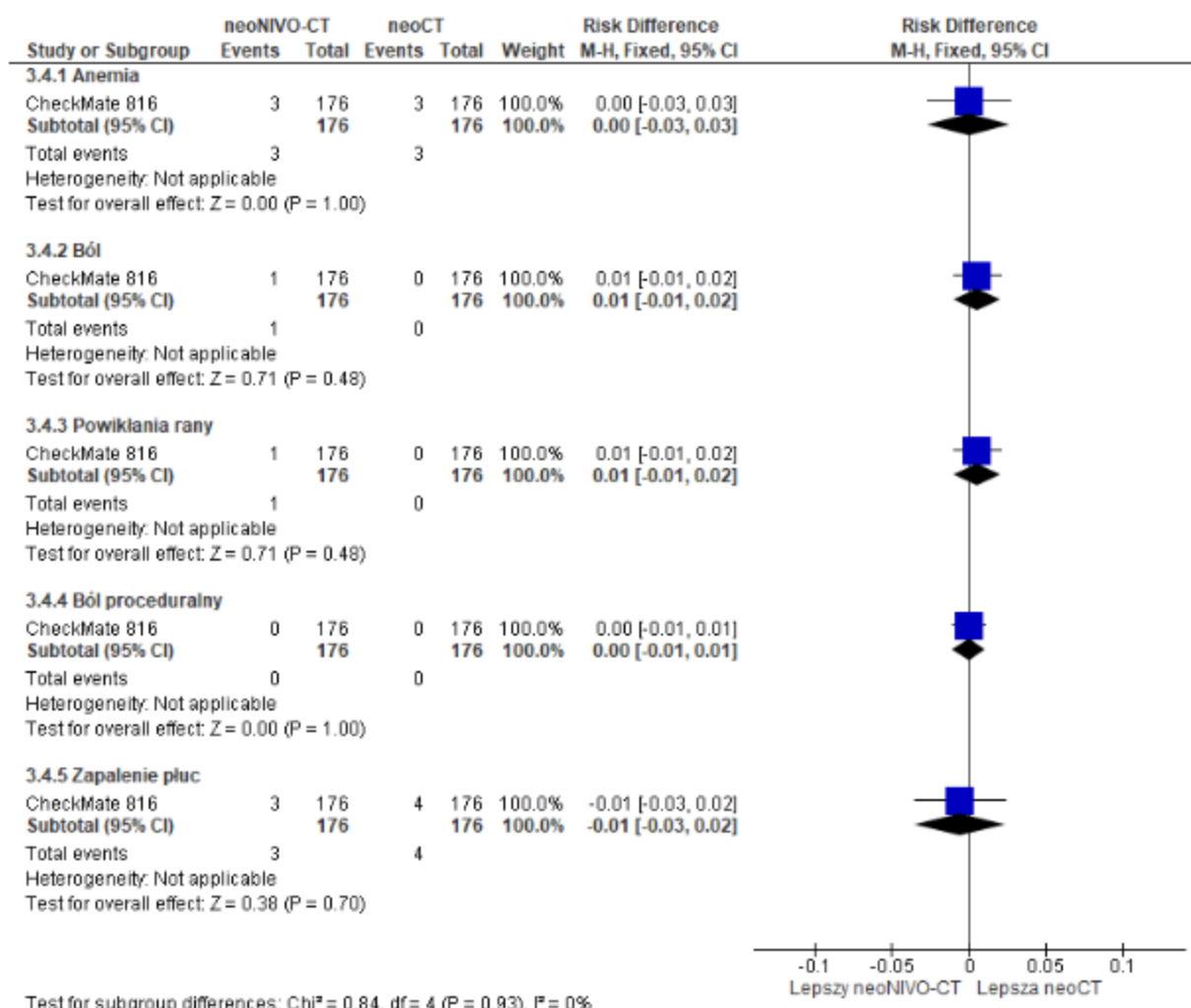
Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	3 (2,0)	3 (2,2)	1,00 [0,20; 5,02]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na

Ból	1 (0,7)	0 (0,0)	3,02 [0,12; 74,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Powikłania rany	1 (0,7)	0 (0,0)	3,02 [0,12; 74,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ból proceduralny	0 (0,0)	0 (0,0)	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenie płuc	3 (2,0)	4 (3,0)	0,75 [0,16; 3,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na

Rys. 161. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (OR).



Rys. 162. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (RD).



6.1.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

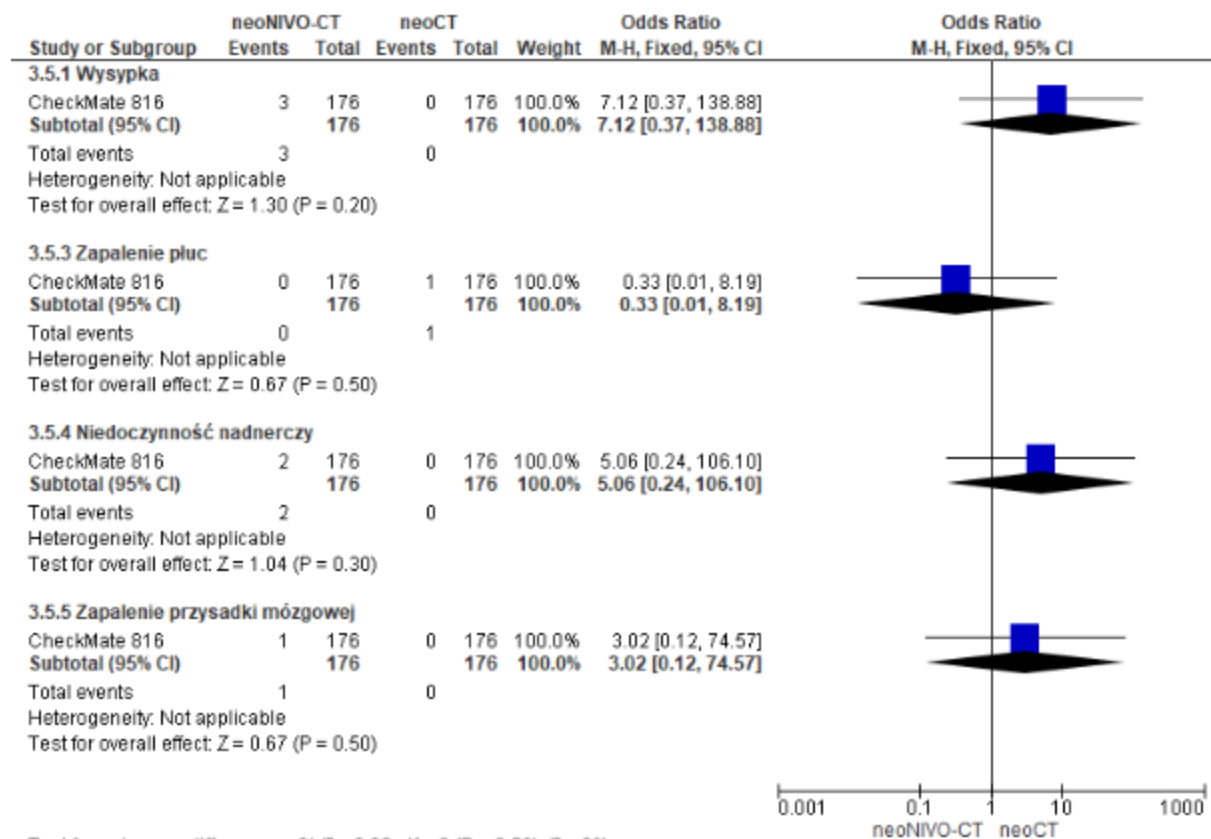
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania wysypki, zapalenia płuc, niedoczynności nadnerczy oraz zapalenia przysadki mózgowej, określonych jako zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia.

Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia.

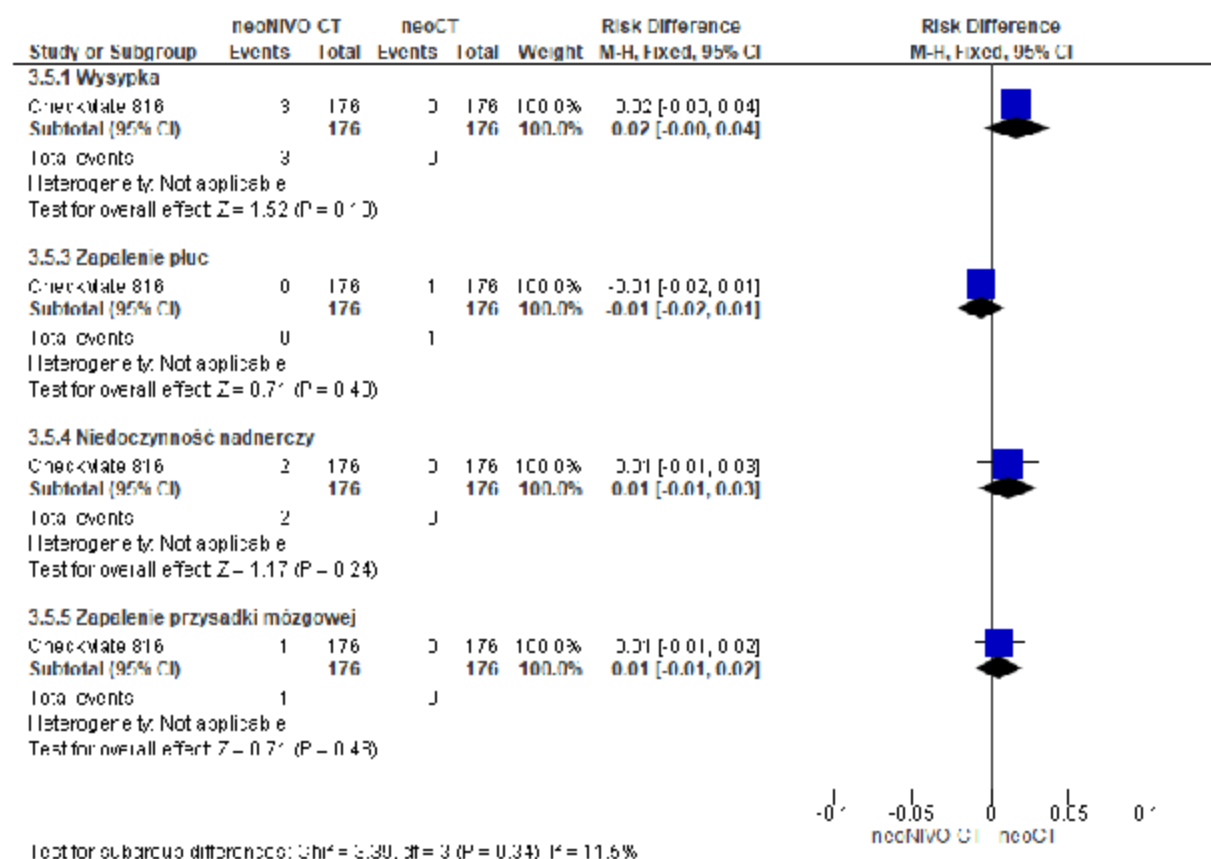
Zdarzenie niepożądane	neoNIVO-CT, N=176	neoCT, N=176	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Wysypka	3 (1,7)	0 (0,0)	7,12 [0,37; 138,88]	ns	0,02 [-0,00; 0,04]	ns	na
Zapalenie płuc	0 (0,0)	1 (0,6)	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Niedoczynność nadnerczy	2 (1,1)	0 (0,0)	5,06 [0,24; 106,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,6)	0 (0,0)	3,02 [0,12; 74,57]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
------------------------------	---------	---------	--------------------	----	--------------------	----	----

Rys. 163. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia (OR).



Rys. 164. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie nivolumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka.

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 28 września 2023 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej porównujących nivolumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.6.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla nivolumabu.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych² (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania nivolumabu - dostęp 28.09.2023 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków³ (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla nivolumabu – dostęp 28.09.2023 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2023) prowadzonej przez EMA - dostęp 28.09.2023 r.

Najczęściej zgłaszano choroby nowotworowe oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Tab. 89. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 485	145	2 630
Zaburzenia serca	2 350	189	2 539
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	42	3	45
Zaburzenia ucha i błędnika	192	33	225
Zaburzenia endokrynologiczne	6 795	250	7 045
Zaburzenia oka	1 077	147	1 224
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 994	762	8 756
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	8 179	2 373	10 552

² <https://www.urpl.gov.pl/pl>

³ <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia wątroby	4 923	192	5 115
Zaburzenia układu immunologicznego	967	57	1 024
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 744	435	4 179
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	5 691	1 314	7 005
Nieprawidłowe wyniki badań	3 801	553	4 354
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 568	316	3 884
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 629	423	4 052
Choroby nowotworowe	9 408	1 216	10 624
Zaburzenia układu nerwowego	4 044	569	4 613
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	37	0	37
Problemy związane z produktem	25	15	40
Zaburzenia psychiczne	579	159	738
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 396	177	2 573
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	114	30	144
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	7 939	617	8 556
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 310	501	6 811
Okoliczności społeczne	28	12	40
Procedury chirurgiczne i medyczne	363	102	465
Zaburzenia naczyniowe	1 205	167	1 372
Łącznie	45 420	4 871	50 291

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 28.09.2023 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla nivolumabu (FDA) - dostęp 28.09.2023 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), możliwość wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, gruźlicy (FDA 2018a), możliwość wystąpienia powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (2017 a), możliwość odrzucenia przeszczepu narządu łitego (FDA 2019), twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021b) oraz rogowiaka kolczystokomórkowego (FDA 2022).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2022)⁴ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 28.09.2023 r.

Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Tab. 90. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących nivolumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszo na liczbę wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3 339
Zaburzenia serca	3 125
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	53
Zaburzenia ucha i błędnika	414
Zaburzenia endokrynologiczne	6 061
Zaburzenia oka	1 533
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 839
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	21 124
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4 594
Zaburzenia układu immunologicznego	1 140
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 952
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	10 512
Nieprawidłowe wyniki badań	6 483
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 219
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 596
Choroby nowotworowe	10 351
Zaburzenia układu nerwowego	6 723
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	58
Problemy związane z produktem	114
Zaburzenia psychiczne	1 635
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3 191
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	268
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	10 361
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8 594
Sytuacje społeczne	93
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	773
Zaburzenia naczyniowe	2 316
Łącznie	134 461

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 28.09.2023 r.

⁴ <https://www.vigiaccess.org/>

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów dotyczących spodziewanego zastępowania aktualnie stosowanych w Polsce schematów terapeutycznych w analizowanym wskazaniu przez niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią podawanych przed operacją (neoNIVO-CT) uznano, że **właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej będzie neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT), neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT), sama operacja (S) oraz chemioterapia adjuwantowa (adjCT).**

Do dnia 28 września 2023 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne CheckMate 816 porównujące bezpośrednio neoNIVO-CT i neoCT. Do badania CheckMate 816 włączano pacjentów z operacyjnym NDRP w stadium IB (guz ≥ 4 cm) - IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) oraz niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, podczas gdy wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Tylko 46,6% chorych włączonych do badania CheckMate 816 miało charakterystykę zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Ponadto, na początku badania 3 (<1%) pacjentów było w stadium innym niż pozwalały na to kryteria włączenia do badania - 1 pacjent w grupie neoCT był w stadium IA, 1 pacjent w grupie neoNIVO-CT i 1 pacjent w grupie neoCT był w stadium IV.

Wyniki dla tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych (tj. stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM oraz ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$) opracowano na podstawie ChPL Opdivo (dane dostępne dla pierwszorzędowych punktów końcowych EFS i pCR oraz drugorzędowego punktu końcowego OS) oraz BMS NMA dostarczonego przez Wnioskodawcę (dane dla TTDM i TTLR). Ponadto, wykorzystano dane opublikowane w Forde 2022 dla subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$ (tylko 11 [6%] pacjentów było w stadium IB, tj. nie spełniało kryteriów wnioskowanego wskazania) - dane dostępne dla pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. EFS i pCR, oraz drugorzędowego punktu końcowego MPR. Niektóre dane dla wnioskowanej subpopulacji chorych dostępne były w postaci abstraktów, posterów i prezentacji konferencyjnych. Dodatkowo, ze względu na brak innych danych, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej z badania CheckMate 816, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ u chorych w stadium IB oraz z ekspresją PD-L1 <1% obserwowano niższą skuteczność kliniczną leku niż u chorych z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu i z PD-L1 $\geq 1\%$. Bezpieczeństwo niwolumabu również oceniono na podstawie danych dla populacji całkowitej z badania CheckMate 816.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie CheckMate 816 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia, przy czym brak zaślepienia był uzasadniony i spowodowany występowaniem m.in. oczywistych różnic w rodzaju toksyczności spowodowanych chemioterapią i immunoterapią oraz zasadach modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, otwarty

charakter badania pozwolił na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Według skali Cochrane, metodyka badania CheckMate 816 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów. Pomimo braku opisu metod randomizacji w publikacji, ryzyko związane z randomizacją i alokacją pacjentów do poszczególnych grup oceniono jako niskie ze względu na planowane zastosowanie interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT) zgodnie z protokołem badania. Z kolei ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów również uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, ponieważ główne punkty końcowe oceniane były przez zaślepienie niezależne komitety BICR i BIPR.

Na podstawie regionu geograficznego pacjentów włączonych do analizy, w tym niemal połowy pacjentów pochodzenia azjatyckiego, można przypuszczać, że większość pacjentów jest rasy innej niż biała, co nie odpowiada warunkom polskim. Wpływ regionu geograficznego, z którego pochodzą pacjenci jest szczególnie istotny w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego EFS, gdzie uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 55% u Azjatów oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u chorych pochodzących z Ameryki Północnej i Europy. Z drugiej strony, region geograficzny nie był czynnikiem stratyfikującym, a analizy wg regionu geograficznego przeprowadzono *post hoc*, w związku z czym wyniki mogą być zakłócone np. nierównomiernym rozkładem charakterystyki wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (NICE STA 2022).

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla dwóch analiz okresowych, jednak wyniki tylko dla pierwszej analizy okresowej zostały dotychczas opublikowane. Część wyników dla drugiej analizy okresowej jest dostępna w ChPL Opdivo oraz w postaci doniesień konferencyjnych, natomiast pozostałe wyniki zaczerpnięto z nieopublikowanego raportu BMS NMA.

Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, mediany dla niektórych punktów końcowych, szczególnie w grupie nivolumabu, nie zostały osiągnięte, w związku z czym spodziewane są kolejne publikacje, przedstawiające wyniki badania CheckMate 816 w dłuższym horyzoncie czasowym.

Wyniki dla czasu do nawrotu lokoregionalnego (TTLR) opracowano *post hoc* na potrzeby modelu ekonomicznego.

Ze względu na brak danych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT wykorzystano przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową dostarczone przez Wnioskodawcę (odpowiednio [REDACTED] i BMS NMA). Metaanalizę sieciową wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego, co jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody, w której zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne.

Badania włączone do metaanaliz sieciowych, zawierające wyniki dla komparatorów, były przeprowadzone ok. 10-20 lat temu, kiedy nie badano ekspresji PD-L1, co oznacza, że w metaanalizach sieciowych uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate 816 oraz populacji całkowitych z pozostałych badań (tj. bez względu na poziom ekspresji PD-L1).

Wszystkie badania włączone do metaanaliz sieciowych charakteryzowały się umiarkowaną lub niską jakością - obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia we wszystkich badaniach oraz brakiem wystarczającego opisu randomizacji w większości badań. Dodatkowo, w kilku badaniach nieznanym był wpływ sponsora badania na zbieranie, analizowanie i interpretację danych, jak również treść publikacji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej była różna pomiędzy badaniami, szczególnie w przypadku rasy, gdzie w 3 badaniach (Li 2009, Katakami 2012, Ou 2010) 100% populacji stanowili Azjaci (badania były przeprowadzone odpowiednio w Chinach, Japonii i Chinach), w badaniu CheckMate 816 ok. 50% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, podczas gdy w pozostałych badaniach na podstawie lokalizacji ośrodków można wywnioskować, że większość populacji stanowiła rasa biała.

W badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej stosowano różne edycje klasyfikacji TNM (spośród badań włączonych do analizy podstawowej w 1 badaniu stosowano 7. edycję, w 3 badaniach - 6. edycję, w 1 badaniu - 5. edycję, a w 2 badaniach - edycję z 1997 roku), co również mogło mieć wpływ na różnice w charakterystyce pacjentów włączanych do analizy.

Niektóre badania charakteryzowała niewielka liczebność populacji ok. 50 pacjentów (np. Li 2009, Girard 2010, Katakami 2012), 2 badania zostały przeprowadzone w 1 ośrodku w Chinach (Li 2009 i Ou 2010).

Definicje poszczególnych punktów końcowych różniły się między badaniami. Przeżycie wolne od zdarzeń raportowano jedynie w badaniu CheckMate 816 i Pless 2015, w związku z czym w metaanalizie sieciowej dla EFS wykorzystano inne punkty końcowe zbliżone definicją, tj. PFS i DFS.

W metaanalizie sieciowej nie uwzględniono danych dotyczących jakości życia oraz bezpieczeństwa terapii.

Mając na uwadze brak publikacji pełnotekstowych dla wyników we wnioskowanej subpopulacji chorych i drugiej analizy okresowej, w aneksie 13.1 dodatkowo przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej opracowane na podstawie opublikowanych pełnotekstowo wyników badania CheckMate 816 (rozdział z udziałem wyników dla populacji całkowitej oraz I analizy okresowej).

Spośród opracowań wtórnych zidentyfikowano tylko 2 raporty złożone przez Wnioskodawcę do NICE i CADTH (NICE STA 2022 i CADTH 2023a), zawierające wyniki badania CheckMate 816 oraz porównań pośrednich z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie, tj. neoCRT, S i adjCT (wyniki zaczerpnięte), przy czym wówczas dostępne były wyniki jedynie dla pierwszej analizy okresowej. Ponadto, dostępne są jedynie dokumenty agencyjne podsumowujące złożone raporty, co utrudnia ocenę jakości złożonych raportów z powodu braku danych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami. Nivolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. stadium II-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Obecnie stosowane schematy terapeutyczne podawane przed lub po resekcji guza w operacyjnym NDRP mają ograniczoną skuteczność i zastosowanie. Chemioterapia lub chemioradioterapia przedoperacyjna ma niewielką skuteczność w wydłużaniu przeżycia (poprawa przeżycia 5-letniego o ok. 5%, PTOK 2022), a jednocześnie wiąże się z szeregiem działań niepożądanych, które mogą wpłynąć na decyzję o możliwości przeprowadzenia zabiegu. Z kolei stan niektórych chorych po operacji nie pozwala na zastosowanie chemioterapii adjuwantowej, szczególnie mając na uwadze niską skuteczność takiego postępowania w wydłużaniu przeżycia (poprawa przeżycia 5-letniego o ok. 5%, PTOK 2022). Stąd też immunoterapię podawaną w leczeniu neoadjuwantowym można uznać za niezaspokojoną potrzebę medyczną u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania NDRP.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 (ChPL Opdivo). Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) został zarejestrowany przez Komisję Europejską w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego płuca u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu 26 czerwca 2023 r.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów uznano, że właściwym komparatorem dla analizowanej technologii medycznej będzie neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT), neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT), sama operacja (S) oraz chemioterapia adjuwantowa (adjCT).

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

Do dnia 28 września 2023 r. w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań zidentyfikowano i włączono do niniejszego przeglądu 1 randomizowane badanie kliniczne (CheckMate 816) porównujące bezpośrednio niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP. Dodatkowo wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Wnioskodawcę (BMS NMA) na podstawie 12 badań RCT zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego [REDACTED]. W niniejszym przeglądzie wykorzystano również ocenę raportów złożonych przez Wnioskodawcę do NICE i CADTH (NICE STA 2022 i CADTH 2023a). W

ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz wybranych komparatorów. Niwolumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, tj. 26 czerwca 2023 r., co stanowi przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do badania CheckMate 816 włączano pacjentów z operacyjnym NDRP w stadium IB (guz ≥ 4 cm) - IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) oraz niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, podczas gdy wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Tylko 46,6% chorych włączonych do badania CheckMate 816 miało charakterystykę zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Ponadto, na początku badania 3 (<1%) pacjentów było w stadium innym niż pozwalający na to kryteria włączenia do badania - 1 pacjent w grupie neoCT był w stadium IA, 1 pacjent w grupie neoNIVO-CT i 1 pacjent w grupie neoCT był w stadium IV.

Wyniki dla tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych (tj. stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM oraz ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$) opracowano na podstawie ChPL Opdivo (dane dostępne dla pierwszorzędnego punktu końcowego EFS i pCR oraz drugorzędowego punktu końcowego OS) oraz BMS NMA (dane dla TTDM i TTLR). Ponadto, wykorzystano dane opublikowane w Forde 2022 dla subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$ (tylko 11 [6%] pacjentów było w stadium IB, tj. nie spełniało kryteriów wnioskowanego wskazania) - dane dostępne dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. EFS i pCR, oraz drugorzędowego punktu końcowego MPR. Dodatkowo, ze względu na brak innych danych, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej z badania CheckMate 816, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ u chorych w stadium IB oraz z ekspresją PD-L1 <1% obserwowano niższą skuteczność kliniczną leku niż u chorych z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu i z PD-L1 $\geq 1\%$. Bezpieczeństwo niwolumabu również oceniono na podstawie danych dla populacji całkowitej z badania CheckMate 816.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie CheckMate 816 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia, przy czym brak zaślepienia był uzasadniony i spowodowany występowaniem m.in. oczywistych różnic w rodzaju toksyczności spowodowanych chemioterapią i immunoterapią oraz zasadach modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, otwarty charakter badania pozwolił na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Według skali Cochrane, metodyka badania CheckMate 816 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji oraz wysokim ryzykiem w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów. Pomimo braku opisu metod randomizacji w publikacji, ryzyko związane z randomizacją i alokacją pacjentów do poszczególnych grup oceniono jako niskie ze względu na planowane zastosowanie interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT) zgodnie z protokołem badania. Z kolei ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów również uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, ponieważ główne punkty końcowe oceniane były przez zaślepienie niezależne komitety BICR i BIPR.

Na podstawie regionu geograficznego pacjentów włączonych do analizy, w tym niemal połowy pacjentów pochodzenia azjatyckiego, można przypuszczać, że większość pacjentów jest rasy innej niż biała, co nie odpowiada warunkom polskim. Wpływ regionu geograficznego, z którego pochodzą pacjenci jest szczególnie istotny w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego EFS, gdzie uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 55% u Azjatów oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami u chorych pochodzących z Ameryki Północnej i Europy. Z drugiej strony, region geograficzny nie był czynnikiem stratyfikującym, a analizy wg regionu geograficznego przeprowadzono *post hoc*, w związku z czym wyniki mogą być zakłócone np. nierównomiernym rozkładem charakterystyki wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (NICE STA 2022).

Wszystkie badania włączone do metaanaliz sieciowych charakteryzowały się umiarkowaną lub niską jakością - obniżenie punktacji było spowodowane brakiem zaślepienia we wszystkich badaniach oraz brakiem wystarczającego opisu randomizacji w większości badań. Dodatkowo, w kilku badaniach nieznanym był wpływ sponsora badania na zbieranie, analizowanie i interpretację danych, jak również treść publikacji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej była różna pomiędzy badaniami, szczególnie w przypadku rasy, gdzie w 3 badaniach (Li 2009, Katakami 2012, Ou 2010) 100% populacji stanowili Azjaci (badania były przeprowadzone odpowiednio w Chinach, Japonii i Chinach), w badaniu CheckMate 816 ok. 50% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, podczas gdy w pozostałych badaniach na podstawie lokalizacji ośrodków można wywnioskować, że większość populacji stanowiła rasa biała. Niektóre badania charakteryzowała niewielka liczebność populacji ok. 50 pacjentów (np. Li 2009, Girard 2010, Katakami 2012), 2 badania zostały przeprowadzone w 1 ośrodku Chinach (Li 2009 i Ou 2010).

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego i stanowiły podstawę do rejestracji leku w Unii Europejskiej. Zgodnie z nimi, po min. 32,9 mies. obserwacji w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT obserwowano:

- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu (EFS) o 51%**;
- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonu (OS) o 57%**;
- o **istotnie statystycznie większy odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) o 30%**.

Analiza w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa, ale z PD-L1 $\geq 1\%$ wykazała, że duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) **występowała istotnie statystycznie częściej o 39%** w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.

Analiza w populacji całkowitej z badania CheckMate 816 wykazała w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT:

- o **redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub przerzutów o dległych (TTDM) o 47%**;
- o **większy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) i częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)**;

- o **redukcję ryzyka wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu po kolejnej linii leczenia (EFS2) o 46%.**

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem punktów końcowych związanych z operacją, jakości życia i czasu do nawrotu lokoregionalnego (TTLR, analiza *post hoc*).



Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2018 r. (FDA 2018) dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych (EMA Wytyczne), jak również wynikami licznych metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

W badaniu CheckMate 816 profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupach neoNIVO-CT i neoCT, a po dłuższym czasie obserwacji, tj. 41,4 mies. w grupie neoNIVO-CT raportowano nawet istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych łącznie dowolnego stopnia w porównaniu do grupy neoCT. Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych jedynie wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT. Nie przeprowadzono metaanaliz sieciowej porównującej bezpieczeństwo neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT, jednak nivolumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil

bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Podsumowując, powyższe wyniki dotyczące porównania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP wskazują na wyższą skuteczność kliniczną analizowanej interwencji, przy powszechnie znanym profilu bezpieczeństwa, bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia pacjentów. Wnioskowane jest zapewnienie chorym dostępu do terapii o skuteczności udowodnionej w badaniu klinicznym, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych, m.in. *National Comprehensive Cancer Network* z 2023 r. (NCCN 2023) i *National Cancer Institute* (NCI 2023).

Biorąc pod uwagę profil korzyści klinicznych w stosunku do ryzyka wskazujący na istotną poprawę przeżycia w porównaniu do aktualnej praktyki, **analizowana interwencja może być uznana za nowy standard opieki przedoperacyjnej u chorych z NDRP.**

Liczne doniesienia wskazują na niewielkie korzyści z zastosowania chemioterapii przed lub po operacji, a wyraźna przewaga niwolumabu nad komparatorami przedstawiona w niniejszym raporcie wskazuje, że niwolumab może być odpowiedzią na **niezaspokojone potrzeby zdrowotne. Należy zaznaczyć, że niwolumab jest pierwszą i jedyną obecnie zarejestrowaną terapią w leczeniu neoadjuwantowym NDRP o skuteczności udowodnionej w wysokiej jakości badaniu klinicznym.**

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznany profil bezpieczeństwa.** Niwolumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołoperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza immunoterapia neoadjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia NDRP na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.**

Rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, w związku z czym wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 28 września 2023 r. zidentyfikowano 1 badanie RCT (CheckMate 816) porównujące bezpośrednio neoNIVO-CT oraz neoCT w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium IB (guz ≥ 4 cm), II i IIIA (7 edycja klasyfikacji TNM) niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Kryteria włączenia do badania CheckMate 816 były szersze niż populacja objęta wnioskowym wskazaniem. W związku z tym, w raporcie dodatkowo wykorzystano wyniki w subpopulacji chorych objętej wnioskowym wskazaniem, tj. w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, opublikowane w ChPL Opdivo lub dostarczone przez Wnioskodawcę oraz wyniki w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przedstawione w publikacji Forde 2022 (wnioskowana populacja stanowiła 94%).

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S i adjCT, w związku z czym wykorzystano przegląd systematyczny i metaanalizy sieciowe dostarczone przez Wnioskodawcę (odpowiednio [redacted] BMS NMA)

Zidentyfikowano również 2 opracowanie wtórne (NICE STA 2022 i CADTH 2023a), będące oceną raportu HTA złożonego przez Wnioskodawcę do odpowiednio NICE i CADTH, zawierające wyniki badania CheckMate 816 oraz porównań pośrednich z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie, będące podstawą do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla neoNIVO-CT w Wielkiej Brytanii i Kanadzie we wskazaniu zgodnym z kryteriami kwalifikacji do badania CheckMate 816.

Nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami w analizowanej populacji chorych.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego neoNIVO-CT i neoCT w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym (lub szerszej w przypadku braku innych danych) oraz wyniki metaanalizy sieciowej obejmującej neoNIVO-CT i wszystkie analizowane komparatory.

Tab. 91. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana EFS w grupie neoNIVO-CT nie została osiągnięta [95%CI: 44,42; NR], a w grupie neoCT wyniosła 26,71 mies. [95%CI: 13,40; NR]; ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 51% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,49 [95% CI: 0,29; 0,83], $p < 0,05$); u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (27,2% vs 45,3%; OR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,86], $p = 0,02$, RD=-0,18 [95% CI: -0,32; -0,04], $p = 0,01$, NNT_{41,4 mies.} = 6 [95% CI: 4; 26]).
Całkowita odpowiedź	<u>Data odcięcia: 28 lipca 2020 r.</u>

Punkt końcowy	Wyniki
patomorfologiczna (pCR)	<ul style="list-style-type: none"> pCR występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=29,8% [95% CI: 19,0; 40,7], $p < 0,05$); w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT (OR=19,85 [95% CI: 4,53; 87,03], $p < 0,0001$, RD=0,30 [95% CI: 0,19; 0,40], $p < 0,00001$, NNT=4 [95% CI: 3; 6]).
Przeżycie całkowite (OS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS w grupie neoNIVO-CT i neoCT nie została osiągnięta; ryzyko wystąpienia zgonu było istotnie statystycznie niższe o 57% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,43 [95% CI: 0,22; 0,83], $p < 0,05$); u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT wystąpił zgon (16% vs 34%; OR=0,38 [95% CI: 0,18; 0,79], $p = 0,010$, RD=-0,18 [95% CI: -0,30; -0,05], $p = 0,007$, NNT_{41,4mies.}=6 [95% CI: 4; 21]).

Tab. 92. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium B-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)	<p><u>Data odcięcia: 16 września 2020 r.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MPR występowała u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (MD=39,3% [95% CI: 27,3; 50,1], $p < 0,05$); w grupie neoNIVO-CT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z MPR w porównaniu do grupy neoCT (OR=13,71

Punkt końcowy	Wyniki
	[95% CI: 5,07; 37,06], $p < 0,00001$, RD=0,39 [95% CI: 0,28; 0,51], $p < 0,00001$, NNT=3 [95% CI: 2; 4]].

Tab. 93. Wyniki analizy skuteczności w populacji całkowitej z badania CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.

Punkt końcowy	Wyniki
Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 29,5 mies. i 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana TTDM nie została osiągnięta w grupie neoNIVO-CT, natomiast w grupie neoCT wyniosła 26,7 mies; • ryzyko wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych było istotnie statystycznie niższe o 47% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT po 29,5 mies. obserwacji (HR=0,53 [95% CI: 0,36; 0,77], $p < 0,05$) oraz o 49% po 41,4 mies. obserwacji (HR=0,51 [95% CI: 0,29; 0,89], $p < 0,05$). • Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (odpowiednio: OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], $p=0,02$, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], $p=0,02$, NNT_{12 mies.}=10 [95% CI: 6; 51]; OR=2,39 [95% CI: 1,52; 3,76], $p=0,0002$, RD=0,19 [95% CI: 0,09; 0,29], $p=0,0002$, NNT_{24 mies.}=6 [95% CI: 4; 11] i OR=2,42 [95% CI: 1,56; 3,73], $p < 0,0001$, RD=0,21 [95% CI: 0,11; 0,31], $p < 0,0001$, NNT_{36 mies.}=5 [95% CI: 4; 10]).
Odpowiedź na leczenie (radio logiczna)	<p><u>Data odcięcia: 16 września 2020 r.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), w tym odpowiedź częściowa (PR), występowały istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (odpowiednio: OR=1,93 [95% CI: 1,27; 2,95], $p=0,002$, RD=0,16 [95% CI: 0,06; 0,26], $p=0,002$, NNT=7 [95% CI: 4; 17] i OR=2,03 [95% CI: 1,33; 3,10], $p=0,001$, RD=0,17 [95% CI: 0,07; 0,27], $p=0,0008$, NNT=6 [4; 14]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania odpowiedzi całkowitej (CR), którą raportowano u pojedynczych pacjentów, tj. u 1 chorego w grupie neoCT i u 3 chorych w grupie neoCT. • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania choroby stabilnej (SD) i choroby progresywnej (PD). Mając na uwadze przewagę w grupie neoNIVO-CT w częstości występowania odpowiedzi na leczenie, odsetek choroby stabilnej i progresywnej jest w grupie neoNIVO-CT numerycznie mniejszy w porównaniu do grupy neoCT.
Punkty końcowe związane z operacją	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana czasu trwania operacji była numerycznie krótsza w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (185 min vs 213,5 min). Pozostałe parametry dotyczące czasu od ostatniej dawki do operacji, długości opóźnienia operacji, liczby pobranych węzłów chłonnych i długości pobytu w szpitalu, przedstawione w tabeli poniżej, wydają się być porównywalne w obu grupach. • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem odsetka pacjentów, którzy przeszli operację, u których odwołano lub opóźniono operację oraz przyczyn odwołania lub opóźnienia operacji. Torakotomia i operacja minimalnie inwazyjna, jak również kompletność resekcji (R0, R1, R2) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Lobektomia występowała

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=2,19 [95% CI: 1,31; 3,66], p=0,003, RD=0,16 [95% CI: 0,06; 0,27], p=0,002, NNT=7 [95% CI: 4; 18]), natomiast w przypadku lobektomii rękawowej obserwowano odwrotną zależność (OR=0,17 [95% CI: 0,04; 0,79], p=0,02, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNT=na). Bilobektomię wykonywano z porównywalną częstością w obu grupach, natomiast pneumonektomię wykonywano numerycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.</p>
<p>Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)</p>	<p><u>Mediana okresu obserwacji 29,5 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupach neoNIVO-CT i neoCT mediana przeżycia wolnego od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) nie została osiągnięta. • Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji lub zgonu) po kolejnej linii leczenia (EFS2) było istotnie statystycznie niższe o 46% w grupie neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT (HR=0,54 [95% CI: 0,37; 0,80], p<0,05). • Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT przeżył bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia 24 mies. (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36], p=0,02, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{24 mies.}=10 [95% CI: 6; 51]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT w odsetku chorych, którzy przeżyli bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia 12 mies.
<p>Jakość życia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT, jak również zmian od wartości początkowych, w jakości życia pacjentów przed operacją oraz po operacji.
<p>Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR)</p>	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted]
<p>Nawrót po operacji</p>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 41,4 mies.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót po operacji łącznie występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (OR=0,55 [95% CI: 0,34; 0,91], p=0,02, RD=-0,13 [95% CI: -0,24; -0,02], p=0,02, NNT_{41,4 mies.}=8 [95% CI: 5; 44]). • Przerzuty odległe po operacji występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT (OR=0,39 [95% CI: 0,20; 0,77], p=0,006, RD=-0,12 [95% CI: -0,21; -0,04], p=0,006, NNT_{41,4 mies.}=9 [95% CI: 5; 28]). • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem częstości występowania nawrotu lokoregionalnego po operacji.

Tab. 94. Wyniki metaanalizy sieciowej: neoNIVO-CT vs neoCT vs neoCRT vs adjCT vs S. Pacjenci włączani do badań przed operacją i po całkowitej resekcji. Badanie CheckMate 816: subpopulacja chorych w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$, II analiza okresowa (model efektów stałych).

Punkt końcowy	Wyniki
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Po 41,4 mies. obserwacji w grupie neoNIVO-CT raportowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych łącznie dowolnego stopnia w porównaniu do grupy neoCT (OR=0,26 [95% CI: 0,07; 0,95], p=0,04, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,005], p=0,03, NNH41,4 mies.=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT oraz neoCT w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie 3-4 stopnia,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia związanych z leczeniem dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych dowolnego oraz 3-4 stopnia,

- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- zgonów związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z operacją dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- zgonów związanych z operacją,
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z operacją dowolnego oraz 3-4 stopnia,
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym dowolnego oraz 3-4 stopnia.

Jedynie wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT (OR=16,30 [95% CI: 2,13; 124,83], $p=0,007$, RD=0,08 [95% CI: 0,04; 0,12], $p=0,0003$, NNH_{29,5 mies.}=12 [95% CI: 8; 27]).

Nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej porównującej bezpieczeństwo neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT, jednak nivolumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

12 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu przedstawiono na podstawie badania klinicznego CheckMate 816 porównującego bezpośrednio neoNIVO-CT z neoCT oraz wyników metaanalizy sieciowej, w której uwzględniono wszystkie komparatory, tj. neoCT, neoCRT, S i adjCT.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ pochodzą z ChPL Opdivo i stanowiły podstawę do rejestracji leku w Unii Europejskiej. Zgodnie z nimi, po min. 32,9 mies. obserwacji w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT obserwowano:

- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu (EFS) o 51%**;
- o **istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonu (OS) o 57%**;
- o **istotnie statystycznie większy odsetek całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) o 30%**.

Analiza w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa, ale z PD-L1 $\geq 1\%$ wykazała, że duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) **występowała istotnie statystycznie częściej o 39%** w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do neoCT.

Analiza w populacji całkowitej z badania CheckMate 816 wykazała w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT:

- o **redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) o 47%**;
- o **większy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) i częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)**;
- o **redukcję ryzyka wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu po kolejnej linii leczenia (EFS2) o 46%**.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami neoNIVO-CT i neoCT pod względem punktów końcowych związanych z operacją, jakości życia [REDACTED]

Wyniki metaanalizy sieciowej (populacja wnioskowana, chyba, że zaznaczono inaczej) wskazują, że:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2018 r. (FDA 2018) dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych (EMA Wytyczne), jak również wynikami licznych metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

W badaniu CheckMate 816 profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupach neoNIVO-CT i neoCT, a po dłuższym czasie obserwacji, tj. 41,4 mies. w grupie neoNIVO-CT raportowano nawet istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych łącznie dowolnego stopnia w porównaniu do grupy neoCT. Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych jedynie wysypka dowolnego stopnia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie neoNIVO-CT w porównaniu do grupy neoCT. Nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej porównującej bezpieczeństwo neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT, jednak niwolumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO).

Niwolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ). Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania CheckMate 816 oraz fakt, że niwolumab został zarejestrowany przez EMA niedawno (tj. 26 czerwca 2023 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w wytycznych polskich (PTOK 2022) lub europejskich (ESMO 2021). **Stosowanie niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023) i National Cancer Institute (NCI 2023),** które są często aktualizowane. Dodatkowo, badanie to było jedną z podstaw do opublikowania międzynarodowego konsensusu ekspertów dotyczącego stosowania immunoterapii w NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania (Konsensus 2022). Ponadto, 22 marca 2023 roku niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE NIVO 2023) i 30 marca 2023 r. - od *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH 2023b), we wskazaniu zgodnym z populacją objętą badaniem CheckMate 816, tj. operacyjny NDRP (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) u dorosłych, natomiast 7 września 2023

r. HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą wczesnego dostępu do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach EGFR i ALK, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ (HAS 2023). Należy podkreślić, że ze względu na brak skutecznych opcji terapeutycznych w leczeniu neoadjuwantowym NDRP w Polsce, **niwolumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, a wyniki badania klinicznego CheckMate 816 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.**

Podsumowując, wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznany profil bezpieczeństwa.** Niwolumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołoperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza immunoterapia neoadjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia NDRP na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

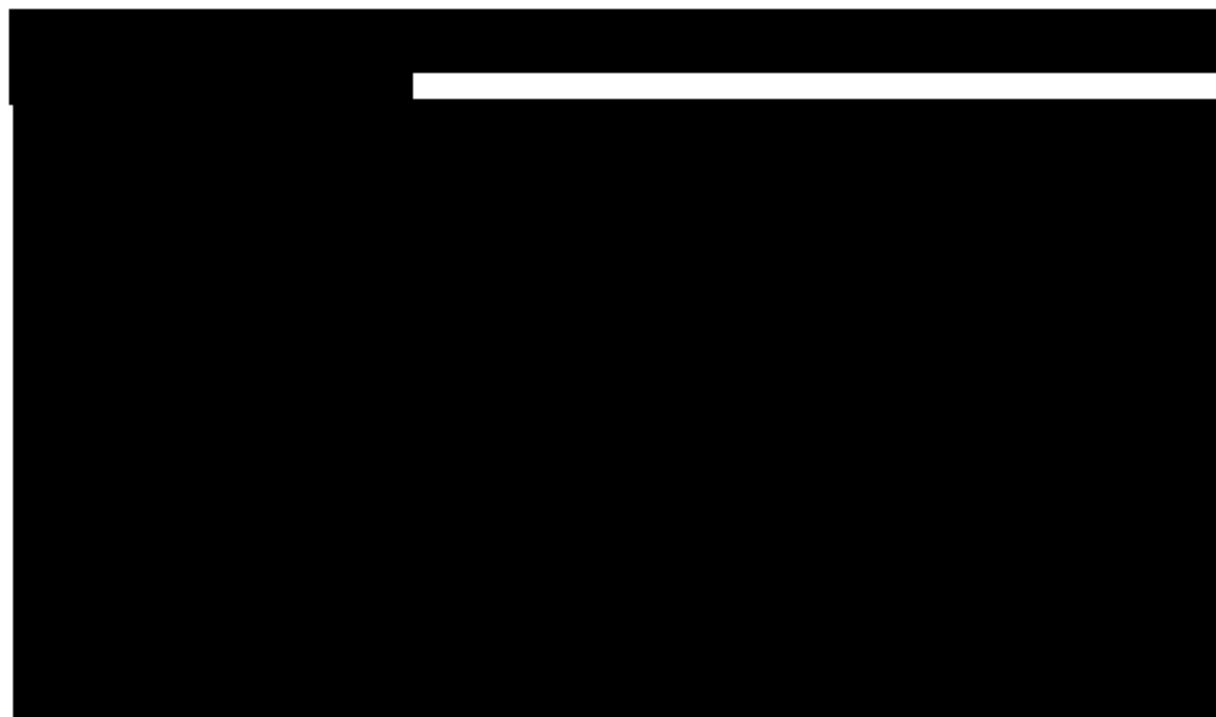
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



13.2 Arkusze oceny wg skali Jadad

Tab. 96. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

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

13.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanie ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 97. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

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

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none">• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,• uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,• przeszukać rejestry badań,• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub• dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• populacje,• interwencje,• komparatory,• efekty zdrowotne,• projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none">• szczegółowo opisać populacje,• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),• opisać warunki badania,• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• nieukrytej alokacji, oraz• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• czynników zakłócających, oraz• błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none">• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p>

<p>Ocena jakości badań wtórnych</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none">• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błęd publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błęd publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none">• nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub• autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none">• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)• Ryzyko błęd poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)• Uwzględnienie ryzyka błęd podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błęd publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.• Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.• Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.• Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

13.5 Spis badań włączonych

Tab. 98. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	CheckMate 816	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2022 May 26;386(21):1973-1985.</p> <p>Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N. Plain language summary of the CheckMate 816 study results: nivolumab plus chemotherapy given before surgery for non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol</i>. 2023 Mar;19(8):549-557.</p> <p>Abstrakty konferencyjne:</p> <p>Deutsch J, Cimino-Mathews A, Thompson E, Wang D, Anders R, Gabrielson E, et al. LBA50 Analysis of pathological features and efficacy outcomes with neoadjuvant nivolumab (N) plus platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in CheckMate 816. <i>Annals of oncology</i> 2022 Vol. 33 Pages S1415-s1416.</p> <p>Felip E, Wang C, Ciuleanu T-E, Saylor G, Tanaka F, Chen K-N, Ito H, Girard N, Lu S, Provencio Pulla M, Mitsudomi T, Awad M, Forde PM, Lawrence R, Taylor F, Worthy G, Blum SI, Vo L, Cai JL, Spicer J. 932MO - Nivolumab (NIVO) plus platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo as neoadjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 816. <i>VOLUME 33, SUPPLEMENT 7, S973-S974, SEPTEMBER 2022</i>. Presented at: ESMO Congress; 2022.</p> <p>Forde P, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad M, et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. <i>Cancer research</i> 2021 Vol. 81 Issue 13 suppl.</p> <p>Forde PM, Spicer J, Girard N, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, Mitsudomi T, Felip E, Swanson SJ, Saylor G, Chen K, Tanaka F, Tran M, Hu N, Cai J, Bushong J, Neely J, Balli D, Broderick SR. Abstract 840 Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> VOLUME 18, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S89-S90, APRIL 2023.</p> <p>Girard N, Spicer J, Provencio M, Lu S, Broderick S, Awad M, et al. Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC): event-free survival (EFS) results from the phase 3 CheckMate 816 trial. <i>Cancer Res</i> 2022;82(12_Suppl):Abstract nr CT012.</p> <p>Provencio-Pulla M, Spicer J, Taube J, Martin C, Spigel D, Wang C, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC): association of pathological regression with event-free survival</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>(EFS) in CheckMate 816. Journal of clinical oncology 2022 Vol. 40 Issue 17.</p> <p>Spicer J, Wang C, Tanaka F, Saylor G, Chen KN, Liberman M, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Journal of clinical oncology 2021 Vol. 39 Issue 15 suppl.</p> <p>Spicer J, Wang C, Tanaka F, et al. Neoadjuvant nivolumab + chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (CheckMate 816). Poster presented at the GECF 14th Congress on Lung Cancer, November 10-12, 2021.</p> <p>Spicer J, Wang C, Tanaka F, Chen KN, Ito H, Liberman M, et al. Event-free survival (EFS) with neoadjuvant nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo by surgical outcomes in resectable nonsmall cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 816. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2023 Vol. 178 Pages S26-s27.</p> <p>Spicer J, Forde PM, Provencio M, et al. Clinical outcomes with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy by definitive surgery in patients with resectable NSCLC: 3-year results from the phase 3 CheckMate 816 trial. Poster 8521. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6; Chicago, IL, & Online.</p> <p>Wang C, Chen KN, Chen Q, Wu L, Wang Q, Li X, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in Chinese patients (pts) with resectable NSCLC in CheckMate 816. Cancer research 2023 Vol. 83 Issue 8.</p>
2	Felip 2010	<p>Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, Alonso G, Borro JM, González-Larriba JL, Torres A, Camps C, Guisjarro R, Isla D, Aguiló R, Alberola V, Padilla J, Sánchez-Palencia A, Sánchez JJ, Hermsilla E, Massuti B; Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3138-45.</p>
3	Scagliotti 2010	<p>Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, Maiorino L, Hatzel M, Leschinger M, Visseren-Grul C, Torri V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):172-8.</p>
4	Pisters 2010	<p>Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, Putnam JB Jr, Chansky K, Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1843-9.</p>
5	Li 2009	<p>Li J, Yu L-C, Chen P, Shi S-B, Dai C-H, Wu JR. Randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer in China. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2009;5:87-94.</p>
6	Girard 2010	<p>Girard N, Mornex F, Douillard JY, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, Grunenwald D, Amour E, Milleron B. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. Lung Cancer. 2010 Jul;69(1):86-93.</p>
7	Katakami 2012	<p>Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, Saka H, Kurata T, Nishimura Y, Fukuoka M. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). <i>Cancer</i> . 2012 Dec 15;118(24):6126-35.
8	Pless 2015	Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, Gerard MA, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC, Mirimanoff RO, Peters S; SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. <i>Lancet</i> . 2015 Sep 12;386(9998):1049-56.
9	Winton 2005	Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2005 Jun 23;352(25):2589-97. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson DH, Kesler KA, Green M, Vincent M, Cormier Y, Goss G, Findlay B, Johnston M, Tsao MS, Shepherd FA. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Jan 1;28(1):29-34.
10	Douillard 2006	Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2006 Sep;7(9):719-27.
11	Ou 2010	Ou W, Sun HB, Ye X, Zhang BB, Yang H, Fang Q, Li P, Wang SY. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2010 Jul;5(7):1033-41.
12	Strauss 2008	Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. <i>J Clin Oncol</i> . 2008 Nov 1;26(31):5043-51.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	NICE STA 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer [ID2694]. Single Technology Appraisal. Committee Papers. 2022.
2	CADTH 2023a	Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Review. Nivolumab (Opdivo). <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> , July 2023, Volume 3, Issue 7. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303-Opdivo-NSCLC.pdf [dostęp 28.09.2023 r.].

13.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 99. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Chen T, Ning J, Campisi A, Dell'Amore A, Ciarrocchi AP, Li Z, Song L, Huang J, Yang Y, Stella F, Luo Q. Neoadjuvant PD-1 Inhibitors and Chemotherapy for Locally Advanced NSCLC: A Retrospective Study. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2022 Mar;113(3):993-999.	Niewłaściwa interwencja*, brak osobnych wyników dla nivolumabu,
2	Dai F, Wu X, Wang X, Li K, Wang Y, Shen C, Zhou J, Niu H, Deng B, Tan Q, Wang R, Guo W. Neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy significantly improved patients' overall survival when compared with neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: A cohort study. <i>Front Oncol.</i> 2022 Oct 24;12:1022123.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
3	Deng H, Liang H, Chen J, Wang W, Li J, Xiong S, Cheng B, Li C, Chen Z, Wang H, Zheng J, Guo Z, He J, Liang W. Preoperative immunochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: an analysis of the clinical outcomes, optimal number of cycles, and peripheral immune markers. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2022 Dec;11(12):2364-2381.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
4	Fang M, Hang Q, Jiang H, Cai L, Hu J, Ying H, Gu Q, Yu X, Liu J, Lai X. Efficacy and safety evaluation of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer in real world. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 12;12:1055610.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
5	Fei K, Guo G, Wang J, Wang Z, Wang Y, Hao X, Zhong J, Guo Q, Guo W, Su W, Zan L, Xu J, Tan F, Zhuang X, Duan J. Effectiveness of neoadjuvant immunochemotherapy compared to neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer patients: Real-world data of a retrospective, dual-center study. <i>Front Oncol.</i> 2023 Mar 30;13:1145303.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
6	Gao Y, Jiang J, Xiao D, Zhou Y, Chen Y, Yang H, Wang L, Zeng J, He B, He R, Li M, Liu Z. Robotic-assisted thoracic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: A real-world prospective cohort study. <i>Front Oncol.</i> 2022 Aug 4;12:969545.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
7	Gu L, Wang X, Sun Y, Xu Y, Niu X, Zhao R, Yao Y, Jian H, Han Y, Wei J, Chen Z, Lu S. An open, observational, three-arm clinical study of 2-3 cycles of treatment as neoadjuvant therapy in operable locally advanced non-small cell lung cancer: An interim analysis. <i>Front Immunol.</i> 2022 Aug 19;13:938269.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
8	Han R, Zhang Y, Wang T, Xiao H, Luo Z, Shen C, Li J, Zhao C, Li L, Zhu M, Du H, Tang H, Ma Z, Wang Y, He Y. Tumor immune microenvironment predicts the pathologic response of neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small-cell lung cancer. <i>Cancer Sci.</i> 2023 Jun;114(6):2569-2583.	Niewłaściwa interwencja*
9	Hu X, Hu C, Liu X, Ma F, Xie J, Zhong P, Tang C, Fan D, Gao Y, Feng X, Ding M, Li D, Liu C. Tumor regression rate, PD-L1 expression, pembrolizumab/nab-paclitaxel-based regimens, squamous cell carcinoma, and comorbidities were independently associated with efficacy of neoadjuvant	Brak osobnych wyników dla nivolumabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. <i>Front Oncol.</i> 2023 Jan 27;12:1057646.	
10	Jiang L, Huang J, Jiang S, Rong W, Shen Y, Li C, Tian Y, Ning J, Chen X, Yang Y, Ding Z, Li Z, Luo Q. The surgical perspective in neoadjuvant immunotherapy for resectable non-small cell lung cancer. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2021 Aug;70(8):2313-2321.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji
11	Liang H, Yang C, Gonzalez-Rivas D, Zhong Y, He P, Deng H, Liu J, Liang W, He J, Li S. Sleeve lobectomy after neoadjuvant chemoimmunotherapy/chemotherapy for local advanced non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2021 Jan;10(1):143-155.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji
12	Sun X, Feng Y, Zhang B, Huang W, Zhao X, Zhang H, Yue D, Wang C. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Pathological Response for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Combined with PD-1 Checkpoint Inhibitors. <i>Cancer Res Treat.</i> 2022 Oct;54(4):1017-1029.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
13	Wang J, Li J, Cai L, Chen S, Jiang Y. The safety and efficacy of neoadjuvant programmed death 1 inhibitor therapy with surgical resection in stage IIIA non-small cell lung cancer. <i>Ann Transl Med.</i> 2021 Mar;9(6):486.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
14	Wang Y, He C, Liu J, Wu S, Huang X, Zhang L, Shu W, Gu C, Wang Y, Zhu L, Hu J. The Safety and Efficacy of Preoperative Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Patients with Stage IIIA-IIIB Lung Squamous Cell Carcinoma. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2023 Apr;71(3):222-230.	Niewłaściwa interwencja*, brak osobnych wyników dla nivolumabu
15	Wu J, Hou L, E H, Zhao Y, Yu X, Xu L, Ning Y, Deng J, Sun K, Zhang J, Wu C, Zhu Y, Zhao D, She Y, Su C, Chen C. Real-world clinical outcomes of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2022 Jan 29;165:115-123.	Brak porównania z wybranymi komparatorami
16	Xu E, David EA, Ding L, Atay SM, McFadden PM, Wightman SC, Kim AW. Sequence of biologic therapies and surgery affects survival in non-small cell lung cancer. <i>J Surg Oncol.</i> 2020 Aug;122(2):320-327.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu
17	Xu K, Yang H, Ma W, Fan L, Sun B, Wang Z, Al-Hurani MF, Schmid RA, Yao F. Neoadjuvant immunotherapy facilitates resection of surgically-challenging lung squamous cell cancer. <i>J Thorac Dis.</i> 2021 Dec;13(12):6816-6826.	Niewłaściwa interwencja*
18	Yue D, Liu W, Chen C, Zhang T, Ma Y, Cui L, Gu Y, Bei T, Zhao X, Zhang B, Bai Y, Romero A, Xu-Welliver M, Wang C, Zhang Z, Zhang B. Circulating tumor DNA predicts neoadjuvant immunotherapy efficacy and recurrence-free survival in surgical non-small cell lung cancer patients. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2022 Feb;11(2):263-276.	Niewłaściwa interwencja*
19	Zhai H, Li W, Jiang K, Zhi Y, Yang Z. Neoadjuvant Nivolumab and Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. <i>Cancer Manag Res.</i> 2022 Feb 9;14:515-524.	Brak porównania z wybranymi komparatorami
20	Zhang B, Xiao H, Pu X, Zhou C, Yang D, Li X, Wang W, Xiao Q. A real-world comparison between neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer. <i>Cancer Med.</i> 2023 Jan;12(1):274-286.	Brak osobnych wyników dla nivolumabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Cao C, Guo A, Chen C, Chakos A, Bott M, Yang CJ, Zielinski R, Melfi F. Systematic Review of Neoadjuvant Immunotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Semin Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2021 Autumn;33(3):850-857.	Niewłaściwa interwencja*
2	Cao C, Le A, Bott M, Yang CJ, Gossot D, Melfi F, Tian DH, Guo A. Meta-Analysis of Neoadjuvant Immunotherapy for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Curr Oncol</i> . 2021 Nov 14;28(6):4686-4701.	Niewłaściwa interwencja*
3	Deng H, Zhao Y, Cai X, Chen H, Cheng B, Zhong R, Li F, Xiong S, Li J, Liu J, He J, Liang W. PD-L1 expression and Tumor mutation burden as Pathological response biomarkers of Neoadjuvant immunotherapy for Early-stage Non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2022 Feb;170:103582.	Brak porównania z wybranymi komparatorami, nieadekwatny cel badania.
4	Dong P, Yan Y, Yang L, Wu D, Wang H, Lv Y, Zhang J, Yu X. Neoadjuvant Immunotherapy Improves Treatment for Early Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>J Oncol</i> . 2022 Sep 30;2022:2085267.	Brak porównania analizowanej interwencji z wybranymi komparatorami
5	Ge S, Huang C. Immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thorac Dis</i> . 2022 Feb;14(2):333-342.	Niewłaściwa interwencja*
6	Jia XH, Xu H, Geng LY, Jiao M, Wang WJ, Jiang LL, Guo H. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> . 2020 Sep;147:143-153.	Niewłaściwa interwencja*
7	Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, Halmos B, Yendamuri S, Velotta JB, Li M. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2022 Feb;11(2):277-294.	Wyniki badania CheckMate 816 na podstawie abstraktu konferencyjnego
8	Liu W, Zhang T, Zhang Q, Li L, Xu C. A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant chemoimmunotherapy in stage III non-small cell lung cancer. <i>BMC Pulm Med</i> . 2022 Dec 29;22(1):490.	Niewłaściwa interwencja*
9	Liu Y, Zhao C, Lu Q, Hu Y. The optimal neoadjuvant regimen for nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2022 Aug 26;101(34):e30159.	Niewłaściwa interwencja*
10	Shinohara S, Takahashi Y, Masago K, Matsushita H, Kuroda H. The beginning of a new era in induction treatment for operable non-small cell lung cancer: a narrative review. <i>J Thorac Dis</i> . 2023 Feb 28;15(2):747-758.	Badania dotyczące immunoterapii nie były wyszukiwane systematycznie
11	Ulas EB, Dickhoff C, Schneiders FL, Senan S, Bahce I. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review. <i>ESMO Open</i> . 2021 Oct;6(5):100244.	Wyniki badania CheckMate 816 na podstawie abstraktu konferencyjnego
12	Xu K, Ni J, Wu X, Xie J, Chen M, Zhang F, Liu H, Zhan P, Lv T, Song Y. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>AME Medical Journal</i> 2022 Vol. 7 Article Number Issue 35.	Wyniki badania CheckMate 816 na podstawie abstraktu konferencyjnego

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Xue C, Dong H, Chen Y, Lu X, Zheng S, Cui H. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. J Coll Physicians Surg Pak. 2022 Jun;32(6):779-788.	Niewłaściwa interwencja*
14	Zhao Z, Gao Y, Xue Q, Gao S, He J. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Resectable Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Target Oncol. 2021 Jul;16(4):425-434.	Niewłaściwa interwencja*

* dawkowanie nivolumabu w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego lub w badaniu efektywności praktycznej jest niezgodne z ChPL lub nieznanne.

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 100. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Nie
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6, 13.1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.5	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 13.1	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczna identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	21
Rys. 2. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	21
Rys. 3. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2020).	22
Rys. 4. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet i mężczyzn w Polsce w 2020 roku (Wojciechowska 2022).	23
Rys. 5. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).	24
Rys. 6. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2020 (Wojciechowska 2022).	25
Rys. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2020).	26
Rys. 8. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).	27
Rys. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).	44
Rys. 10. Schemat badania CheckMate 816.	46
Rys. 11. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu CheckMate 816 (OR).	76
Rys. 12. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu CheckMate 816 (RD).	77
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).	81
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (OR).	82
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (RD).	82
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Forde 2022).	83
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).	84
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).	84
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.	85

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja drugorzędowa, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.	86
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Analiza w podgrupach.	87
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z NDRP stopnia IB/II.	88
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z NDRP stopnia IIIA.	89
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49%.	90
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	91
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z płaskonabłonkowym NDRP.	92
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP.	93
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z pCR i bez pCR.	94
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja chorych z kliresem ctDNA oraz bez klirensu ctDNA.	95
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).	97
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Analiza w podgrupach (Girard 2023).	98
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od podejścia chirurgicznego - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).	98
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od rozległości resekcji - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Girard 2023).	99
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w zależności od przeprowadzenia resekcji radykalnej - definicja drugorzędowa, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (Spicer 2023b).	99
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR)	102

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).....	103
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR).....	103
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).....	103
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (OR).....	104
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), populacja całkowita (RD).....	104
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (OR).....	105
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (RD).....	106
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (OR).....	107
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (RD).....	108
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (OR).....	109
Rys. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 1 (RD).....	110
Rys. 47. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (OR).....	111
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje, cz. 2 (RD).....	112
Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje (RD).....	113
Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. bez zdarzeń (EFS), subpopulacje (RD).....	114
Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).....	115
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).....	115
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR).....	116
Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD).....	117
Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Populacja całkowita.....	117

Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Populacja całkowita (OR). 118	118
Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Populacja całkowita (RD). 118	118
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w poszczególnych subpopulacjach chorych. 119	119
Rys. 59. Odsetek pacjentów z pCR w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono klirens ctDNA oraz brak klirensu ctDNA. 120	120
Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzono klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA (OR). 121	121
Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzono klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA (RD). 121	121
Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (OR). 122	122
Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (RD). 123	123
Rys. 64. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) (OR) 123	123
Rys. 65. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) (RD) 124	124
Rys. 66. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w poszczególnych subpopulacjach chorych..... 124	124
Rys. 67. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo) 126	126
Rys. 68. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (OR). 127	127
Rys. 69. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo) (RD). 127	127
Rys. 70. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji 29,5 mies. 128	128
Rys. 71. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji 41,4 mies. 128	128
Rys. 72. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS) (OR)..... 129	129
Rys. 73. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS) (RD)..... 130	130

Rys. 74. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).....	131
Rys. 75. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).....	131
Rys. 76. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). Mediana czasu obserwacji: 29,5 mies.....	133
Rys. 77. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM). Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.	133
Rys. 78. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies. (Spicer 2023b).	134
Rys. 79. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - populacja całkowita (OR).	135
Rys. 80. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) (RD).	136
Rys. 81. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - subpopulacja chorych po resekcji radykalnej (OR).....	136
Rys. 82. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - subpopulacja chorych po resekcji radykalnej (RD).	137
Rys. 83. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - subpopulacja chorych bez resekcji radykalnej (OR).	137
Rys. 84. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) - subpopulacja chorych bez resekcji radykalnej (RD).....	138
Rys. 85. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR).....	139
Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD).	140
Rys. 87. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR).....	140
Rys. 88. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD).....	141
Rys. 89. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, którzy przeszli operację (OR).	145
Rys. 90. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, którzy przeszli operację (RD).	145
Rys. 91. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których odwołano operację (OR).	145

Rys. 92. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których odwołano operację (RD).	146
Rys. 93. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których opóźniono operację (OR).	146
Rys. 94. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Pacjenci, u których opóźniono operację (RD).	147
Rys. 95. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Długość opóźnienia operacji (OR).	147
Rys. 96. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Długość opóźnienia operacji (RD).	148
Rys. 97. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 1 (OR).....	148
Rys. 98. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 1 (RD).	148
Rys. 99. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 2 (OR).....	149
Rys. 100. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Podejście chirurgiczne, cz. 2 (RD).....	149
Rys. 101. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Typ operacji (OR).....	150
Rys. 102. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Typ operacji (RD).	151
Rys. 103. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 1 (OR).	151
Rys. 104. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 1 (RD).	152
Rys. 105. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 2 (OR).	152
Rys. 106. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Kompletność resekcji, cz. 2 (RD).	153
Rys. 107. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2).....	154
Rys. 108. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies. (Spicer 2023b).	155
Rys. 109. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).....	156
Rys. 110. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).	156
Rys. 111. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów po resekcji radykalnej, którzy przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).	157

Rys. 112. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów po resekcji radykalnej, którzy przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).	157
Rys. 113. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli resekcji radykalnej i przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (OR).....	158
Rys. 114. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli resekcji radykalnej i przeżyli 12, 24 i 36 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2) (RD).....	158
Rys. 115. Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej w guzie pierwotnym w grupie neoNIVO-CT.	160
Rys. 116. Głębokość odpowiedzi patomorfologicznej w guzie pierwotnym w grupie neoCT.	161
Rys. 117. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Nawrót po operacji (OR).....	162
Rys. 118. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Nawrót po operacji (RD).....	162
Rys. 119. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).....	163
Rys. 120. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).....	164
Rys. 121. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR) (OR).	165
Rys. 122. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR) (RD).	165
Rys. 123. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (OR).	166
Rys. 124. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo) (RD).	167
Rys. 125. Wyjściowy wskaźnik stanu zapalnego w zależności od uzyskanej odpowiedzi patomorfologicznej.....	167
Rys. 126. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) u pacjentów z wyjściowym wysokim i niskim wskaźnikiem stanu zapalnego.	168

.....	169
.....	170

.....	170
.....	171
.....	171
.....	171
.....	172
.....	172
.....	173
.....	173
.....	174
.....	174
.....	175
.....	175
.....	176
.....	176

Rys. 143. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 1 (OR) 182

Rys. 144. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 1 (RD) 183

Rys. 145. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 2 (OR). 184

Rys. 146. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 29,5 mies. obserwacji, cz. 2 (RD) 184

Rys. 147. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 41,4 mies. obserwacji (OR). 185

Rys. 148. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dowolnego stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD). 186

Rys. 149. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR) 188

Rys. 150. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD)..... 189

Rys. 151. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (OR). 190

Rys. 152. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (RD). 191

Rys. 153. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (OR) 193

Rys. 154. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (RD) 194

Rys. 155. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 29,5 mies. obserwacji (OR). 197

Rys. 156. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 29,5 mies. obserwacji (RD). 198

Rys. 157. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD) 199

Rys. 158. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia po 41,4 mies. obserwacji (RD) 200

Rys. 159. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (OR). 202

Rys. 160. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (RD). 203

Rys. 161. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (OR) 204

Rys. 162. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (RD). 205

Rys. 163. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia (OR). 206

Rys. 164. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia (RD)..... 207

..... 230

..... 231

..... 231

[Redacted]	232
[Redacted]	232
[Redacted]	233
[Redacted]	233
[Redacted]	234
[Redacted]	234
[Redacted]	... 235
[Redacted]	235
[Redacted]	236
[Redacted]	236
[Redacted]	237
[Redacted]	237
[Redacted]	238
[Redacted]	238
[Redacted]	239
[Redacted]	239
[Redacted]	239

[REDACTED]	240
[REDACTED]	240
[REDACTED]	240
[REDACTED]	241
[REDACTED]	241
[REDACTED]	242
[REDACTED]	242
[REDACTED]	243
[REDACTED]	243
[REDACTED]	244
[REDACTED]	244
[REDACTED]	245
[REDACTED]	245
[REDACTED]	246
[REDACTED]	246
[REDACTED]	247
[REDACTED]	247
[REDACTED]	248

[REDACTED]	248
[REDACTED]	248
[REDACTED]	249
[REDACTED]	249
[REDACTED]	250
[REDACTED]	250
[REDACTED]	251
[REDACTED]	251
[REDACTED]	251
[REDACTED]	252
[REDACTED]	253
[REDACTED]	253
[REDACTED]	254
[REDACTED]	254
[REDACTED]	255
[REDACTED]	255

[Redacted]	256
[Redacted]	256
[Redacted]	257
[Redacted]	257
[Redacted]	257
[Redacted]	258
[Redacted]	258
[Redacted]	259

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium II-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.....	9
Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.....	10
Tab. 3. Wyniki analizy skuteczności w populacji całkowitej z badania CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.....	10
.....	12
Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	19
Tab. 6. Współczynniki zapadalności i umieralności na raka płuca (ICD 10: C33-34) na świecie wg wieku (GLOBOCAN 2020).	20
Tab. 7. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	20
Tab. 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2020 (KRN)	23
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2020 roku (GLOBOCAN 2020).	26
Tab. 10. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 (rak tchawicy oskrzela i płuca) w 2018 roku w Polsce (KRN, Wojciechowska 2020)	27
Tab. 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).....	28
Tab. 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018-I półrocze 2022 w oparciu o dane NFZ (AWA Tecentriq 2023).	28
Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 28.09.2023 r.....	34
Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 28.09.2023 r.....	35
Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 28.09.2023 r.	35
Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 28.09.2023 r.	36
Tab. 17. Charakterystyka badań wtórych włączonych do opracowania.....	41
Tab. 18. Ocena wiarygodności opracowań wtórych oraz wyniki.	42
Tab. 19. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	48
Tab. 20. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	51
Tab. 21. Schematy leczenia stosowane w poszczególnych badaniach randomizowanych włączonych do analizy.....	52

Tab. 22. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).....	54
Tab. 23. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	56
Tab. 24. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	58
Tab. 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CheckMate 816.....	64
Tab. 26. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach randomizowanych włączonych do analizy.	66
Tab. 27. Stopień zaawansowania nowotworu w badaniach randomizowanych włączonych do analizy.	67
Tab. 28. Zestawienie predefiniowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy.	68
Tab. 29. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach włączonych do analizy, cz.1.....	73
Tab. 30. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CheckMate 816.....	75
Tab. 31. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 28.09.2023 r.	78
Tab. 32. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 28.09.2023 r.	78
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).....	80
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, mediana okresu obserwacji 41,4 mies. (ChPL Opdivo).	81
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	82
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS). Subpopulacja chorych w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	83
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), mediana czasu obserwacji 29,5 mies. Populacja całkowita.	85
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 29,5 mies. (Spicer 2023a).	95
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - definicja główna, mediana czasu obserwacji 41,4 mies.	96
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzeń (EFS).....	100
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).....	115

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).....	115
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	116
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	116
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Populacja całkowita.	117
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) w subpopulacji chorych, u których stwierdzono klirens ctDNA i brak klirensu ctDNA.	120
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Duża odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	122
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Duża odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	122
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR).	123
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (ChPL Opdivo).	125
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. (ChPL Opdivo).	126
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie całkowite (OS).....	127
Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. (OS).	129
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).	130
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub przerzuty odległe (DM). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).	131
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).	131
Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).	132
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.....	134

Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies., 24 mies. i 36 mies. bez zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).	134
Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odpowiedź na leczenie.	138
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Punkty końcowe ciągłe związane z operacją.	141
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Punkty końcowe dychotomiczne związane z operacją.	143
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2)	153
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Przeżycie wolne od zdarzeń po kolejnej linii leczenia (EFS2) w zależności od przejścia resekcji radykalnej. Mediana czasu obserwacji: 41,4 mies.	154
Tab. 65. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. i 24 mies. bez zdarzenia po kolejnej linii leczenia (EFS2).	155
Tab. 66. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Jakość życia pacjentów w okresie leczenia neoadjuwantowego.	159
Tab. 67. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Jakość życia w okresie leczenia neoadjuwantowego i po operacji u pacjentów, którzy przeszli operację (NICE STA 2022).	160
Tab. 68. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Nawrót po operacji (RD).	161
Tab. 69. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA)	163
Tab. 70. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR). Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo)	163
Tab. 71. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu lokoregionalnego (), minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium IB-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (BMS NMA).	164
Tab. 72. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR) (BMS NMA).	164
Tab. 73. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny (LR).	165
Tab. 74. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Czas do jakiegokolwiek progresji, minimalny okres obserwacji 32,9 mies. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo)	166
Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła jakakolwiek progresja. Subpopulacja pacjentów w stadium II-IIIa* z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (AE Opdivo).	166
.....	169

Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816 dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.	178
Tab. 78. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816 dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies. (Forde 2023, Girard 2023)	179
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.	180
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.	180
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR)	187
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją (OR)	189
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.	191
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia dla mediany czasu obserwacji 29,5 mies.	196
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Zdarzenia niepożądane łącznie 3-4 stopnia dla mediany czasu obserwacji 41,4 mies.	196
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia (OR)	201
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z operacją 3-4 stopnia (OR)	203
Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia.	205
Tab. 89. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	209
Tab. 90. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab.	211
Tab. 91. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium II-III A i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.	220
Tab. 92. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji chorych w stadium IB-III A i z PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.	221
Tab. 93. Wyniki analizy skuteczności w populacji całkowitej z badania CheckMate 816: neoNIVO-CT vs neoCT.	222
Tab. 94. Wyniki metaanalizy sieciowej: neoNIVO-CT vs neoCT vs neoCRT vs adjCT vs S. Pacjenci włączani do badań przed operacją i po całkowitej resekcji. Badanie CheckMate 816: subpopulacja chorych w stadium II-III A z PD-L1 $\geq 1\%$, II analiza okresowa (model efektów stałych).	224
.....	229
Tab. 96. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996)	259
Tab. 97. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	261
Tab. 98. Spis badań włączonych do przeglądu.	266
Tab. 99. Spis badań wykluczonych.	269

Tab. 100. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). 272

Bibliografia

- Adamek 2021** Adamek M, Chrostowska-Wynimko J, Głogowski M et al. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenie raka płuca. Instytut innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju, Stowarzyszenie Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej 2021.
- APD Opdivo** ██████████ Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- AWA Tecentriq 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.2.2023. Data ukończenia: 23 marca 2023 r.
- BMS NMA** ██████████
██████████
██████████
██████████
• ██████████
- CADTH 2023b** CADTH Reimbursement Recommendation. Nivolumab (Opdivo). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303%20Opdivo%20NSCLC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf> [dostęp 28.09.2023 r.].
- ChPL Opdivo** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.]
- EIU 2019** The Economist Intelligence Unit. Breathing in a new era: a comparative policies across Europe. Dostęp online: <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/Lung-Cancer%20in-Europe-EIU-2019-9-10-final.pdf> [dostęp: 28.09.2023 r.]
- EMA Wytyczne** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.]
- ESMO 2021** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escricu C, Peters S. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-iv21.
Remon J, Soria J-C, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate - Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 01 September 2021.
- FDA 2017** Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2017. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safe-ty-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 28.09.2023 r.]

FDA 2017a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2017. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp 28.09.2022 r.]
FDA 2018a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2018. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018 [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2019	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2019. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021b	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). July - September 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2022	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2022. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
GLOBOCAN 2020	International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 28.09.2023 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .

Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> , 1996;17:1-12.
Konseensus 2022	Liang W, Cai K, Cao Q, Chen C, Chen H, Chen J, Chen KN, Chen Q, Chu T, Dong Y, Fan J, Fang W, Fu J, Fu X, Gao S, Ge D, Geng G, Geng Q, He J, Hu J, Hu J, Hu WD, Jiang F, Jiang T, Jiao W, Li HC, Li Q, Li S, Li S, Li X, Liao YD, Liu C, Liu H, Liu Y, Lu Z, Luo Q, Ma H, Pan X, Qiao G, Ren S, Shen W, Song Y, Sun D, Wang G, Wang J, Wang M, Wang Q, Wang WX, Wei L, Wu M, Wu N, Xia H, Xu SD, Yang F, Yang K, Yang Y, Yu F, Yu ZT, Yue DS, Zhang L, Zhang W, Zhang Z, Zhao G, Zhao J, Zhao X, Zhou C, Zhou Q, Zhu K, Zhu Y, Hida T, Dempke WCM, Rossi A, de Perrot M, Ramirez RA, Provencio M, Lee JM, Passaro A, Spaggiari L, Spicer J, Girard N, Forde PM, Mok TSK, Cascone T, He J. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2022 Sep;11(9):1742-1762.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Płuca i opłucna. https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa [dostęp 28.09.2023 r.].
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 02.10.2023 r.].
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2023 - February 17, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 18.09.2023 r.]
NCI 2023	National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq [dostęp 18.09.2023 r.]
NICE NIVO 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA876]. Published: 22 March 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta876 [dostęp 18.09.2023 r.]
NICE STA 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer [ID3757]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta876/documents/committee-papers [dostęp 28.09.2023 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 28.09.2023 r.].
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract</i> . 2022; 18. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/OC.P.2021.0022/62259 [dostęp: 28.09.2023 r.].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Wojciechowska 2020	Wojciechowska U, Didkowska J, Michatek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.

**Wojciechowska
2022**

Wojciechowska U, Barańska K, Michatek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022.
https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf [dostęp: 28.09.2023 r.].