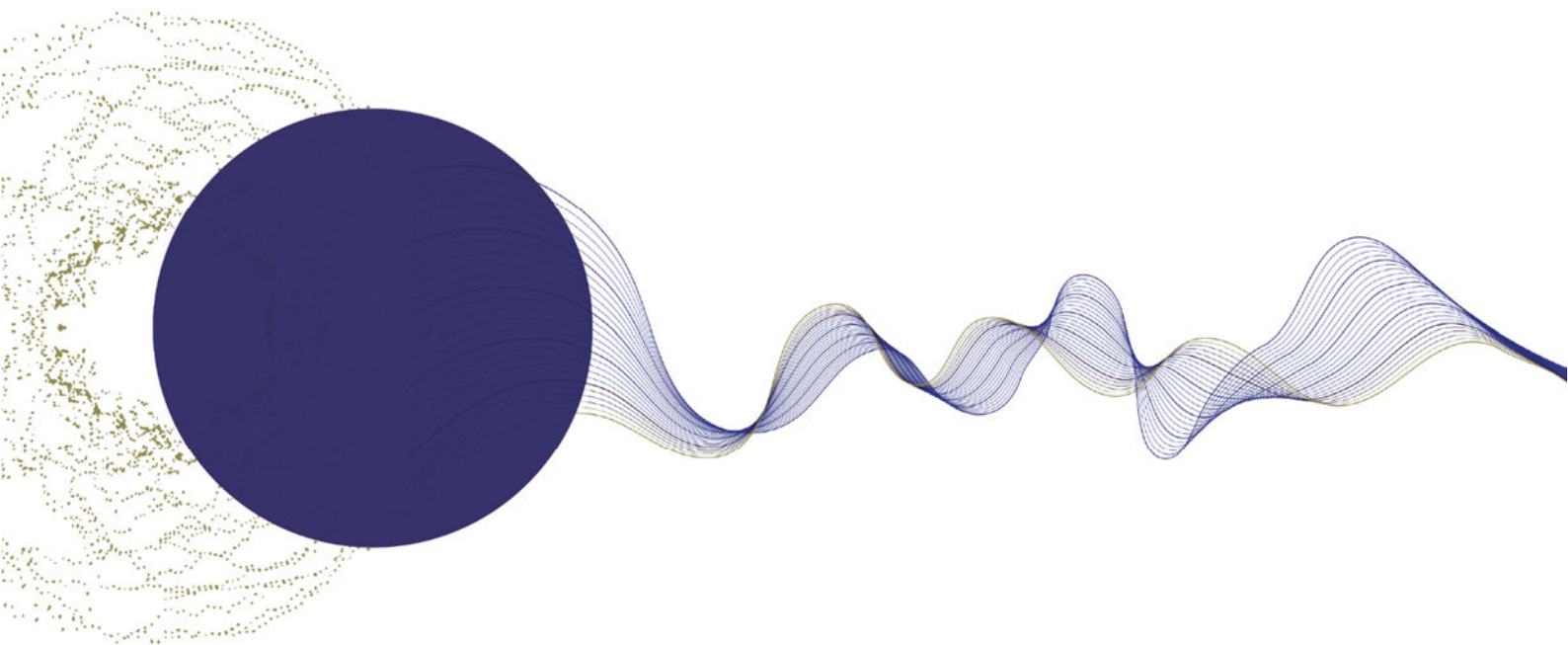




ANALIZA KLINICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny

WERSJA 2.0,
KRAKÓW 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 20 marca 2025 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Wstęp.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej.....	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	10
2. Problem zdrowotny.....	11
3. Metodyka analizy klinicznej.....	12
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	12
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	12
3.3. Wyszukiwanie badań.....	14
3.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej.....	14
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	16
3.5. Ekstrakcja danych.....	17
3.6. Analiza statystyczna.....	17
4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych.....	19
4.1. Przeszukanie 1 (interwencja).....	19
4.2. Przeszukanie 2 (komparatory).....	22
5. Charakterystyka badań.....	24
5.1. Badania dla tislelizumabu.....	24
5.2. Badania dla niwolumabu.....	26
5.3. Ocena homogeniczności badań.....	27
6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji.....	30
6.1. Wyniki badań randomizowanych.....	30
6.1.1. Przeżycie całkowite (OS).....	30
6.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	35
6.1.3. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	37
6.1.4. Jakość życia.....	39
6.1.5. Bezpieczeństwo.....	40
6.2. Wyniki badań nieprerobionych.....	47
6.2.1. Wyniki badań nieprerobionych.....	47
6.2.2. Wyniki badań nieprerobionych.....	50
6.2.3. Wyniki badań nieprerobionych.....	51
7. Ocena korzyści klinicznej ESMO-MCBS.....	54
8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	56
8.1. Alerty bezpieczeństwa.....	56

8.2.	Raportowane działania niepożądane.....	58
8.3.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	60
9.	Opracowania wtórne	66
10.	Ograniczenia	69
11.	Dyskusja.....	72
12.	Wnioski.....	76
13.	Bibliografia	77
14.	Spis tabel, wykresów i rysunków	82
Aneks A.	Dodatkowe informacje	85
A.1.	Strategia wyszukiwania badań	85
A.1.1.	Przeszukanie 1	85
A.1.2.	Przeszukanie 2	87
A.2.	Charakterystyka badań randomizowanych.....	89
A.2.1.	RATIONALE-302	89
A.2.2.	ATTRACTION-3.....	94
A.3.	Ocena wiarygodności badań w analizie klinicznej	98
A.3.1.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych.....	98
A.3.2.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	105
A.4.	Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej dla interwencji.....	106
A.4.1.	Wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na region geograficzny	106
A.4.2.	Wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na ekspresję PD-L1	111
A.4.3.	Dodatkowe wyniki do jakości życia	116
	 	119
	 	119
	 	123
	 	126
A.6.	Wyniki zestawienia jakościowego	133
A.7.	Definicje punktów końcowych.....	138
A.8.	Badania wykluczone.....	140
A.8.1.	Przeszukanie dla interwencji.....	140
A.8.2.	Przeszukanie dla komparatorów.....	144
A.9.	Formularze wykorzystane w analizie klinicznej.....	145
A.9.1.	Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	145
A.9.2.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją	149
A.9.3.	Formularz do ekstrakcji danych z badań.....	153

Indeks skrótów

ADR	Działania niepożądane <i>Adverse drug reaction</i>
AESI	Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu <i>Adverse event of special interest</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności <i>Confidence intervals</i>
CTH	Chemioterapia
DCR	Stopień kontroli choroby <i>Disease control rate</i>
DILIrank	Klasyfikacja leków w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby <i>Drug Induced Liver Injury Rank</i>
DOC	Docetaksel
DOR	Czas trwania odpowiedzi <i>Duration of response</i>
ECOG	Skala sprawności wg ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ESCC	Rak płaskonabłonkowy przełyku <i>Esophageal squamous cell carcinoma</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
IRI	Irynotekan
IRT	Technologia Interaktywnej Odpowiedzi <i>Interactive Response Technology</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>Intention-to-treat</i>
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów <i>Least square mean</i>
MAIC	Porównanie pośrednie metodą dostosowania populacji <i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MD	Różnica średnich <i>Mean difference</i>
NIV	Niwolumab

NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>Number needed to harm</i>
NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego <i>Number needed to treat</i>
OR	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie <i>Overall response rate</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PAC	Paklitaksel
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 <i>Programmed death receptor 1</i>
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 <i>Programmed death ligand 1</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>Progression-free survival</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne <i>Randomized controlled trial</i>
RD	Różnica ryzyka <i>Risk difference</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
STC	Porównanie pośrednie metodą STC <i>Simulated treatment comparison</i>
TEAE	Działanie niepożądane wynikające z leczenia <i>Treatment-emergent adverse event</i>
TIS	Tislelizumab
TRAE	Działanie niepożądane związane z leczeniem <i>Treatment-emergent adverse event</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w monoterapii, w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów (niwolumab w monoterapii, chemioterapia standardowa) w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC, *esophageal squamous cell carcinoma*), po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rozdz. 4.3).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł. Pierwsze przeszukanie ukierunkowane było na identyfikację badań dla ocenianej interwencji (tislelizumab), natomiast drugie dla komparatora (niwolumab w monoterapii).

WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III dla porównania tislelizumabu względem chemioterapii standardowej (paklitaksel, docetaksel lub irynotekan w monoterapii) – RATIONALE-302 oraz 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III dla porównania niwolumabu względem chemioterapii standardowej (paklitaksel lub docetaksel w monoterapii) – ATTRACTION-3.

Ponadto do analizy klinicznej włączono 4 przeglądy systematyczne, [REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Wyniki porównań bezpośrednich

Leczenie tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii standardowej (paklitaksel, docetaksel lub irynotekan w monoterapii) wiązało się z istotnym statystycznie:

[REDACTED] wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) [REDACTED]; [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących [REDACTED]

[REDACTED] ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR): [REDACTED]

- potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (cORR): RR = 2,29 [1,33; 3,95], OR = 2,57 [1,40; 4,71], NNT = 12 [8; 31],
 [REDACTED] częściową odpowiedzią na leczenie (PR [REDACTED])
- poprawą jakości życia (*cut-off*: 1 XII 2020):
 - mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla:
 - ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL) w 12 tyg.: MD = 5,8 [2,0; 9,5] pkt, p = 0,0028 i 18 tyg.: 8,1 [3,4; 12,8] pkt, p = 0,0008,
 - funkcjonowania fizycznego w 18 tyg.: MD = 4,2 [0,4; 8,1] pkt, p = 0,0327,
 - zmęczenia w 12 tyg.: -7,8 [-12,6; -3,1] pkt, p = 0,0014 i 18 tyg. MD = -5,4 [-10,5; -0,3], p = 0,0379;
 - mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-OES18 dla:
 - jedzenia w 18 tyg.: MD = -5,2 [-10,3; 0,0], p = 0,0487,
 - refluksu w 12 tyg.: MD = -4,1 [-7,6; -0,6], p = 0,0229;
 - mierzoną kwestionariuszem EQ-5D-5L:
 - na skali wzrokowo-analogowej w 18 tyg.: MD = 5,30 [2,60; 8,00];
- wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia (*cut-off*: 28 XII 2022):
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Wyniki w podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego były spójne z wynikami w populacji ogólnej.

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki porównań bezpośrednich

Stosowanie tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią standardową związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych [REDACTED]

- zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE):

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

- związanych z leczeniem (TRAE):

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W odniesieniu do szczegółowych TEAE, podczas leczenia tislelizumabem istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z chemioterapią raportowano nudności, biegunki (w tym ≥ 3 . stopnia), wymioty, zmniejszenie apetytu, złe samopoczucie, łysienie, spadek liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadek liczby neutrofilii (w tym ≥ 3 . stopnia), spadek liczby limfocytów ≥ 3 . stopnia, anemia (w tym ≥ 3 . stopnia), leukopenię (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenię (w tym ≥ 3 . stopnia). Podobnie w przypadku z zdarzeń sklasyfikowanych jako związane z leczeniem, w grupie tislelizumabu obserwowano niższe ryzyko łysienia, biegunek (w tym ≥ 3 . stopnia), nudności, wymiotów, zaparć, astenii, zmęczenia, złego samopoczucia, zmniejszenia apetytu, spadku masy ciała, oraz leukopenii (w tym ≥ 3 . stopnia), anemii (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenii (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby neutrofilii (w tym ≥ 3 . stopnia) i spadku liczby limfocytów ≥ 3 . stopnia.

W grupie tislelizumabu istotnie częściej w porównaniu z chemioterapią występowały: wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) (w tym związany z leczeniem), niedoczynność tarczycy (w tym związana z leczeniem) oraz dysfagia ≥ 3 . stopnia. Terapia tislelizumabem była również związana z istotnie częstszym występowaniem zdarzeń specjalnego zainteresowania (głównie o pochodzeniu immunologicznym) ogółem i w stopniu ≥ 3 , w tym w szczególności niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc o podłożu immunologicznym.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

WNIOSKI

Tislelizumab w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), oferuje chorym wydłużenie przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia i profilu bezpieczeństwa w porównaniu do standardowej chemioterapii. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii oraz znaczące korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia, refundacja tislelizumabu znacząco wpłynie na zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii, a tym samym przyczyni się do dalszego postępu w leczeniu ESCC w Polsce, oferując pacjentom poprawę standardu opieki onkologicznej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w monoterapii, w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC, *esophageal squamous cell carcinoma*), po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rozdz. 4.3).

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar		Definicja
Punkty końcowe	Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rozdz. 4.3).
	Interwencja	Tislelizumab (TIS, Tevimbra®) w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).
Punkty końcowe	Komparatory	- niwolumab w monoterapii (NIV), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, - chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej
	Skuteczność	Punkty końcowe związane z: • przeżyciem całkowitym (OS, <i>overall survival</i>), • przeżyciem wolnym od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>), • odpowiedzią na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>), • czasem odpowiedzi na leczenie (DOR, <i>duration of response</i>), • jakością życia
	Bezpieczeństwo	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD), będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tevimbra® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej.

Pierwszą strategię (przeszukanie 1) ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (tislelizumab) w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą tislelizumabu oraz przeglądów systematycznych.

Drugą strategię (przeszukanie 2) zaprojektowano w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych dla niwolumabu (Tabela 3).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3).

Tabela 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla tislelizumabu (przeszukanie 1)

Obszar	Przeszukanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rozdz. 4.3).	Inna niż zdefiniowana
Interwencja	Tislelizumab (Tevimbra®) w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż zdefiniowana
Komparatory	- niwolumab w monoterapii (NIV) w dawkowaniu zgodnym z ChPL, - chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej <i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.</i>	Inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: - przeżyciem całkowitym (OS), - przeżyciem wolnym od progresji (PFS), - odpowiedzią na leczenie (ORR), - czasem trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - jakością życia, - bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	- Badania randomizowane - Badania nierandomizowane - Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej bezpośrednio porównujące interwencję z komparatorami - Przeglądy systematyczne - Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	- Opracowania wtórne inne niż przeglądy systematyczne (np. prace pogładowe, komentarze i wywiady) - Przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktu - Przeglądy systematyczne, w których wyniki i wnioski odnoszą się do różnych przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla niwolumabu (przeszukanie 2)

Obszar	Przeszukanie dla komparatora	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (APD, Rozdz. 4.3.)	Inna niż zdefiniowana
Interwencja	Niwolumab (Opdivo®) w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inna niż zdefiniowana
Komparatory	Dowolny	Nie dotyczy
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: - przeżyciem całkowitym (OS), - przeżyciem wolnym od progresji (PFS), - odpowiedzią na leczenie (ORR), - czasem trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - jakością życia, - bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników

Obszar	Przeszukanie dla komparatora	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	• Badania randomizowane	• Inna niż zdefiniowana

3.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych dla każdego ze zdefiniowanych przeszukań, przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączone operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategie wyszukiwania, wykorzystane do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategie wyszukiwania obejmowały wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwań do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustalone strategie zostało przeprowadzone przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,

- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

W przeszukaniu uwzględniono następujące źródła informacji medycznej dla odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne i opracowania oparte o przegląd systematyczny literatury, np. meta-analizy):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,
 - Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych:
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

Ponadto w Analizie Klinicznej uwzględniono dokumenty dostarczone przez Zamawiającego, opisujące metodykę i wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą STC (*Simulated treatment comparison*) [4, 5].

Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej miało miejsce 17.03.2025 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym *opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [6]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [7].

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

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

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.9.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■).

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

3.6. Analiza statystyczna

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*), ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych (np. jakość życia) prezentowano w postaci różnicy średnich (MD, *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p, o ile były one dostępne. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence intervals*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, o ile były one dostępne. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- CurveSnap ver.1.1 (program do odczytywania wartości z wykresów).

PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku dostępności badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z którymkolwiek komparatorem, rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego. W pierwszej kolejności brano pod uwagę porównanie pośrednie metodą Buchera, a następnie metody związane z dostosowaniem populacji, a na końcu – zestawienie jakościowe. Wybór metody porównania był uzależniony od wyników przeprowadzonej oceny homogeniczności badań (Rozdz. 5.3), w ramach której uwzględniono aspekty, takie jak dostępność i porównywalność wspólnego ramienia referencyjnego oraz homogeniczność populacji w badaniach włączonych do porównania.

W przypadku stwierdzenia braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera, za preferowaną metodę uznano porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji

[REDACTED]

[REDACTED] [9]. Szczegółowe założenia i sposób implementacji ww. metody opisano w Aneksie (Rozdz. A.5.3).

[REDACTED]

[REDACTED] uzupełniającą przedstawiono wyniki zestawień jakościowych. W ramach tego porównania, wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci liczby i odsetka pacjentów ze zdarzeniem, tj. n/N (%), a dla punktów końcowych zależnych od czasu (np. OS, PFS) - w postaci median oraz odsetka pacjentów wolnych od zdarzenia z 95-procentowym przedziałem ufności (95% CI). **Porównania te należy interpretować z ostrożnością**, z uwagi na znaczące różnice w charakterystykach populacji oraz w zakresie skuteczności leczenia w ramieniu referencyjnym (chemioterapia). Zestawienie wyników zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.6).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Przeszukanie 2 (komparatory)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 991 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów pozostało 726 pozycji.

Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 17 publikacji. Kryteria włączenia spełniło 1 badanie randomizowane (13 publikacji) (Tabela 5).

Poniżej zamieszczono schemat PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.8.2).

Tabela 5.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie 2 (komparatory)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
ATTRACTION-3	Ajani 2022	Abstrakt do badania ATTRACTION-3	[45]
	Chin 2021	Abstrakt do badania ATTRACTION-3	[46]
	Cho 2019	Abstrakt do badania ATTRACTION-3	[47]
	EUCTR2015-003339-36	Raport ze strony EU CTR do badania ATTRACTION-3	[48]
	Kato 2019	Publikacja główna do badania ATTRACTION-3	[49]
	NA 2019	Erratum do badania Kato 2019	[50]
	NCT02569242 2015	Raport ze strony clinicaltrials.gov do badania ATTRACTION-3	[51]
	Okada 2022	Publikacja główna do badania ATTRACTION-3	[52]
	Pelosof 2021	Publikacja zawierająca wyniki badania ATTRACTION-3	[53]
	Raport EMA	Raport EMA zawierający wyniki badania ATTRACTION-3	[54]
	Raport FDA	Raport FDA zawierający wyniki badania ATTRACTION-3	[55]
	Takahashi 2021	Publikacja do badania ATTRACTION-3 obejmująca populację azjatycką	[56]
	Thuss-Patience 2020	Abstrakt do badania ATTRACTION-3	[57]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Charakterystyka badań

Szczegółową charakterystykę wraz z oceną wiarygodności włączonych do analizy klinicznej badań eksperymentalnych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2 i A.3)

5.1. Badania dla tislelizumabu

RATIONALE-302

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego, zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT) – RATIONALE 302, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia tislelizumabem w porównaniu do standardu postępowania, tj. wyboru badacza między paklitaksel, docetaksel i irynotekanem w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, z progresją nowotworu w trakcie lub po pierwszej linii leczenia systemowego.

Randomizację ze stratyfikacją wg regionu geograficznego (Azja vs Japonia vs USA/UE), stanu sprawności ogólnej ECOG (0 vs 1) i rodzaju chemioterapii wybranej przez badacza (paklitaksel vs docetaksel vs irynotekan) przeprowadzano za pośrednictwem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, *Interactive Response Technology*), która zapewnia utajnienie kodu alokacji, aż do zakończenia procesu przydziału uczestników do grup. W trakcie badania, zarówno personel medyczny jaki i uczestnicy byli świadomi rodzaju stosowanej terapii (badanie niezaślepienie). W badaniu testowano hipotezę zakładającą wyższą skuteczność (*superiority*) terapii tislelizumabem w porównaniu z chemioterapią.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), drugorzędowo analizowano natomiast przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), jakość życia i bezpieczeństwo. Skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), natomiast bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, w ramionach zgodnych z faktycznie otrzymanym leczeniem. Drugorzędowo oceniano również skuteczność terapii w populacji z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) $\geq 10\%$. Sponsorem badania była firma BeiGene.

Do badania włączono 512 pacjentów, z czego do grupy badanej jak i kontrolnej zrandomizowano po 256 uczestników. Większość badanej populacji stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego (80%), przy czym w publikacjach dostępne są odpowiednie analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na region geograficzny i rasę, w tym również dla pacjentów pochodzenia europejskiego

i północnoamerykańskiego. Mediana wieku chorych wynosiła 62 lata w grupie badanej i 63 lata w grupie kontrolnej, a pacjenci w wieku <65 lat stanowili odpowiednio 61% i 63% wszystkich uczestników badania. Większość chorych cechowała się również dobrym stanem sprawności ogólnej tj. 1 wg ECOG (74–77%). Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, w tym chemioterapię opartą na pochodnych platyny zastosowano uprzednio u niemal wszystkich chorych (97–98%). W momencie włączenia do badania, prawie wszyscy chorzy znajdowali się w stadium przerzutowym (92–98%).

W obrębie charakterystyk wyjściowych zidentyfikowano pewne rozbieżności w zakresie rozkładu poszczególnych cech pomiędzy grupami tislelizumabu i chemioterapii. Dotyczyły one przede wszystkim wyższego odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ w ramieniu tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią w populacji ogólnej badania (31% vs 24%) oraz w podgrupie pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego (40% vs 19%). Niemniej **dodatkowe analizy wrażliwości oraz w podgrupach wykazały, że ww. rozbieżności nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki.**

W grupie badanej stosowano tislelizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 21 dni. Grupa kontrolna otrzymywała schemat leczenia zależny od decyzji badacza tj. paklitaksel, docetaksel lub irynotekan. Paklitaksel podawano dożylnie w dawce 135–175 mg/m² co 21 dni lub wg lokalnych wytycznych w dawce 80–100 mg/m² raz na tydzień lub w przypadku Japonii – dożylnie dnia 1., 8., 15., 22., 29., i 36. cyklu 36-dniowego, z zachowaniem tygodniowej przerwy między cyklami. Docetaksel stosowano co 21 dni, dożylnie w dawce 75 mg/m² (w Japonii 70 mg/m²), natomiast irynotekan – dożylnie 1. i 8. dnia co 21 dni, w dawce 125 mg/m². W obu grupach, zarówno badanej, jak i kontrolnej, leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania pacjenta z badania. W przypadku pacjentów z grupy badanej dopuszczano możliwość kontynuacji terapii tislelizumabem mimo progresji choroby, pod warunkiem, że istniało wysokie prawdopodobieństwo uzyskania korzyści terapeutycznych (zgodnie z oceną badacza) jednak takie postępowanie wymagało uzyskania świadomej zgody pacjenta. Protokół badania nie dopuszczał zamiany leczenia (*cross-over*).

W odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego publikacjach opisywano dane z dwóch punktów odcięcia (*cut-off*), tj. 1 grudnia 2020 r. oraz 28 grudnia 2022 r. W przypadku obydwu punktów odcięcia mediany okresu leczenia wynosiły 82 dni dla tislelizumabu oraz 45,5 dnia dla chemioterapii. Z kolei mediany okresu obserwacji obejmowały okres 8,5 mies. dla tislelizumabu i 5,8 mies. dla chemioterapii.

W ramach oceny błędu systematycznego zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie ryzyka błędu wynikającego z odstępstw od przypisanych interwencji, które wynikały ze znaczącej różnicy pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, którzy po randomizacji wycofali zgodę na udział w badaniu (0 vs 11 pacjentów).

5.2. Badania dla niwolumabu

ATTRACTION-3

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego, zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT) – ATTRACTION-3, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii niwolumabem w porównaniu do standardu postępowania (tj. chemioterapii paklitakselem lub docetakselem) u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym ESCC, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja chemioterapii opartej o pochodne platyny i fluoropirymidynę.

Randomizację metodą permutowanych bloków (rozmiar bloku: 4) ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Japonia vs reszta świata), liczbę narządów zajętych przerzutami (≤ 1 vs ≥ 2) i ekspresję PD-L1 ($<1\%$ vs $\geq 1\%$) przeprowadzono za pośrednictwem systemu interaktywnego odpowiedzi (IRT). Badanie ATTRACTION-3 zaprojektowano w schemacie otwartej próby (badanie niezaślepienie), w ramach którego zarówno pacjenci, jak i badacze mieli świadomość co do rodzaju stosowanej interwencji. W badaniu testowano hipotezę zakładającą wyższą skuteczność (*superiority*) leczenia niwolumabem w porównaniu z chemioterapią.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było OS, natomiast do drugorzędowych punktów końcowych należała ocena PFS i punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie (m.in. ORR, DOR, DCR). Ponadto w ramach badania raportowano również wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz jakości życia. Punkty końcowe związane z przeżyciem (OS, PFS) analizowano zgodnie z intencją leczenia (analiza ITT), tzn. dla wszystkich zrandomizowanych uczestników badania, natomiast odpowiedź na leczenie w tzw. populacji RES (*response-evaluable set*), tj. u pacjentów populacji ITT, posiadających wyjściowy pomiar zmian nowotworowych. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisaną terapii. Sponsorem badania była firma ONO Pharmaceutical Company oraz Bristol-Myers Squibb.

Do badania ATTRACTION-3 włączono 419 pacjentów z ESCC, z czego 210 pacjentów przydzielono do grupy leczonej niwolumabem a 209 – do grupy leczonej chemioterapią. Zarówno w grupie leczonej niwolumabem, jak i chemioterapią, Azjaci stanowili 96% badanej populacji. Mediana wieku wynosiła 64 lata (niwolumab) i 67 lat (chemioterapia). Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu cechowali się bardzo dobrym lub dobrym stopniem sprawności wg skali ECOG tj. 0 i 1, przy czym w dobrym stopniu sprawności ogólnej było 52% pacjentów w grupie leczonej niwolumabem oraz 49% w grupie leczonej chemioterapią. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, w tym chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidynę (100%). W momencie włączenia do badania, większość chorych znajdowała się w IV stadium nowotworu (83–88%). Charakterystyki pacjentów pomiędzy ramionami badania ATTRACTION-3 były zbliżone, z nielicznymi wyjątkami dla pojedynczych cech, które nie miały wpływu na uzyskane wyniki.

Pacjenci zrandomizowani do grupy badanej otrzymywali 240 mg niwolumabu podczas 30-minutowej infuzji dożylniej co 2 tygodnie (pełny cykl trwał 6 tygodni). W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali chemioterapię, będącą wyborem badacza (paklitaksel lub docetaksel) w ramach co najmniej 60-minutowej infuzji dożylniej. Paklitaksel podawano dożylnie w dawce 100 mg/m² raz w tygodniu przez 6 tygodni, po czym następował tydzień przerwy (pełny cykl trwał 7 tygodni), a docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (cykl 3-tygodniowy). W obu grupach, zarówno badanej, jak i kontrolnej, leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku pacjentów z grupy badanej dopuszczano możliwość kontynuacji terapii niwolumabem mimo progresji choroby, zgodnie z oceną badacza. W badaniu ATTRACTION-3 nie podano informacji nt. *cross-over*.

Mediana czasu stosowania interwencji wynosiła 2,6 mies. w obydwu ramionach badania. W ramach badania ATTRACTION-3 przeprowadzono 2 analizy z punktami odcięcia (*cut-off*):

- 12 listopada 2018 r. o minimalnym okresie obserwacji: 17,6 mies. oraz
- 25 maja 2020 r. o minimalnym okresie obserwacji: 36,0 mies.

Ryzyka błędu systematycznego (RoB2) w badaniu ATTRACTION-3 oceniono jako niskie.

5.3. Ocena homogeniczności badań

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z niwolumabem, odnaleziono jednak 2 badania randomizowane RATIONALE-302 (Rozdz. 5.1) i ATTRACTION-3 (Rozdz. 5.2) potencjalnie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Buchera, poprzez wspólne ramię referencyjne, jakim była chemioterapia.

Przeprowadzona ocena homogeniczności wykazała obecność istotnych różnic pomiędzy badaniami w zakresie charakterystyki populacji, ocenianych interwencji oraz definicji niektórych punktów końcowych, a także wyjściowego ryzyka w badanych populacjach, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego metodą Buchera. W zakresie charakterystyk populacji stwierdzono bowiem, że w badaniu ATTRACTION-3 wyższy niż w badaniu RATIONALE-302 był odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat, pochodzenia azjatyckiego, w lepszym stanie sprawności ogólnej (ECOG 1), z ekspresją PD-L1 $< 10\%$ oraz z historią palenia tytoniu w wywiadzie. Jednocześnie w badaniu ATTRACTION-3 nieco niższy odsetek pacjentów znajdował się w stadium przerzutowym w momencie włączenia do badania w porównaniu do RATIONALE-302, co potencjalnie może wpływać na przeżycie pacjentów (Tabela 6).

Tabela 6.
Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach RATIONALE-302 i ATTRACTION-3

Cecha		RATIONALE-302		ATTRACTION-3	
		TIS (N=256)	CTH (N=256)	NIV (N=210)	CTH (N=209)
Wiek pacjentów w latach	Mediana (zakres)	62 (40–86)	63 (35–81)	64 (57–69)	67 (57–72)
	≥65 lat (%)	39%	37%	47%	59%
Płeć (% mężczyzn)		85%	84%	85%	89%
Rasa (%)	Azjatycka	79%	81%	96%	96%
	Biała	21%	17%	4%	4%
ECOG PS (%)	0	26%	23%	48%	51%
	1	74%	77%	52%	49%
Ekspresja PD-L1 (%)	TAP <10%	45%	55%	70%	73%
Historia palenia tytoniu u pacjentów (%)	Były / obecny palacz	73%	75%	86%	84%
Uprzednie leczenie (%)	Zabieg chirurgiczny	37%	39%	53%	45%
	Radioterapia	66%	64%	73%	68%
Stadium choroby w momencie włączenia do badania (%)	Przerzutowe / IV	98%	92%	88%	83%

CTH – chemioterapia; TIS – tislelizumab.

W odniesieniu do stosowanych interwencji zauważono natomiast istotne różnice w schematach stosowanej w ramieniu kontrolnym chemioterapii. W przeciwieństwie do badania ATTRACTION-3, w badaniu RATIONALE-302 możliwe było zastosowanie irynotekanu, a ponadto, schematy dawkowania paklitakselu i docetakselu istotnie różniły się pomiędzy badaniami (Tabela 7).

Tabela 7.
Porównanie dawkowania chemioterapii w ramieniu kontrolnym w badaniu RATIONALE-302 i ATTRACTION-3

Chemioterapia	RATIONALE-302	ATTRACTION-3
Paklitaksel	• 135–175 mg/m ² co 21 dni lub	Brak porównywalnego dawkowania
	• 80–100 mg/m ² raz na tydz. wg lokalnych wytycznych	Brak porównywalnego dawkowania
	• 100 mg/m ² w dniach 1., 8., 15., 22., 29. i 36., i z następującą tyg. przerwą (wyłącznie Japonia)	• 100 mg/m ² raz w tygodniu przez 6 tyg., a następnie 1 tydz. przerwy (każdy cykl trwał 7 tyg.)
Docetaksel	• 75 mg/m ² co 21 dni	• 75 mg/m ² co 3 tygodnie (każdy cykl trwał 3 tyg.)
	• 70 mg/m ² co 21 dni (wyłącznie Japonia)	Brak porównywalnego dawkowania
Irynotekan	125 mg/m ² w dniach 1. i 8. co 21 dni	Brak schematu

Kolorem **czerwonym** oznaczono różnice w rodzaju stosowanej chemioterapii i jej dawkowaniu w badaniu ATTRACTION-3 w porównaniu do RATIONALE-302

Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również sposobu oceny punktów końcowych i klasyfikacji zdarzeń niepożądanych. W badaniu RATIONALE-302, ORR oceniano w całej populacji badania (populacja ITT), podczas gdy w badaniu ATTRACTION-3 – wyłącznie w populacji posiadającej wyjściowy pomiar zmian nowotworowych (populacja RES). W badaniu RATIONALE-302 do zdarzeń

związanych z leczeniem zaliczano wyłącznie te zdarzenia, które sklasyfikowano jako „związane z leczeniem”. Z kolei w badaniu ATTRACTION-3 za zdarzenia związane z leczeniem uznawano zarówno te, które sklasyfikowano jako „związane z leczeniem”, jak i te, co do których nie zamieszczono informacji o braku związku przyczynowo-skutkowego.

Różnicom w zakresie charakterystyk populacji oraz stosowanych interwencji w ramieniu kontrolnym towarzyszyły istotne różnice w efektach terapeutycznych uzyskiwanych w grupach kontrolnych obydwu badań. W grupie kontrolnej badania ATTRACTION-3 w porównaniu z grupą kontrolną badania RATIONALE-302 uzyskano lepsze rezultaty, mediana OS była dłuższa o 2,3 mies., a odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 12 miesiącach był wyższy o ponad 10 pp., co w przypadku zaawansowanych stadiów ostrych nowotworów, takich jak ESCC, stanowi różnicę istotną klinicznie. Analogiczne różnice odnotowano również dla innych punktów końcowych, takich jak PFS, czy ORR (Tabela 8).

Tabela 8.
Porównanie wyników w grupie chemioterapii w badaniach RATIONALE-302 i ATTRACTION-3

Punkt końcowy	RATIONALE-302	ATTRACTION-3
	CTH (N = 256)	CTH (N = 209)
Mediana OS w mies., [95% CI]	6,3 [5,3; 7,0]	8,5 [7,3; 9,9]
OS 12-mies., % [95% CI]	24,1 [18,8; 29,6]	34,4 [27,8; 40,9]
Mediana PFS w mies., [95% CI]	2,1 [1,5; 2,7]	3,4 [3,0; 4,2]
PFS 12-mies., % [95% CI]	1,9 [bd]	7,2 [3,8; 12,0]
ORR, n/N (%)	25/256 (10)	34/158 (22)

Powyższe dane wskazują, że przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera obarczone jest znaczącą niepewnością w zakresie uzyskiwanych wyników, zatem nie powinno ono stanowić preferowanej metody analitycznej w niniejszej analizie klinicznej. Z uwagi na rozbieżności charakterystyk wyjściowych populacji między badaniami RATIONALE-302 i ATTRACTION-3 oraz inne ograniczenia, konieczne jest zastosowanie metody porównania pośredniego z dostosowaniem populacji. W materiałach dostarczonych przez Zamawiającego przedstawiono wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji metodą STC i metoda ta została uznana za preferowaną dla porównania tislelizumabu z niwolumabem. Uzupełniając w Aneksie (Rozdz. A.6) przedstawiono również wyniki zestawień jakościowych, jednak z uwagi na ww. ograniczenia wnioskowanie o względnych różnicach pomiędzy badaniami obarczone jest dużą niepewnością.

6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

6.1. Wyniki badań randomizowanych

6.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

POPULACJA OGÓLNA

W badaniu RATIONALE-302 wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów poddanych terapii tislelizumabem w porównaniu do otrzymujących chemioterapię (Tabela 9, Wykres 1, Wykres 2), a uzyskane wyniki były spójne we wszystkich przeprowadzonych analizach wrażliwości. Również odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych były numerycznie wyższe w grupie tislelizumabu, z różnicą pomiędzy grupami przekraczającą 10 pp. po 12 mies. i niespełna 9 pp. po 24 miesiącach (Tabela 10).

Przeprowadzone analizy w podgrupach potwierdziły, że analizowane przez autorów badania czynniki demograficzne i kliniczne, w tym przede wszystkim rodzaj zastosowanej chemioterapii w ramieniu kontrolnym, rasa i pochodzenie oraz status ekspresji PD-L1, nie miały wpływu na skuteczność tislelizumabu (Rysunek 3, Rysunek 4, Rysunek 5). Wprawdzie w pojedynczych podgrupach uzyskiwany wynik porównania nie był istotny statystycznie, jednak zasadniczo nie odnotowywano istotnej statystycznie interakcji dla poszczególnych podgrup.

Tabela 9.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
OS	1 XII 2020	256	8,6 [7,5; 10,4]	256	6,3 [5,3; 7,0]	0,70 [0,57; 0,85] ^b	0,0001	[29]
						0,72 [0,59; 0,88] ^c	bd	[29]
						0,70 [0,57; 0,87] ^d	bd	[29]
						0,69 [0,57; 0,84] ^e	bd	[14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

c) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia i ekspresji PD-L1 jako zmiennych (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG oraz rodzaj zastosowanej chemioterapii.

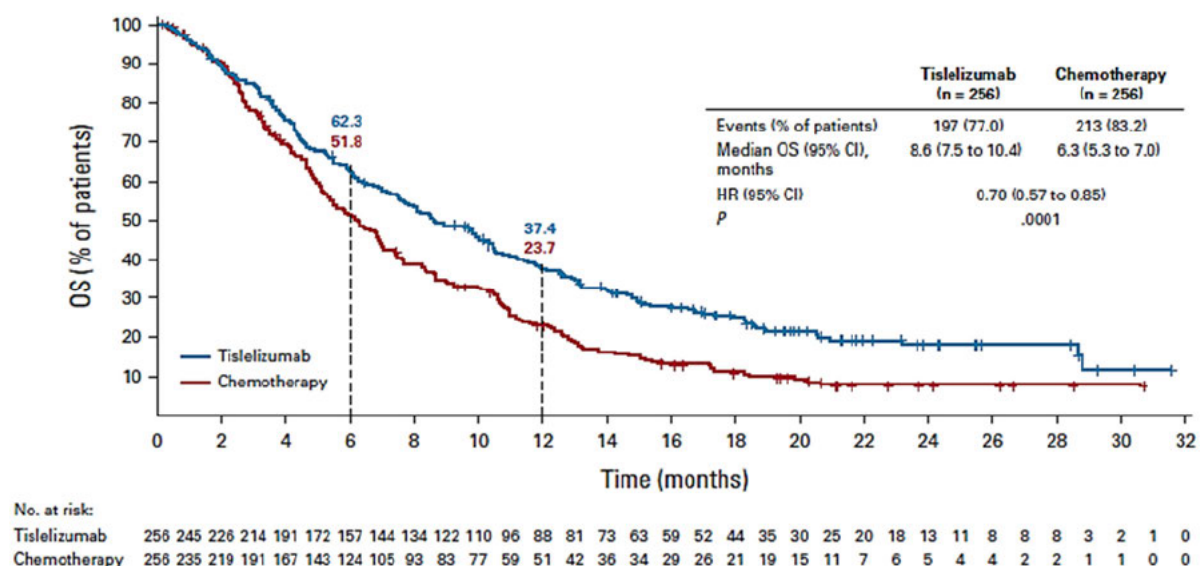
d) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG, rodzaj zastosowanej chemioterapii oraz ekspresję PD-L1.

e) HR bez stratyfikacji.

Tabela 10.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej (OS) w badaniu RATIONALE-302

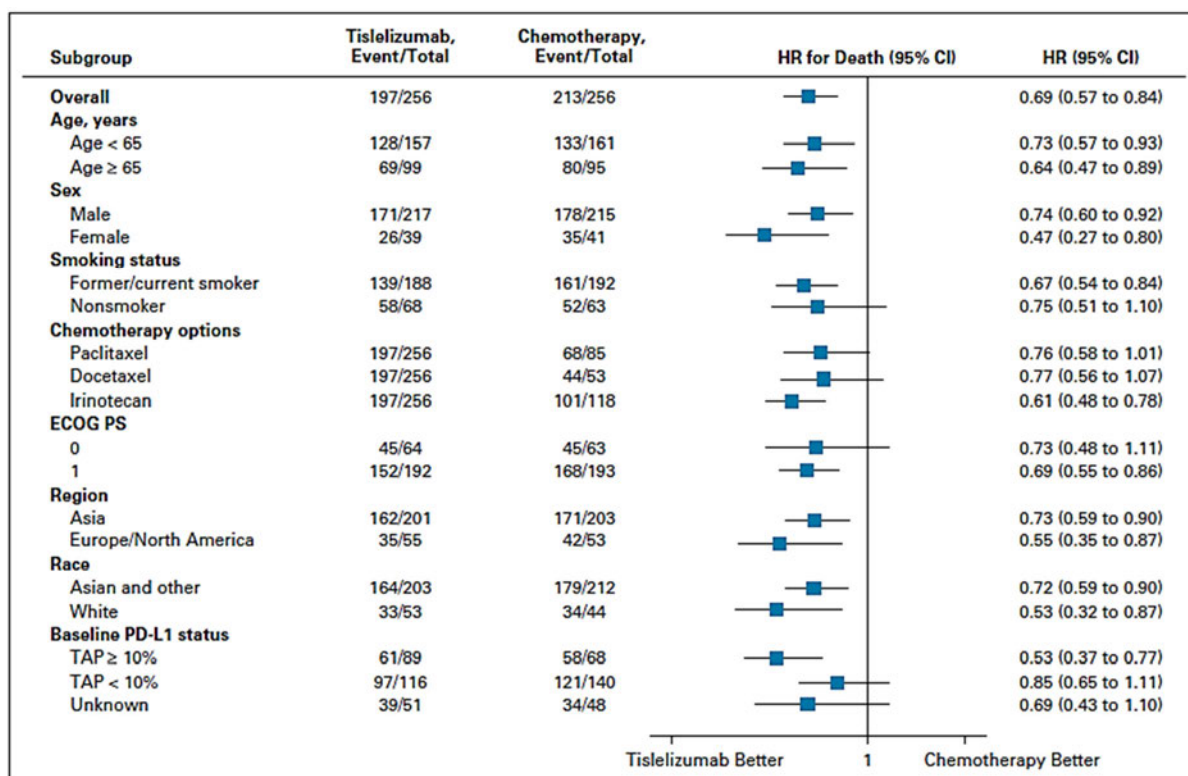
Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB (mies.)	TIS	CTH	p	Ref.
			% [95% CI]	% [95% CI]		
OS	1 XII 2020	3	84,0 [78,8; 87,9]	78,0 [72,3; 82,7]	bd	[14]
		6	62,3 [56,0; 67,9]	51,8 [45,3; 57,9]	bd	[14]
		9	48,7 [42,4; 54,7]	35,0 [29,0; 41,1]	bd	[14]
		12	37,4 [31,4; 43,4]	23,7 [18,5; 29,3]	bd	[14]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 1.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [29]





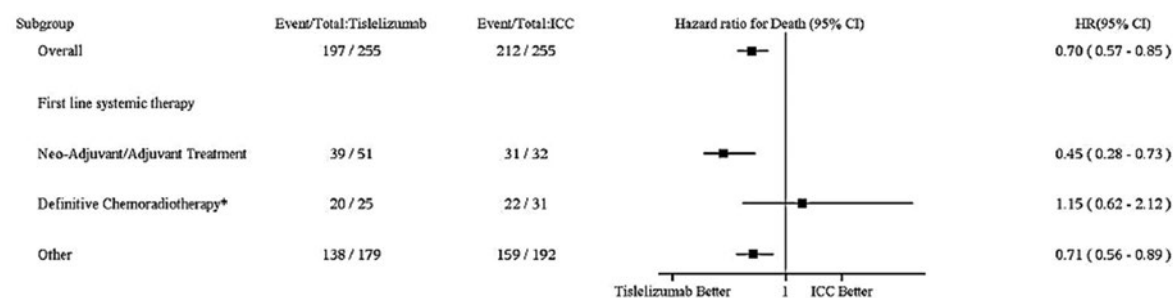
Rysunek 3.
Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [29]



Wyniki p dla testu interakcji: wiek – 0,528, płeć – 0,122, status palenia tytoniu – 0,619, rodzaj stosowanej chemioterapii – 0,400, stan sprawności wg ECOG – 0,816, region geograficzny – 0,271, rasa – 0,269, wyjściowy status ekspresji PD-L1 – 0,129. Dla ekspresji PD-L1 autorzy badania stwierdzili brak istotnej interakcji $p \geq 0,15$.



Rysunek 5.
Przeżycie całkowite (OS) z podziałem na rodzaj uprzedniego leczenia w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [14]



Data cutoff: 01DEC2020. Data extraction: 15JAN2021.
Unstratified Hazard ratio was based on Cox regression model including treatment as covariate.
Wynik p dla testu interakcji: 0,057

POPULACJA EUROPEJSKA/PÓŁNOCNOAMERYKAŃSKA

W podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego uzyskane wyniki w zakresie OS były spójne co do kierunku z wynikami analizy w populacji ITT, a różnica względem chemioterapii wydaje się być nawet większa niż w populacji ogólnej z wartością HR ok. 0,5 (przy HR wynoszącym ok. 0,7 dla populacji ITT) oraz różnicą w medianie OS ok. 5 mies., podczas gdy w populacji ITT różnicę w medianach oszacowano na ok. 2,3 mies. (Tabela 11, Rysunek 6). Analogiczne zależności odnotowano również dla 6-mies. i 12-mies. prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (Tabela 12).

Dodatkowe analizy wskazują na spójność efektu w analizowanych podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj zastosowanej chemioterapii w ramieniu kontrolnym oraz ekspresję PD-L1 (brak istotnej interakcji) (Tabela 13).

Tabela 11.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
OS	1 XII 2020	55	11,2 [5,9; 14,8]	53	6,3 [4,6; 7,7]	0,55 [0,35; 0,87] ^b	bd	[10, 14]
						0,51 [0,32; 0,82] ^c	bd	[10, 14]
						0,56 [0,35; 0,89] ^d	bd	[10, 14]
						0,54 [0,33; 0,87] ^e	bd	[10, 14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia oraz wyjściowego stanu sprawności ogólnej wg ECOG jako zmiennych (kowariant).

d) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia oraz wyjściową ekspresję PD-L1 jako zmiennych (kowariant).

e) HR z dostosowaniem do ekspresji PD-L1.

Tabela 12.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej (OS) w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB (mies.)	TIS	CTH	p	Ref.
			% [95% CI]	% [95% CI]		
OS	1 XII 2020	6	63,6 [bd]	52,7 [bd]	bd	[10]
		12	42,7 [bd]	17,6 [bd]	bd	[10]

Rysunek 6.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej, raportowane w badaniu RATIONALE-302 [10]

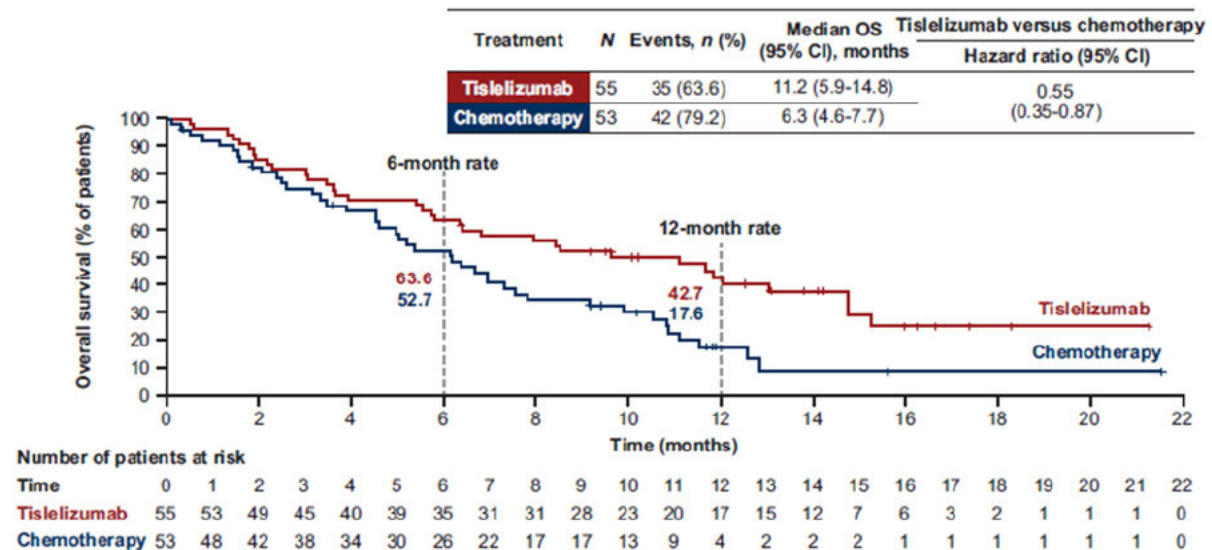


Tabela 13.
Całkowite przeżycie (OS) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p ^a	p ^c	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^{ab}				
Ekspresja PD-L1 (vCPS)	≥10%	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	1 XII 2020	22	9,2 [3,1; NE]	9	5,1 [0,2; 7,0]	0,47 [0,18; 1,21]	bd			[14]
	<10%	1 XII 2020	25	11,2 [5,9; 13,1]	35	5,3 [2,6; 7,9]	0,55 [0,30; 1,01]	bd	0,961	[14]
	Nieznany	1 XII 2020	8	13,5 [2,0; NE]	9	10,6 [3,3; NE]	0,55 [0,15; 2,11]	bd		[14]
Rodzaj CTH	Paklitaksel	1 XII 2020		28	7,0 [4,0; 10,6]	0,60 [0,35; 1,03]	bd			[10]
	Docetaksel	1 XII 2020	55	11,2 [5,9; 14,8]	5	7,8 [6,2; NE]	0,63 [0,22; 1,80]	bd	0,837	[10]
	Irynotekan	1 XII 2020		20	4,6 [1,7; 7,9]	0,48 [0,27; 0,88]	bd			[10]

NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) p dla testu interakcji.

6.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Choć mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) była numerycznie krótsza w grupie leczonej tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii (Tabela 14, Wykres 3, Wykres 4), jednak wartości HR na granicy istotności statystycznej, wartości p oraz odsetki przeżyć w kolejnych punktach odcięcia (Tabela 15) sugerują możliwe korzyści z zastosowania tislelizumabu w zakresie wydłużania PFS. Podobne rezultaty obserwowano w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej (Aneks, Rozdz. A.4.1, Tabela 43, Tabela 44).

Nie stwierdzono istotnej interakcji w zakresie uzyskiwanych wyników w zależności od regionu geograficznego (Aneks, Rozdz. A.4.1, Tabela 43, Rysunek 7, Tabela 44, Tabela 45) i ekspresji PD-L1 (Aneks, Rozdz. A.4.2, Tabela 57).

Tabela 14.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
PFS	1 XII 2020	256	1,6 [1,4; 2,7]	256	2,1 [1,5; 2,7]	0,83 [0,67; 1,01] ^b	0,0292		[14]
						0,83 [0,68; 1,01] ^c	bd		[14]
		256	1,8 [1,5; 2,7] ^d	256	2,3 [1,5; 2,7] ^d	0,85 [0,70; 1,03] ^b	0,0510		[14]
						0,84 [0,69; 1,02] ^c	bd		[14]
	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) Raportowane przez autorów badania

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, uwzględniający rodzaj leczenia jako zmienną (kowariantę) i ze stratyfikacją ze względu na rodzaj zastosowanej chemioterapii i stan sprawności ogólnej wg ECOG.

c) HR bez stratyfikacji.

d) Wyniki analizy wrażliwości, w ramach której cenzorowano zgodnie z wytycznymi europejskimi (*alternative censoring*).

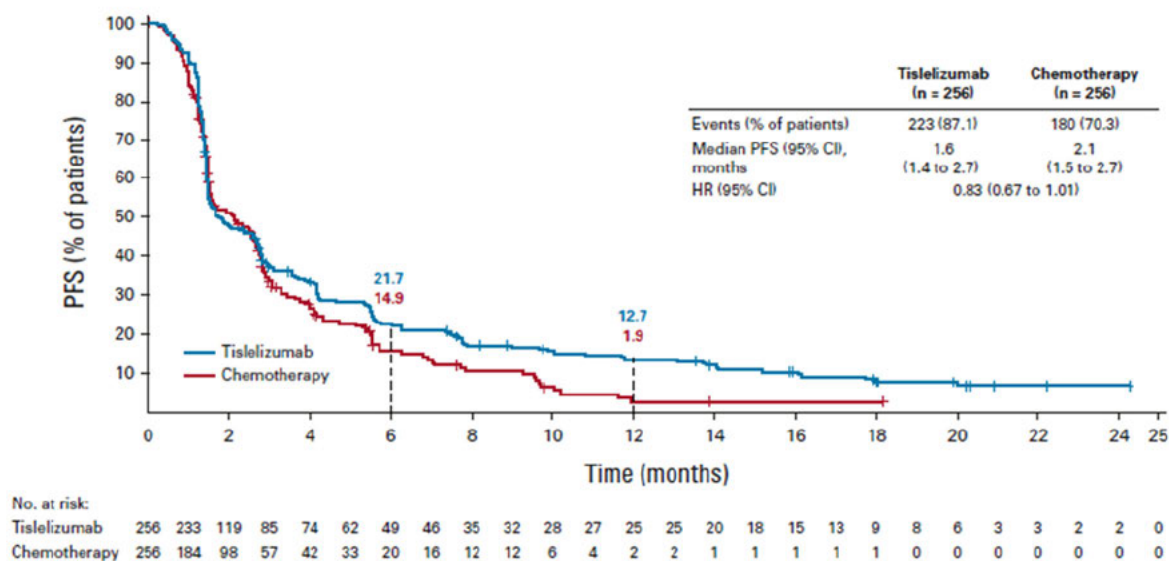
Tabela 15.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	OB (mies.)	TIS	CTH	p ^a	Ref.
			% [95% CI]	% [95% CI]		
PFS	1 XII 2020	3	36,3 [30,3; 42,2]	33,1 [26,6; 39,7]	bd	[14]
		6	21,7 [16,7; 27,2]	14,9 [9,9; 20,9]	bd	[14]
			22,5 [17,5; 27,9] ^b	16,0 [11,1; 21,7] ^b	bd	[14]
		9	15,8 [11,4; 20,8]	9,6 [5,5; 15,0]	bd	[14]
			15,5 [11,2; 20,4] ^b	10,2 [6,2; 15,3] ^b	bd	[14]
		12	12,7 [8,8; 17,5]	1,9 [0,4; 5,8]	bd	[14]
			12,1 [8,3; 16,7] ^b	3,0 [1,0; 6,8] ^b	bd	[14]
		█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Wyniki analizy wrażliwości, w ramach której cenzorowano zgodnie z wytycznymi europejskimi (*alternative censoring*).

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia danych 1 XII 2020 [29]





6.1.3. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR), w tym z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (cORR), był 2-krotnie wyższy w grupie leczonej tislelizumabem w porównaniu z grupą chemioterapii (Tabela 16). Również czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię (Tabela 17, Wykres 5). W podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego obserwowano podobne zależności, tj. pacjenci z grupy tislelizumabu częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie aniżeli pacjenci z grupy chemioterapii niemniej z uwagi na ograniczoną liczebność tej populacji różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Aneks, Rozdz. A.4.1, Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji w zakresie uzyskiwanych wyników w zależności od regionu geograficznego (Aneks, Rozdz. A.4.1, Tabela 47, Tabela 52) i ekspresji PD-L1 (Aneks, Rozdz. A.4.2, Tabela 58).

Tabela 16.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
ORR	1 XII 2020	52/256 (20)	25/256 (10)	2,08 [1,33; 3,24] OR = 2,39 [1,42; 4,01] ^a	NNT = 10 [6; 23]	0,0008	[8,23]
	28 XII 2022	52/256 (20)	25/256 (10)	2,08 [1,33; 3,24]	NNT = 10 [6; 23]	bd	[15]
cORR	1 XII 2020	39/256 (15)	17/256 (7)	2,29 [1,33; 3,95]	NNT = 12 [8; 31]	bd	[14]

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
		OR = 2,57 [1,40; 4,71] ^a					
CR							
	1 XII 2020	5/256 (2)	1/256 (<1)	5,00 [0,59; 42,50]	0,02 [-0,003; 0,03]	bd	[8,23]
PR	1 XII 2020	47/256 (18)	24/256 (9)	1,96 [1,24; 3,10]	NNT = 12 [7; 33]	bd	[14, 29]
SD	1 XII 2020	68/256 (27)	82/256 (32)	0,83 [0,63; 1,09]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd	[14, 29]
Trwająca odpowiedź	1 XII 2020	10/52 (19)	0/25 (0)	10,30 [0,63; 169,06]	NNT = 6 [4; 14]	bd	[29]

cORR – potwierdzona ORR (*confirmed ORR*)

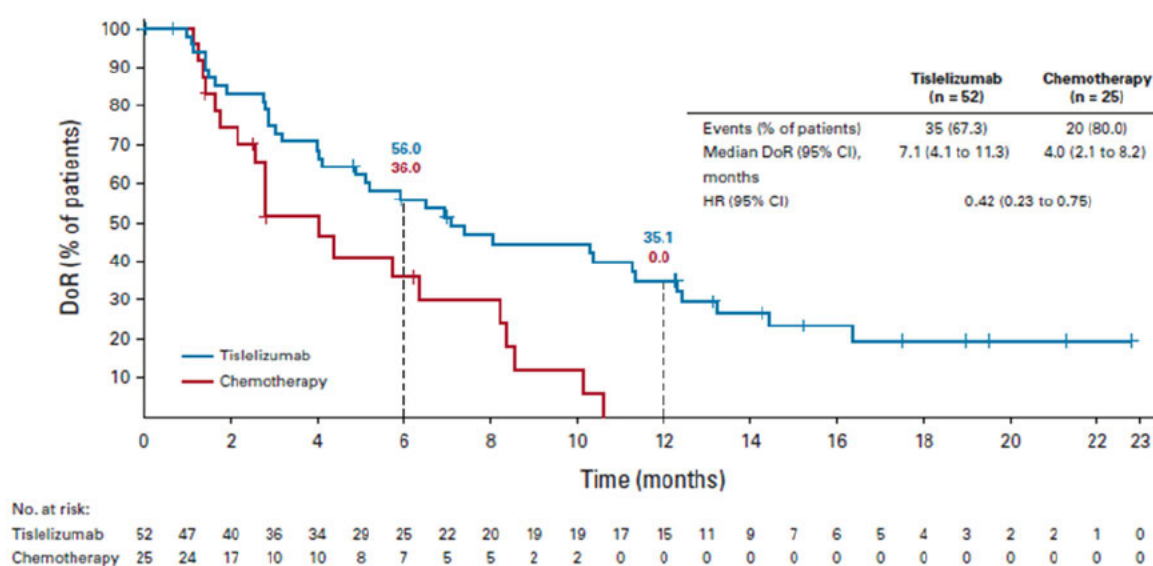
a) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 17.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
DOR	1 XII 2020	52	7,1 [4,1; 11,3]	25	4,0 [2,1; 8,2]	0,42 [0,23; 0,75]	bd	[29]
	28 XII 2022	52	7,1 [4,1; 11,3]	25	4,0 [2,1; 8,2]	bd	bd	[15]

a) Raportowane przez autorów badania.

Wykres 5.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniu RATIONALE-302 [29]



6.1.4. Jakość życia

W populacji ogólnej badania RATIONALE-302, zastosowanie tislelizumabu wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w porównaniu do chemioterapii w zakresie ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL) i zmęczenia w 12. i 18. tyg. leczenia oraz funkcjonowania fizycznego i zmęczenia w 18. tyg. Ponadto, w porównaniu do chemioterapii, w grupie tislelizumabu odnotowano poprawę w domenie jedzenia oraz refluku kwestionariusza EORTC-QLQ-OES18 w 18 tyg. oraz na skali wzrokowo-analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L w 18. tyg. (Tabela 18).

Czas do pogorszenia jakości życia był istotnie dłuższy w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w domenie funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz dla refluku w kwestionariuszu EORTC-QLQ-OES18 (Tabela 19).

Dodatkowe wyniki dla jakości życia zaprezentowane w Aneksie wskazują również na istotną poprawę jakości życia w grupie tislelizumabem w porównaniu z chemioterapią w zakresie wyniku ogólnego (*index score*), bólu, duszności i spadku apetytu w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 oraz problemów ze smakiem w kwestionariuszu EORTC-QLQ-OES18 (Rozdz. A.4.3, Tabela 60).

W populacji europejskiej/północnoamerykańskiej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tislelizumabem a chemioterapią w zakresie zmiany jakości życia, aczkolwiek numeryczne wyniki sugerują mniejsze pogorszenie jakości życia podczas terapii tislelizumabem (Aneks, Rozdz. A.4.3, Tabela 62).

Tabela 18.
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Domena	Data odjęcia danych	Okres obserwacji	TIS		CTH		Porównanie	p ^b	Ref.
			N	LSM [95%CI] ^a	N	LSM [95%CI] ^a	MD [95% CI] ^b		
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30									
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	12 tydz.	231	0,0 [-2,5; 2,4]	221	-5,8 [-8,8; -2,8]	5,8 [2,0; 9,5]	0,0028	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-0,8 [-3,5; 2,0]	221	-8,9 [-12,8; -4,9]	8,1 [3,4; 12,8]	0,0008	[35]
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	12 tydz.	232	-4,0 [bd]	222	-6,6 [bd]	2,6 [-0,07; 6,0]	0,1266	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	232	-4,6 [-7,1; -2,1]	222	-8,9 [-12,1; -5,6]	4,2 [0,4; 8,1]	0,0327	[35]
Zmęczenie	1 XII 2020	12 tydz.	232	3,5 [0,4; 6,6]	222	11,3 [7,5; 15,1]	-7,8 [-12,6; -3,1]	0,0014	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	232	1,0 [-2,1; 4,2]	222	6,4 [2,0; 10,9]	-5,4 [-10,5; -0,3]	0,0379	[35]
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-OES18									
Ogólne objawy (index score)	1 XII 2020	12 tydz.	228	0,9 [-0,7; 2,5]	218	3,0 [1,0; 5,1]	-2,1 [-4,6; 0,4]	0,0929	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	228	0,3 [-1,4; 2,0]	218	3,0 [0,6; 5,5]	-2,7 [-5,6; 0,2]	0,0678	[35]
Jedzenie	1 XII 2020	12 tydz.	230	0,0 [-2,8; 2,8]	218	2,7 [-0,8; 6,2]	-2,7 [-7,0; 1,6]	0,2218	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	230	-0,5 [-3,6; 2,6]	218	4,7 [0,3; 9,1]	-5,2 [-10,3; 0,0]	0,0487	[35]

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	TIS		CTH		Porównanie MD [95% CI] ^b	p ^b	Ref.
			N	LSM [95%CI] ^a	N	LSM [95%CI] ^a			
Ból	1 XII 2020	12 tydz.	231	-1,6 [-3,4; 0,2]	221	-1,1 [-3,6; 1,3]	-0,5 [-3,4; 2,5]	0,7660	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-1,4 [-3,9; 1,0]	221	0,2 [-3,6; 4,1]	-1,7 [-6,1; 2,8]	0,4573	[35]
Dysfagia	1 XII 2020	12 tydz.	231	2,7 [-1,7; 7,1]	221	7,7 [2,2; 13,2]	-4,9 [-11,8; 1,9]	0,1581	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	231	1,6 [-3,5; 6,6]	221	1,9 [-5,5; 9,2]	-0,3 [-9,1; 8,5]	0,9528	[35]
Refluks	1 XII 2020	12 tydz.	231	-2,3 [-4,6; -0,1]	221	1,8 [-1,1; 4,7]	-4,1 [-7,6; -0,6]	0,0229	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	231	-1,8 [bd]	221	-1,1 [bd]	-0,6 [-5,7; 4,5]	0,8034	[35]
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EQ-5D-5L									
Skala wzrokowo-analogowa (VAS)	1 XII 2020	12 tydz.	256	-0,2 (10,91) ^c	256	-1,8 (14,17) ^c	1,60 [-0,59; 3,79]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	256	-0,6 (14,81) ^c	256	-5,9 (16,34) ^c	5,30 [2,60; 8,00]	bd	[35]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*)

a) Wyniki w modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, *mixed-effect model for repeated measurements*)

b) Raportowane przez autorów badania.

c) Średnia (SD).

Tabela 19.

Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302

Domena/objaw	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
EORTC QLQ-C30								
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	0,96 [0,65; 1,41] ^b	0,4156	[35]
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	10,0 [4,5; NE]	0,67 [0,45; 1,00]^b	0,0239	[14, 35]
EORTC QLQ-OES18								
Refluks	1 XII 2020	256	NR [15,1; NE]	256	NR [NE; NE]	0,50 [0,32; 0,80]^b	0,0014	[14, 35]
Dysfagia	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [3,7; NE]	0,76 [0,53; 1,07] ^b	0,0562	[14, 35]
Ból	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	0,89 [0,59; 1,35] ^b	0,2969	[14, 35]
Jedzenie	1 XII 2020	256	NR [NE; NE]	256	NR [NE; NE]	1,06 [0,64; 1,75] ^b	0,4158	[35]

Czas do pogorszenia definiowany był jako zmiana wyniku o ≥10 punktów w kierunku pogorszenia jakości życia.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR stratyfikowany ze względu na wyjściowy stan sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

6.1.5. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa w badaniu RATIONALE-302 wskazują, że stosowanie tislelizumabu było związane z niższym ryzykiem wystąpienia TEAE ≥3. stopnia, TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia, TEAE prowadzących do modyfikacji dawki oraz zgonów ogółem (Tabela 20). Również częstość zdarzeń sklasyfikowanych jako związane z leczeniem była

istotnie niższa w grupie tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w zakresie TRAE ogółem i stopnia ≥ 3 . stopnia, TRAE prowadzących do zaprzestania leczenia i modyfikacji dawki (Tabela 20).

Profil bezpieczeństwa tislelizumabu różni się od chemioterapii nie tylko ilościowo, ale również jakościowo. Pacjenci otrzymujący tislelizumab rzadziej niż podczas stosowania chemioterapii doświadczają zdarzeń wpływających na jakość życia, w tym: nudności, biegunek (w tym ≥ 3 . stopnia), wymiotów, zmniejszenia apetytu, złego samopoczucia, łysienia, a także zdarzeń hematologicznych, tj. spadku liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby neutrofili (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby limfocytów ≥ 3 . stopnia, anemii (w tym ≥ 3 . stopnia), leukopenii (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenii (w tym ≥ 3 . stopnia). Istotnie częściej w grupie tislelizumabu występowały natomiast wzrost stężenia AST, niedoczynność tarczycy oraz dysfagia ≥ 3 . stopnia (Tabela 21).

W odniesieniu do zdarzeń sklasyfikowanych jako związane z leczeniem, w grupie tislelizumabu w porównaniu z chemioterapią obserwowano zmniejszone ryzyko wystąpienia łysienia, biegunek (w tym ≥ 3 . stopnia), nudności, wymiotów, zaparć, astenii, zmęczenia, złego samopoczucia, zmniejszenia apetytu, spadku masy ciała, oraz leukopenii (w tym ≥ 3 . stopnia), anemii (w tym ≥ 3 . stopnia), neutropenii (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby białych krwinek (w tym ≥ 3 . stopnia), spadku liczby neutrofilii (w tym ≥ 3 . stopnia) i spadku liczby limfocytów ≥ 3 . stopnia. Terapia tislelizumabem powodowała jednak istotnie statystycznie częściej wzrost stężenia AST i niedoczynność tarczycy, sklasyfikowanych jako związane z leczeniem (Tabela 22).

Terapia tislelizumabem związana była z istotnie częstszym występowaniem zdarzeń specjalnego zainteresowania (głównie o pochodzeniu immunologicznym) ogółem i w stopniu ≥ 3 , w tym w szczególności niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (Tabela 23).

Profil bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego był spójny z profilem bezpieczeństwa analizowanym w populacji ogólnej badania RATIONALE-302 (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 20.
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE ogółem	1 XII 2020	244/255 (96)	236/240 (98)	0,97 [0,94; 1,004]	-0,03 [-0,06; 0,003]	bd	[29]
TEAE ≥ 3 . stopnia	1 XII 2020	118/255 (46)	163/240 (68)	0,68 [0,58; 0,80]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[29]
Ciężkie TEAE	1 XII 2020	105/255 (41)	105/240 (44)	0,94 [0,77; 1,16]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd	[29]
	1 XII 2020	106/255 (42)	105/240 (44)	0,95 [0,77; 1,17]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd	[14]
	1 XII 2020	49/255 (19)	64/240 (27)	0,72 [0,52; 0,99995]	NNT = 14 [7; 1786]	bd	[29]

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia							
TEAE prowadzące do zgonu	1 XII 2020	35/255 (14)	28/240 (12)	1,18 [0,74; 1,87]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	[14]
	1 XII 2020	14/255 (6) ^a	14/240 (6) ^a	0,94 [0,46; 1,93]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd	[29]
Zgony ogółem	28 XII 2022	233/255 (91)	233/240 (97)	0,94 [0,90; 0,98]	NNT = 18 [11; 61]	bd	[15]
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki							
TEAE zależne od układu odpornościowego	1 XII 2020	57/255 (22)	NA	NE	NE	bd	[14]
TEAE zależne od układu odpornościowego ≥3. stopnia	1 XII 2020	12/255 (5)	NA	NE	NE	bd	[14]
Ciężkie TEAE zależne od układu odpornościowego	1 XII 2020	17/255 (7)	NA	NE	NE	bd	[14]
TEAE zależne od układu odpornościowego prowadzące do zgonu	1 XII 2020	1/255 (<1)	NA	NE	NE	bd	[14]
Reakcje związane z wlewem	1 XII 2020	8/255 (3)	11/240 (5)	0,68 [0,28; 1,67]	-0,01 [-0,05; 0,02]	bd	[14]
TRAE ogółem	1 XII 2020	187/255 (73)	225/240 (94)	0,78 [0,72; 0,85]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[29]
TRAE ≥3. stopnia	1 XII 2020	48/255 (19)	134/240 (56)	0,34 [0,26; 0,45]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[29]
Ciężkie TRAE	1 XII 2020	36/255 (14)	47/240 (20)	0,72 [0,48; 1,07]	-0,05 [-0,12; 0,01]	bd	[29]
	1 XII 2020	37/255 (15)	47/240 (20)	0,74 [0,50; 1,10]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd	[14]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	1 XII 2020	17/255 (7)	33/240 (14)	0,48 [0,28; 0,85]	NNT = 15 [9; 57]	bd	[29]
TRAE prowadzące do zgonu	1 XII 2020	7/255 (3)	8/240 (3)	0,82 [0,30; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	[14]
	1 XII 2020	5/255 (2) ^a	7/240 (3) ^a	0,67 [0,22; 2,09]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	[29]
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki	1 XII 2020	34/255 (13)	106/240 (44)	0,30 [0,21; 0,43]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[14]

NA – dane niedostępne (*not available*); NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny (*not estimable or not evaluable*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*)

a) Z wyłączeniem zgonów spowodowanych progresją choroby.

Tabela 21.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-302

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion							
Zaparcia	1 XII 2020	39/255 (15)	45/240 (19)	0,82 [0,55; 1,21]	-0,03 [-0,10; 0,03]	bd	[14]
Nudności	1 XII 2020	36/255 (14)	72/240 (30)	0,47 [0,33; 0,67]	NNT = 7 [5; 12]	bd	[14]
Biegunka	1 XII 2020	32/255 (13)	77/240 (32)	0,39 [0,27; 0,57]	NNT = 6 [4; 9]	bd	[14]
Dysfagia	1 XII 2020	28/255 (11)	20/240 (8)	1,32 [0,76; 2,27]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd	[14]
Wymioty	1 XII 2020	27/255 (11)	48/240 (20)	0,53 [0,34; 0,82]	NNT = 11 [7; 33]	bd	[14]
Spadek masy ciała	1 XII 2020	59/255 (23)	45/240 (19)	1,23 [0,87; 1,74]	0,04 [-0,03; 0,12]	bd	[14]
Wzrost AST	1 XII 2020	37/255 (15)	11/240 (5)	3,17 [1,65; 6,06]	NNH = 10 [6; 20]	bd	[14]
Wzrost ALT	1 XII 2020	33/255 (13)	18/240 (8)	1,73 [0,999; 2,98]	NNH = 18 [9; 702]	bd	[14]
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	9/255 (4)	98/240 (41)	0,09 [0,04; 0,17]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[14]
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	6/255 (2)	94/240 (39)	0,06 [0,03; 0,13]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[14]
Zmniejszenie apetytu	1 XII 2020	40/255 (16)	84/240 (35)	0,45 [0,32; 0,63]	NNT = 6 [4; 9]	bd	[14]
Hipoalbuminemia	1 XII 2020	34/255 (13)	30/240 (13)	1,07 [0,67; 1,69]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd	[14]
Hiponatremia	1 XII 2020	32/255 (13)	33/240 (14)	0,91 [0,58; 1,44]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	[14]
Gorączka	1 XII 2020	41/255 (16)	34/240 (14)	1,13 [0,75; 1,73]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	[14]
Zmęczenie	1 XII 2020	33/255 (13)	42/240 (18)	0,74 [0,49; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd	[14]
Astenia	1 XII 2020	26/255 (10)	35/240 (15)	0,70 [0,43; 1,13]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd	[14]
Złe samopoczucie	1 XII 2020	16/255 (6)	36/240 (15)	0,42 [0,24; 0,73]	NNT = 12 [8; 31]	bd	[14]

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Kaszel	1 XII 2020	43/255 (17)	28/240 (12)	1,45 [0,93; 2,25]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	[14]
Anemia	1 XII 2020	78/255 (31)	107/240 (45)	0,69 [0,54; 0,87]	NNT = 8 [5; 19]	bd	[14]
Leukopenia	1 XII 2020	8/255 (3)	30/240 (13)	0,25 [0,12; 0,54]	NNT = 11 [8; 22]	bd	[14]
Neutropenia	1 XII 2020	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	NNT = 9 [7; 13]	bd	[14]
Zapalenie płuc	1 XII 2020	36/255 (14)	27/240 (11)	1,25 [0,79; 2,00]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd	[14]
Ból kręgosłupa	1 XII 2020	26/255 (10)	18/240 (8)	1,36 [0,77; 2,41]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	[14]
Łysienie	1 XII 2020	0/255 (0)	42/240 (18)	0,01 [0,001; 0,18]	NNT = 6 [5; 8]	bd	[14]
Niedoczynność tarczycy	1 XII 2020	29/255 (11)	1/240 (<1)	27,29 [3,75; 198,81]	NNH = 9 [6; 14]	bd	[14]
TEAE ≥ 3. stopnia występujące u ≥5% pacjentów w którymkolwiek z ramion							
Dysfagia	1 XII 2020	16/255 (6)	7/240 (3)	2,15 [0,90; 5,14]	0,03 [-0,003; 0,07]	bd	[14]
Anemia	1 XII 2020	15/255 (6)	26/240 (11)	0,54 [0,29; 0,9999]	NNT = 21 [11; 1384]	bd	[14]
Hiponatremia	1 XII 2020	14/255 (5)	10/240 (4)	1,32 [0,60; 2,91]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	[14]
Zapalenie płuc	1 XII 2020	12/255 (5)	17/240 (7)	0,66 [0,32; 1,36]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd	[14]
Spadek liczby limfocytów	1 XII 2020	6/255 (2)	18/240 (8)	0,31 [0,13; 0,78]	NNT = 20 [12; 76]	bd	[14]
Biegunka	1 XII 2020	3/255 (1)	15/240 (6)	0,19 [0,06; 0,64]	NNT = 20 [12; 58]	bd	[14]
Neutropenia	1 XII 2020	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	NNT = 16 [11; 34]	bd	[14]
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	1/255 (<1)	48/240 (20)	0,02 [0,003; 0,14]	NNT = 6 [5; 7]	bd	[14]
Leukopenia	1 XII 2020	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 15 [10; 27]	bd	[14]

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	NNT = 4 [4; 5]	bd	[14]

AE – zdarzenie niepożądane (*adverse event*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*);

Tabela 22.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu RATIONALE-302

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TRAE występujące u ≥ 10% pacjentów w którymkolwiek z ramion							
Wzrost stężenia AST	1 XII 2020	29/255 (11)	9/240 (4)	3,03 [1,47; 6,27]	NNH = 13 [8;32]	bd	[29]
Anemia	1 XII 2020	28/255 (11)	83/240 (35)	0,32 [0,21; 0,47]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[29]
Niedoczynność tarczycy	1 XII 2020	26/255 (10)	0/240 (0)	49,89 [3,06; 814,20]	NNH = 9 [7; 15]	bd	[29]
Zmęczenie	1 XII 2020	19/255 (7)	33/240 (14)	0,54 [0,32; 0,93]	NNT = 16 [9; 114]	bd	[29]
Zmniejszenie apetytu	1 XII 2020	16/255 (6)	75/240 (31)	0,20 [0,12; 0,33]	NNT = 5 [4; 6]	bd	[29]
Biegunka	1 XII 2020	14/255 (5)	66/240 (28)	0,20 [0,12; 0,35]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[29]
Astenia	1 XII 2020	12/255 (5)	28/240 (12)	0,40 [0,21; 0,77]	NNT = 15 [9; 47]	bd	[29]
Złe samopoczucie	1 XII 2020	10/255 (4)	35/240 (15)	0,27 [0,14; 0,53]	NNT = 10 [7; 18]	bd	[29]
Spadek masy ciała	1 XII 2020	8/255 (3)	25/240 (10)	0,30 [0,14; 0,65]	NNT = 14 [9; 35]	bd	[29]
Nudności	1 XII 2020	7/255 (3)	66/240 (28)	0,10 [0,05; 0,21]	NNT = 5 [4; 6]	bd	[29]
Leukopenia	1 XII 2020	7/255 (3)	30/240 (13)	0,22 [0,10; 0,49]	NNT = 11 [7; 20]	bd	[29]
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	5/255 (2)	98/240 (41)	0,05 [0,02; 0,12]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[29]
Wymioty	1 XII 2020	4/255 (2)	43/240 (18)	0,09 [0,03; 0,24]	NNT = 7 [5; 9]	bd	[29]
Zaparcia	1 XII 2020	4/255 (2)	25/240 (10)	0,15 [0,05; 0,43]	NNT = 12 [8; 22]	bd	[29]

AE	Data odcięcia danych	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	3/255 (1)	94/240 (39)	0,03 [0,01; 0,09]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[29]
Neutropenia	1 XII 2020	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	NNT = 9 [7; 13]	bd	[29]
Łysienie	1 XII 2020	0/255 (0)	42/240 (18)	0,01 [0,001; 0,18]	NNT = 6 [5; 8]	bd	[29]
TRAE ≥3 stopnia występujące u ≥5% w którymkolwiek z ramion							
Spadek liczby limfocytów	1 XII 2020	4/255 (2)	16/240 (7)	0,24 [0,08; 0,69]	NNT = 20 [12; 63]	bd	[14]
Spadek liczby neutrofili	1 XII 2020	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	NNT = 4 [4; 5]	bd	[14]
Spadek liczby białych krwinek	1 XII 2020	0/255 (0)	48/240 (20)	0,01 [0,0006; 0,16]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[14]
Anemia	1 XII 2020	6/255 (2)	17/240 (7)	0,33 [0,13; 0,83]	NNT = 22 [12; 102]	bd	[14]
Neutropenia	1 XII 2020	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	NNT = 16 [11; 34]	bd	[14]
Leukopenia	1 XII 2020	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	NNT = 15 [10; 27]	bd	[14]
Biegunka	1 XII 2020	0/255 (0)	15/240 (6)	0,03 [0,002; 0,50]	NNT = 16 [11; 33]	bd	[14]

AE – zdarzenie niepożądane (*adverse event*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*).

Tabela 23.
AESI pojawiające się po leczeniu raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]		
AESI ogółem	65/255 (25)	13/240 (5)	4,71 [2,66; 8,31]	NNH = 4 [3; 7]	bd	[14]
AESI ≥3. stopnia	17/255 (7)	7/240 (3)	2,29 [0,96; 5,41]	NNH = 26 [13; 4771]	bd	[14]
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	23/255 (9)	0/240 (0)	44,25 [2,70; 724,42]	NNH = 11 [7; 18]	bd	[14]
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	22/255 (9)	8/240 (3)	2,59 [1,17; 5,70]	NNH = - 18 [10; 85]	bd	[14]

AESI – zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (*adverse event of special interest*)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Ocena korzyści klinicznej ESMO–MCBS

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania tislelizumabu w oparciu o badanie RATIONALE-302 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [58].

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 2a przeznaczony oceny interwencji we wskazaniach, w których mediana OS w wyniku terapii standardowej wynosi ≤ 12 mies. i w sytuacji, gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest OS.

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania formularza, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 5 punkty (5/5). **Wartości 4–5 punktów świadczą o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.**

Wynik: Tislelizumab uzyskał wysoką liczbę punktów (4/5) w skali ESMO-MCBS, co wskazuje na jej wysoką korzyść kliniczną. Na ocenę składają się:

- HR ≤ 65 i zysk w przeżyciu 2,3 mies. (3 punkty),
- dodatkowe korzyści w odniesieniu do jakości życia oraz zmniejszenia toksyczności stopnia 3–4 w zakresie biegunek (1 punkt) (Tabela 27).

Tabela 27.
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego tislelizumabu w badaniu RATIONALE-302

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 4		
HR ≤ 65 i zysk ≥ 3 mies.	-	-
Wzrost w 2-letnim przeżyciu o $\geq 10\%$	-	-
GRADE 3		
HR ≤ 65 i zysk ≥ 2 – <3 mies.	TAK	HR = 0,70 [0,57; 0,85] zysk: 2,3 mies.
GRADE 2		
HR ≤ 65 i zysk $\geq 1,5$ – <2 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
HR > 65 –0,70 i zysk $\geq 1,5$ mies.	-	
GRADE 1		
HR $> 0,70$ lub zysk $< 1,5$ mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	TAK	Odnotowano poprawę jakości życia dla wyniku ogólnego EORTC-QLQ-C30 oraz w poszczególnych domenach pozostałych kwestionariuszy
Czy doszło do istotnego statystycznie zmniejszenia toksyczności stopnia 3–4 wpływającej na codzienne samopoczucie?	TAK	Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka biegunek stopnia 3–4.
Dodatkowe punkty		+1
Finalna ocena korzyści klinicznej^{ab}		4/5 (ISTOTNA KLINICZNIE)

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

a) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3– wpływającej na codzienne samopoczucie.

b) Jeśli na krzywej przeżycia występuje długotrwałe plateau, a przewaga OS utrzymuje się po 5 latach, należy również wykonać ocenę według formularza 1 (dla terapii prowadzących do wyleczenia) i przedstawić oba wyniki.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu, niwolumabu, paklitakselu, docetakselu oraz irynotekanu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (UPRL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Odnalezione komunikaty i alerty dotyczące wyżej wymienionych substancji czynnych przedstawiono poniżej. Przeszukania alertów i komunikatów dokonano 10.01.2025 r.

TISLELIZUMAB

Nie odnaleziono alertów i komunikatów na stronach internetowych UPRL, EMA oraz FDA, które dotyczą bezpieczeństwa leczenia tislelizumabem. Tislelizumab nie figuruje w bazie leków FDA wywołujących polekowe uszkodzenie wątroby (DILIRank, *Drug Induced Liver Injury Rank Dataset*) [59].

NIWOLUMAB

Na stronie UPRL oraz EMA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia niwolumabem.

FDA opublikowało na swojej stronie łącznie osiem ostrzeżeń dotyczących leczenia niwolumabem na podstawie zdarzeń niepożądanych raportowanych w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*). Ostrzeżenia dotyczyły wystąpienia: twardziny, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, gruźlicy, rogowiaka kolczystokomórkowego skóry, martwiczego zapalenia powięzi, toksycznego działania na oczy, w tym utrata wzroku i odwarstwienia siatkówki oraz zespołu lizy guza. FDA aktualnie ocenia konieczność podjęcia działań regulacyjnych w związku z powyżej wymienionymi działaniami niepożądanymi [60–67]. Niwolumab nie został dotychczas włączony do bazy FDA DILIRank [59].

PAKLITASEL

Nie odnaleziono żadnych aktualnych alertów i komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa leczenia paklitakselem na stronie UPRL oraz EMA. Jedyną informację odnaleziono na stronie FDA,

która podaje, że paklitaksel został włączony do bazy DILrank, jako substancja czynna z potwierdzonymi dowodami przyczynowymi łączącymi lek z uszkodzeniem wątroby [59].

DOCETAKSEL

Nie odnaleziono alertów i komunikatów na stronie URPL oraz EMA które dotyczą bezpieczeństwa stosowania docetakselu.

FDA na swojej stronie informuje, że w systemie FAERS zgłoszono wystąpienie rhabdomyolizy u pacjentów leczonych docetakselem, przy czym FDA ocenia aktualnie konieczność podjęcia działań regulacyjnych w powyższym zakresie [65]. Ponadto, odnaleziono komunikat, w którym zawarto informację, że na terenie USA wycofano dwie partie leku zawierającego docetaksel, z powodu wpłynięcia skargi dotyczącej potencjalnej obecności cząstek stałych z korka w produkcie leczniczym, co może prowadzić do poważnych działań niepożądanych [68]. Docetaksel został również włączony do bazy leków wywołujących polekowe uszkodzenie wątroby (DILrank) [59].

IRYNOTEKAN

Na stronie UPRL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych alertów lub komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leczenia irynotekanem. Niemniej, irynotekan został umieszczony na liście FDA DILrank, jako substancja, która może wywoływać polekowe uszkodzenie wątroby [59].

8.2. Raportowane działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tabela 28) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane (ADR, *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem tislelizumabu (TIS), niwolumabu (NIV), paklitakselu (PAC), docetakselu (DOC), irynotekanu (IRI). Dotychczas odnotowano łącznie: 490 ADR dla TIS (lata 2017–2024), 99 747 ADR dla NIV (lata 2012–2024), 203 867 ADR dla PAC (lata 1994–2024), 167 612 ADR dla DOC (lata 1995–2024) oraz 62 041 ADR dla IRI (lata 1996–2024).

Tabela 28.

Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase) dla poszczególnych opcji terapeutycznych, stan na dzień 08.01.2025 r. [69]

Kategoria	TIS (2017–2024)	NIV (2012–2024)	PAC (1994–2024)	DOC (1995–2024)	IRI (1969–2024)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	88	4 704	55 482	45 868	17 921
Zaburzenia sercowe	25	4 333	9 505	4 708	1 346
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	67	289	167	82
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	0	485	994	517	140
Zaburzenia endokrynologiczne	15	11 242	900	176	65
Choroby oczu	5	2 059	2 551	2 504	597
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	102	17 732	35 337	28 317	23 221
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	56	26 209	44 752	36 611	10 650
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	25	7 504	4 567	1 933	1 213
Zaburzenia układu odporności	6	1 759	10 808	3 756	607
Zakażenia i zarażenia	60	9 358	10 453	8 646	3 479
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	13	12 903	7 978	4 996	2 498
Badania laboratoryjne	70	8 707	26 622	18 637	6 799

Kategoria	TIS (2017–2024)	NIV (2012–2024)	PAC (1994–2024)	DOC (1995–2024)	IRI (1969–2024)
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	29	7 389	8 528	6 711	4 182
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	19	8 408	16 814	12 631	1 333
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3	12 284	6 563	3 393	2 111
Zaburzenia układu nerwowego	22	9 000	26 283	12 099	6 084
Ciąża, poród i okołoporodowe	0	64	286	73	34
Problemy z produktem	0	166	333	242	69
Zaburzenia psychiczne	3	1 915	3 494	14 924	760
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	12	4 591	3 529	1 896	1 446
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	2	322	769	750	106
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	45	15 271	29 753	17 937	4 467
Choroby skóry i tkanki podskórnej	45	12 198	27 484	47 011	7 481
Okoliczności społeczne	0	162	216	3 648	77
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	929	764	263	153
Choroby naczyniowe	15	2 957	20 566	12 320	2 679

8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Tabela 29.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla analizowanych substancji czynnych

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Tislelizumab
Tevimbra® [70]	• Identyfikowalność: należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego leku. • Do oceny statusu ekspresji PD-L1 należy wybrać właściwie zweryfikowaną metodę w celu minimalizacji ryzyka uzyskania fałszywie ujemnych lub dodatnich wyników. • Karta dla pacjenta: pacjenci leczeni produktem leczniczym Tevimbra® muszą otrzymać Kartę dla Pacjenta w celu uzyskania informacji o możliwych działaniach niepożądanych o podłożu immunologicznym, co również musi być wyjaśnione przez lekarza. • Działania niepożądane o podłożu immunologicznym: w trakcie leczenia TIS mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym prowadzące do zgonu. Należy prowadzić odpowiednią diagnostykę, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych wstrzymać podawanie TIS i podać kortykosteroidy. • Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym: podczas leczenia TIS może wystąpić zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, w tym zakończone zgonem. Pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, a w razie podejrzenia należy przeprowadzić ocenę radiologiczną oraz wykluczyć przyczyny powikłań o charakterze zakaźnym lub związanych z chorobą. • Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym: u pacjentów leczonych TIS może wystąpić zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, w tym zakończone zgonem. Pacjentów należy badać pod kątem objawów zapalenia wątroby oraz wykonywać przed i regularnie w trakcie leczenia badanie parametrów czynności wątroby. • Reakcje skórne o podłożu immunologicznym: pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów skórnych i ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, a w razie wystąpienia nasilonych działań niepożądanych wstrzymać lub zakończyć leczenie TIS. • Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym: odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych TIS, często przebiegającego z biegunką. Pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. • Zaburzenia endokrynologiczne o podłożu immunologicznym: u pacjentów leczonych TIS występowały przypadki zaburzeń endokrynologicznych wywołane reakcjami immunologicznymi tj.: zaburzenia tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej i cukrzyca typu 1. W razie konieczności należy zastosować leczenie wspomagające. • Zaburzenia tarczycy: u pacjentów leczonych TIS zgłaszano przypadki różnych zaburzeń tarczycy, tj.: zapalenie, niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularną kontrolę pacjentów pod względem parametrów czynności tarczycy oraz obserwację klinicznych objawów tych zaburzeń, zarówno na początku terapii, jak i w trakcie jej trwania. • Niedoczynność kory nadnerczy: zaleca się regularną kontrolę pacjentów w celu monitorowania zarówno objawów przedmiotowych, jak i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. Dodatkowo należy rozważyć kontrolę parametrów czynności nadnerczy oraz stężenia hormonów. • Zapalenie przysadki mózgowej: pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej, rozważyć monitorowanie czynności przysadki mózgowej i stężenia hormonów. • Cukrzyca typu 1: pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii i innych objawów cukrzycy. W przypadku wystąpienia ciężkiej hiperglikemii lub kwasicy ketonowej należy wstrzymać leczenie TIS i wdrożyć leczenie przeciwcukrzycowe. Leczenie TIS może być wznowione po osiągnięciu poprawy parametrów metabolicznych. • Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek o podłożu immunologicznym: zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem ewentualnych zmian w parametrach funkcji nerek, tj. wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Konieczne jest również wykluczenie innych możliwych przyczyn zaburzeń funkcji nerek.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	• Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: u pacjentów leczonych TIS odnotowano klinicznie istotne działania niepożądane tj.: zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie stawów, polimialgię reumatyczną, zapalenie osierdzia i zespół Guillaina-Barrégo. Pacjentów z innymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zalecanymi modyfikacjami leczenia podanymi w ChPL. Zgłaszano również przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu mięsistego u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Należy rozważyć korzyści z leczenia TIS względem ryzyka możliwego odrzucenia narządu. • Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych: pacjenci z którymkolwiek z następujących zaburzeń zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych: początkowy stan sprawności według ECOG wyższy niż lub równy 2; aktywne przerzuty w mózgu lub w oponach mózgowo-rdzeniowych; potencjalnie nawracająca choroba autoimmunologiczna czynna lub w wywiadzie; każda choroba wymagająca leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (> 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; czynne lub nieleczone zakażenie wirusem HIV; nieleczone zapalenie wątroby typu B lub bycie nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu C; śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie; podanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku; ciężka nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność stosując tislelizumab u pacjentów z tych grup po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie. • Reakcje związane z infuzją: pacjentów należy kontrolować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. • Pacjenci stosujący dietę z kontrolowaną zawartością sodu: produkt leczniczy Tevimbra® zawiera 1,6 mg/ml sodu.
Opdivo® [71]	Niwolumab • Identyfikowalność: należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego. • Ocena ekspresji PD-L1: należy stosować dobrze zwalidowaną i wiarygodną metodę oceny ekspresji PD-L1. • Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: u pacjentów leczonych NIV działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej podczas terapii skojarzonej niż w przypadku monoterapii. Większość działań niepożądanych ulegała poprawie po włączeniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Należy monitorować pacjentów w trakcie i co najmniej 5 mies. po podaniu ostatniej dawki NIV w celu wykrycia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Nie należy podawać NIV pacjentom, którzy otrzymują leczenie immunosupresyjne. Ponadto, pacjenci wraz z leczeniem immunosupresyjnym powinni otrzymywać profilaktykę antybiotykową w celu redukcji ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Należy trwale przerwać stosowanie NIV w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym. • Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: u pacjentów leczonych NIV zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkiego zapalenia płuc lub choroby śródmiąższowej płuc, w tym przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc tj. zmiany radiologiczne, duszność i niedotlenienie. Należy również wykluczyć zakażne pochodzenie i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić NIV i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. • Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki, a także dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, tj.: ból brzucha, obecność śluzu lub krwi w stolcu. Odnotowano również przypadki zakażenia wirusem lub reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego – w takim przypadku należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zmienić terapię. W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego 4. stopnia NIV musi być trwale odstawiony. Dodatkowo, w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego 3. lub 2. stopnia należy wstrzymać stosowanie NIV i włączyć kortykosteroidy. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie NIV po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidów, a w przypadku braku poprawy NIV musi być trwale odstawiony. • Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego: należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby tj.: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakażne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. Po wystąpieniu zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie NIV, następnie w przypadku utrzymywania się objawów należy zastosować kortykosteroidy, a w przypadku stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić NIV i podać kortykosteroidy. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie NIV po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. • Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek: należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek, przy czym u większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	w surowicy. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia ≤ 2, należy przerwać stosowanie NIV i włączyć kortykosteroidy. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4, lub braku poprawy po włączeniu kortykosteroidów NIV musi być trwale odstawiony. • Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: u pacjentów leczonych NIV obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów endokrynopatii, hiperglikemii oraz zmian czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia wspomnianych działań niepożądanych należy wstrzymać stosowanie NIV i wprowadzić terapię zastępczą lub/i kortykosteroidy, a po uzyskaniu poprawy możliwe jest ponowne włączenie NIV. • Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry: w przypadku wystąpienia wysypki stopnia 3, należy wstrzymać podawanie NIV, a przy wysypce 4, stopnia trwale przerwać stosowanie NIV i włączyć kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów leczonych NIV obserwowano rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN), w tym zakończone zgonem – należy przerwać stosowanie NIV w przypadku wystąpienia objawów i skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka, po potwierdzeniu trwale odstawić NIV. Dodatkowo, u pacjentów u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórnym działania niepożądane podczas uprzedniego leczenia innymi przeciwnowotworowymi środkami stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność podczas stosowania NIV. • Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: w przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania NIV i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie NIV po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. • Reakcje na wlew: w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew NIV oraz zastosować odpowiednie leczenie. • Środki ostrożności specyficzne dla choroby (ESCC): pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2, jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego ESCC. Z powodu braku danych, NIV w skojarzeniu z IPI lub CTH należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z ESCC. Zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z chemioterapią.
Paclitaxelum Accord® [72]	Paklitaksel • Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego. Ze względu na możliwość wynaczynienia w trakcie wlewu, należy obserwować miejsce wkłucia w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku. Przed podaniem paklitakselu, pacjentom należy podać kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptora H_2. Dodatkowo, w przypadku leczenia skojarzonego, paklitaksel należy podać przed cisplatyną. • Ciężkie reakcje nadwrażliwości: w razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie paklitakselu. • Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku: należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi, a leczenia paklitakselem nie należy powtarzać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. • Pacjenci z zaburzeniami wątroby: istnieje zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowania czynności szpiku 3. do 4. stopnia. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Brak dostępnych danych dotyczących nasilenia się toksyczności paklitakselu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z wyjściową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitakselem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. • Ciężkie zaburzenia układu przewodzącego serca: W razie wystąpienia znacznych zaburzeń układu przewodzącego podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągle monitorowanie czynności serca podczas kolejnych cykli leczenia. Zalecane jest również częste monitorowanie czynności życiowych, w szczególności podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu we wlewie. • Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej: ciężkie objawy neuropatii obwodowej u pacjentów leczonych paklitakselem występują rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych cyklach o 20%.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	- Należy zachować szczególną ostrożność, aby unikać dotętniczego podania paklitakselu, gdyż w badaniach na zwierzętach wystąpiły ciężkie odczyny tkankowe. - Paklitaksel w skojarzeniu z radioterapią tkanki płucnej, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc. - Ryzyko rzekomobłoniastego zapalenia jelit: należy zachować ostrożność w trakcie i bezpośrednio po podaniu paklitakselu w przypadku wystąpienia ciężkiej lub przewlekłej biegunki. - W modelach eksperymentalnych wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu, dlatego kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas i do 6 mies. po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. - Lek Paclitaxelum Accord zawiera alkohol etylowy, co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi oraz zawiera polioksoetylowany olej rycynowy, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jednoczesne podawanie leku z lekami zawierającymi m.in. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane.
Docetaxel Accord® [73]	Docetaksel - Układ krwiotwórczy: neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia docetakselem, zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi, przy czym nie należy podawać docetakselu dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/mm³. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii należy zmniejszyć dawkę leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem lub z dokсорubicyną i cyklofosfamidem powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami. - Reakcje żołądkowo-jelitowe: zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. - Reakcje nadwrażliwości: należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu, dlatego lek Docetaxel Accord można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, tj. niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu, zastosować odpowiednie leczenie oraz nie podawać docetakselu ponownie. - Reakcje skórne: u pacjentów leczonych docetakselem zaobserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem oraz ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem. - Zatrzymanie płynów: należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów tj. wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze. - Zaburzenia układu oddechowego: u pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą prowadzić do zgonu. Dodatkowo, zgłaszano przypadki wystąpienia popromiennego zapalenia płuc. Pacjentów z nowymi lub pogarszającymi się objawami ze strony układu oddechowego należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Zaleca się również przerwanie terapii docetakselem do czasu postawienia diagnozy oraz należy rozważyć korzyści wznowienia terapii docetakselem. - Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Nie należy stosować docetakselu u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka u których występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN. - Pacjenci z zaburzeniami nerek: brak jest danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. - Układ nerwowy: w przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku zgodnie z ChPL.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	• Kardiotoksyczność: u pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po uprzedniej chemioterapii zawierającej antracykliny obserwowano niewydolność serca, która miała umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu. • Zaburzenia oka: u pacjentów leczonych docetaksel zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej, dlatego pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne i w przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku płamki żółtej należy przerwać leczenie docetaksel i zastosować odpowiednią terapię. • Wtórne nowotwory złośliwe: zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. • Zespół rozpadu guza: zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia. Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego. • Inne: w trakcie leczenia docetaksel kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 mies. po zakończeniu leczenia oraz unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4. • Substancje pomocnicze: lek Docetaxel Accord® zawiera bezwodny etanol. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.
Irinotecan Accord® [74]	Irynotekan • Irinotecan należy stosować wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytostatycznych, podawanie leku powinien nadzorować lekarz posiadający odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej. • U pacjentów z dużym ryzykiem, szczególnie u pacjentów w stanie ogólnym w stopniu 2. wg klasyfikacji WHO oraz w nielicznych przypadkach, kiedy pacjent nie będzie w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, terapię irinotecanem można włączyć wyłącznie po rozważeniu spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka leczenia. • Irinotecan w monoterapii można stosować co tydzień u pacjentów wymagających ściślejszej obserwacji lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią. • Opóźniona biegunka: Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie 24 h po podaniu irinotecanu lub w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu pierwszego płynnego stolca i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie (loperamid), gdyż biegunka może zagrażać życiu, szczególnie w przypadku współistnienia neutropenii. Jeśli bieguncie towarzyszy ciężka neutropenia, wówczas oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy podawać profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz zastosować hospitalizację w określonych przypadkach. • Hematologia: w badaniach klinicznych, częstość neutropenii NCI CTC stopnia 3 i 4 była istotnie większa u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani radioterapii brzucha/miednicy. Podczas leczenia irinotecanem zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Gorączkę neutropeniczną (temperatura > 38°C i liczba neutrofili ≤ 1000/mm³) należy leczyć w trybie pilnym w szpitalu, podając dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne zaleca się zmniejszenie dawki irinotecanu w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów z ciężką biegunką należy oznaczać morfologię krwi obwodowej. • Zaburzenia czynności wątroby: przed rozpoczęciem leczenia irinotecanem oraz przed każdym kolejnym podaniem należy oznaczać parametry czynności wątroby. U pacjentów ze stężeniem bilirubiny 1,5-3 razy powyżej GGN należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej ze względu na zmniejszony klirens irinotecanu i zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej. Nie należy stosować irinotecanu u pacjentów, których stężenie bilirubiny przekracza 3-krotnie GGN. • Nudności i wymioty: przed każdym podaniem irinotecanu zaleca się profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Pacjenci, u których wystąpiły wymioty z towarzyszącą opóźnioną biegunką, powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia. • Ostry zespół cholinergiczny: w przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego należy podać siarczan atropiny, jeśli nie ma przeciwwskazań (zaleca się stosowanie profilaktyczne siarczanu atropiny u pacjentów przy kolejnych podaniach irinotecanu, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny). Objawy te

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	mogą być obserwowane podczas lub krótko po infuzji irynotekanu i są uważane za związane z aktywnością antycholinesterazową związku macierzystego irynotekanu. U pacjentów chorujących na astmę należy zachować ostrożność. • Zaburzenia układu oddechowego: pacjentów, u których występują czynniki ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należy ściśle obserwować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irynotekanem. • Wynacznienie: należy zachować ostrożność i nie dopuścić do wynacznienia leku oraz kontrolować miejsce wkłucia pod kątem objawów zapalenia, a w przypadku wynacznienia leku, zaleca się przemycie miejsca podania i przyłożenie lodu. • Osoby w podeszłym wieku: należy zachować ostrożność przy ustalaniu dawki irynotekanu u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na wzrost częstości występowania pogorszenia funkcji biologicznych, • Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelit: nie wolno podawać irynotekanu pacjentom zanim nie ustąpi niedrożność jelit. • Czynność nerek: u pacjentów leczonych irynotekanem odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi, przypadki ostrej niewydolności nerek oraz rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek (z powodu zespołu rozpadu guza). • Radioterapia: pacjenci, którzy wcześniej poddawani byli radioterapii brzucha/miednicy, mają zwiększone ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego po podaniu irynotekanu, dlatego może być konieczna modyfikacja dawkowania. • Zaburzenia serca: pacjenci, u których występują znane czynniki ryzyka, należy ściśle kontrolować oraz podjąć odpowiednie działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka. • Zaburzenia naczyniowe: podawanie irynotekanu rzadko było związane z występowaniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z czynnikami ryzyka, oprócz choroby nowotworowej. • Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1: pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, np. z zespołem Gilberta (z homozygotycznymi wariantami UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekanem, a ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki irynotekanu. • Inne: należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub induktorami CYP3A4, ponieważ mogą one zmieniać jego metabolizm. • Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym: należy stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i po podaniu ostatniej dawki – kobiety 6 mies., mężczyźni 3. mies. Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia irynotekanem. • Substancje pomocnicze: nie wolno podawać irynotekanu pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, gdyż zawiera sorbitol. Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2 lat) mogą jeszcze nie zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznej nietolerancji fruktozy – irynotekan (zawierający fruktozę) podawany dożylnie może zagrażać życiu i nie powinny być podawane w tej grupie pacjentów, chyba że istnieje nadrzędna potrzeba kliniczna i nie ma dostępnych alternatywnych metod leczenia. Lek uznaje się za wolny od sodu.

9. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 4 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo tislelizumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, rozsianym ESCC, w tym jeden przegląd systematyczny dostarczony przez Zamawiającego. Charakterystyki oraz główne wnioski opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Tabela 30). Szczegółowa ocena wiarygodności odnalezionych opracowań wtórnych znajduje się w Aneksie (A.3.2).

Tabela 30.
Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Akronim przeglądu	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Liu 2024 [39]	Zbadanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej dostępnych inhibitorów PD-L1 u pacjentów z ESCC wymagających II linii leczenia w celu określenia optymalnego z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.	Populacja: Dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z progresją choroby po I linii leczenia systemowego Oceniane interwencje: • Immunoterapia: tislelizumab, kamrelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, • Chemioterapia: paklitaksel w monoterapii, docetaksel w monoterapii lub irynotekan w monoterapii, Metodyka: RCT fazy II/III porównujące skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, Scopus (31 VIII 2023 r.) Analiza danych: Jakościowa i ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (2197^a pacjentów z ESCC) Główne wnioski: Autorzy wnioskują, że inhibitory PD-L1 znacząco wydłużają OS w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia ESCC. Z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej, sintilimab, a następnie tislelizumab oraz kamrelizumab, stanowią najbardziej optymalne opcje terapeutyczne.	Krytycznie niska
Yang 2024 [40]	Analiza ekonomiczna z <u>meta-analizą sieciową</u> , której celem była	Populacja:	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (1797 pacjentów z ESCC)	Krytycznie niska

Akronim przeglądu	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
	ocena opłacalności inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego II linii leczenia chorych z ESCC z perspektywy chińskiego systemu ochrony zdrowia. <i>[Z uwagi na zakres niniejszej analizy w opisie uwzględniono jedynie informacje nt. przeglądu systematycznego oraz meta-analizy sieciowej]</i>	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z oraz progresją choroby po I linii leczenia Oceniane interwencje: • Immunoterapia: tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, kamrelizumab • Chemioterapia Metodyka: RCT porównujące immunoterapię względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, The Cochrane Library, Embase (bd, przeszukano badania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat) Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Public welfare Program of the Science and Technology Department of Zhejiang Province (LGC21H160005), the research Program for Medicine and Health Science and Technology of Zhejiang Province (2022KY585), Zhejiang Pharmaceutical Association Foundation Project (2020zyy22), Zhejiang Medical Doctors Association Foundation Project (YS2022-3-009).	Główne wnioski: Autorzy wnioskują, że pacjenci leczeni tislelizumabem oraz kamrelizumabem osiągają najlepsze wyniki w zakresie PFS i OS w porównaniu do pozostałych opcji terapeutycznych.	
Yang 2025 [41]	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa przeciwciał anti-PD-1 wykorzystywanych w II linii leczenia ESCC.	Populacja: Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ESCC z oraz progresją choroby po I linii leczenia Oceniane interwencje: • Immunoterapia: tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, kamrelizumab • Chemioterapia Metodyka: RCT porównujące immunoterapię względem chemioterapii Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Web of Science, Embase, PubMed, The Cochrane Library (5 grudnia 2024 r.) Analiza danych: Ilościowa (przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową) Sponsor: Przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 5 RCT (2078 pacjentów z ESCC) Główne wnioski: Autorzy wnioskują, że w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ tislelizumab zapewnia największą skuteczność, podczas gdy kamrelizumab wydaje się być najskuteczniejszy u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 10\%$, a sintilimab w populacji ogólnej. Ponadto, terapia tislelizumabem oraz niwolumabem cechowała się istotnymi korzyściami w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią.	Niska

Akronim przeglądu	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II

ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society of Medical Oncology; ECO – European Cancer Organisation.

a) Przedstawione informacje i dane liczbowe dotyczą wyłącznie 2 linii leczenia ESCC.

b) Obliczenia własne

10. Ograniczenia

- 1) Badanie kliniczne dla tislelizumabu (RATIONALE-302) zostało przeprowadzone głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80%), co może wynikać z częstszego występowania ESCC w tej grupie rasowej i etnicznej. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów pochodzenia europejskiego/północnoamerykańskiego był znacząco wyższy w badaniu RATIONALE-302 w porównaniu z badaniem ATTRACTION-3, które było podstawą rejestracji i refundacji w Polsce innego przeciwciała anty-PD1, tj. niwolumabu, w analogicznym wskazaniu (4%). Ponadto, w badaniu RATIONALE-302 przedstawiono szczegółowe analizy w podgrupach w zależności od regionu geograficznego wskazujące, że korzyści w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej były co najmniej porównywalne jak w populacji azjatyckiej (OS: HR = 0,65 [0,43; 0,97] w populacji europejskiej vs HR = 0,73 [0,59; 0,89] w populacji azjatyckiej).
- 2) Badanie RATIONALE-302 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności tych związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie (PFS, ORR, DOR), a które podlegały ocenie wyłącznie przez badacza, a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych schematów chemioterapii i odmienne dawkowania w ramieniu kontrolnym, a także różnice jakościowe w profilu bezpieczeństwa między immunoterapią a chemioterapią, możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była istotnie ograniczona. Jednocześnie I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), co sprawia, że brak zaślepienia badania oraz brak niezależnej oceny wyników związanych z odpowiedzią na leczenie jest akceptowalny, co zostało potwierdzone w stanowisku EMA [14].
- 3) W badaniu RATIONALE-302 wyższy odsetek pacjentów zrandomizowanych do grupy chemioterapii nie podjął leczenia w ramach badania klinicznego, w porównaniu do pacjentów przydzielonych do grupy tislelizumabu (0% vs 4%). Dodatkowe analizy wykazały jednak, że nierównowaga w zakresie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu nie miała znaczącego wpływu na uzyskane wyniki, co potwierdzono w stanowisku EMA [14].
- 4) Większość pacjentów w badaniu RATIONALE-302 w momencie włączenia do badania znajdowała się w stadium przerzutowym, a jedynie 5% w stadium miejscowo zaawansowanym, stąd wnioskowanie o skuteczności tislelizumabu w tej grupie chorych jest obarczone niepewnością. Niemniej jednak EMA uznała, że ekstrapolacja wyników na populację w stadium miejscowo-zaawansowanym jest uzasadniona i akceptowalna [14].
- 5) W odniesieniu do charakterystyk wyjściowych pacjentów badania RATIONALE-302 zidentyfikowano pewne rozbieżności w zakresie rozkładu niektórych cech pomiędzy grupami tislelizumabu i chemioterapii, jak również w podgrupach wyróżnionych ze względu na region geograficzny. Niemniej dodatkowe analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach wykazały, że

ww. rozbieżności nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki, co potwierdzono w stanowisku EMA [14].

- 6) W badaniu RATIONALE-302 u wyższego odsetka pacjentów z grupy chemioterapii nie dokonano oceny odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy tislelizumabu (23% vs 7%), co może wynikać ze wspomnianego wcześniej przedwczesnego zaprzestawania leczenia w grupie chemioterapii. Powyższe braki mogą wpływać na wiarygodność wnioskowania w zakresie odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak dodatkowa analiza, dla potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (cORR), przeprowadzona na prośbę EMA, również wskazała na przewagę tislelizumabu względem chemioterapii w zakresie tego punktu końcowego.
- 7) W trakcie trwania prac nad opracowywaniem finalnych wyników RATIONALE-302 reklasyfikowano część pacjentów pod względem statusu ekspresji PD-L1 na „niemożliwy do oceny”, co doprowadziło do pewnych rozbieżności w liczbie pacjentów i uzyskanych wynikach dla analizowanych punktów odcięcia ekspresji PD-L1 w poszczególnych publikacjach. Zmiany te nie miały jednak istotnego wpływu na wnioskowanie. W populacji z ekspresją PD-L1 <10% obserwowano mniejsze numeryczne korzyści w zakresie przeżycia niż w populacji z ekspresją PD-L1 ≥10%. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę dodatkowe korzyści z zastosowania tislelizumabu w porównaniu do chemioterapii w zakresie bezpieczeństwa oraz jego wskazanie rejestracyjne, obejmujące wszystkich pacjentów z ESCC, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, nie ma klinicznego uzasadnienia do ograniczenia wskazania refundacyjnego wyłącznie do pacjentów o wysokiej ekspresji PD-L1.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu względem niwolumabu we wnioskowanej populacji, z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

- 9)

Z uwagi na teoretyczną możliwość porównania w zakresie dodatkowych punktów końcowych (ORR, DOR, szczegółowe TEAE i TRAE), wynikającą z dostępności odpowiednich danych, w Aneksie przedstawiono uzupełniające wyniki zestawienia jakościowego. Należy jednak pamiętać, że wiarygodność tego porównania jest istotnie ograniczona, ze względu na istniejące różnice w badanych populacjach, ryzyku wyjściowym oraz definicjach punktów końcowych, na co wskazywano w ocenie homogeniczności (Rozdz. 5.3) i co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

- 10) Wyniki niektórych punktów końcowych z badania RATIONALE-302 zostały odczytane z wykresów (np. dane dotyczące jakości życia w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej), co może wpływać na niepewność szacunków, niemniej jednak nie powinno istotnie wpływać na wnioskowanie.
- 11) Podczas ekstrakcji danych z badania RATIONALE-302 napotymano na drobne rozbieżności w raportowanych wynikach pomiędzy różnymi źródłami (np. w zakresie uzyskiwania ORR w podgrupach w zależności od ekspresji PD-L1), dla których nie udało się zidentyfikować przyczyny (np. w zakresie metody oszacowania lub daty odcięcia danych). W takiej sytuacji każdorazowo prezentowano oba wyniki wraz z opisem źródła. Wspomniane wyżej rozbieżności nie miały jednak finalnie wpływu na wnioskowanie.

11. Dyskusja

Rak płaskonabłonkowy przełyku (ESCC) to najczęstszy typ histologiczny nowotworów złośliwych przełyku (80%), stanowiących siódmą pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie [75]. Ze względu na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach, choroba ta u większości chorych jest rozpoznawana dopiero w stadium przerzutowym, co zazwyczaj uniemożliwia zastosowanie radykalnego leczenia chirurgicznego i skutkuje czasem przeżycia, wynoszącym średnio zaledwie kilka miesięcy od momentu diagnozy [76]. Jeszcze do niedawna, jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym ESCC była chemioterapia oparta o fluoropirymidynę i związki platyny w I linii leczenia oraz taksany lub irynotekan w II i kolejnych liniach leczenia [77, 78].

Przełomem w II linii leczenia ESCC, u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie, było wprowadzenie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PD1 (np. niwolumab), której mechanizm działania polega na wzmożeniu odpowiedzi immunologicznej limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym, poprzez blokowanie receptora PD-1. Korzyścią z zastosowania immunoterapii w porównaniu do standardowej chemioterapii było wydłużenie przeżycia całkowitego, przy jednoczesnej poprawie jakości życia pacjentów i zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak zmęczenie, złe samopoczucie, nudności, czy łysienie [49].

Tislelizumab (Tevimbra®) to nowy lek z grupy przeciwciał anty-PD1, który został zarejestrowany w Europie 15 września 2023 r. do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym ESCC, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [70]. Celem niniejszej analizy klinicznej była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa tislelizumabu względem aktualnego standardu postępowania w ww. wskazaniu w Polsce, tj. niwolumabu oraz chemioterapii standardowej (paklitaksel, docetaksel lub irynotekan w monoterapii).

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące tislelizumab z chemioterapią standardową (paklitaksel, docetaksel lub irynotekan) – RATIONALE-302. Badanie to przeprowadzono głównie wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego (80% populacji) i ukierunkowane było na ocenę przeżycia całkowitego (OS) jako I-rzędowego punktu końcowego. W badaniu nie zastosowano zaślepienia, co wynika ze specyfiki problemu zdrowotnego, w tym przede wszystkim różnic w schematach dawkowania oraz odmiennego profilu bezpieczeństwa immunoterapii i chemioterapii. Tym niemniej, otwarty charakter badania mógł wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników związanych z progresją i odpowiedzią na leczenie (oceniane przez badacza), a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Biorąc jednak pod uwagę, że pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite, a więc parametr o obiektywnym charakterze, wnioskowanie na temat korzyści ze stosowania tislelizumabu można uznać

za wiarygodne, że stosunkowo niskim ryzykiem błędu systematycznego, co zostało również potwierdzone w procesie rejestracyjnym przez EMA [14].

Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że efekt działania tislelizumabu w II linii leczenia ESCC jest spójny z działaniem innych leków z tej grupy farmakoterapeutycznej. Lek ten wydłuża przeżycie pacjentów, przy jednoczesnej poprawie jakości życia oraz zmniejszeniu toksyczności związanej z leczeniem. W badaniu RATIONALE-302 odnotowano, że terapia tislelizumabem wydłuża przeżycie całkowite o ok. 30% w porównaniu do chemioterapii standardowej, a różnica ta jest istotna statystycznie i klinicznie w oparciu o kryteria ESMO-MCBS. Znaczące korzyści podczas leczenia tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii w zakresie jakości życia obserwowano dla ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL), funkcjonowania fizycznego, zmęczenia, bólu, duszności i spadku apetytu w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30, jedzenia oraz problemów ze smakiem w kwestionariuszu EORTC-QLQ-OES18 oraz na skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L. Dodatkowo, ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie tislelizumabu wiąże się z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych wpływających na samopoczucie (m.in. łysienie, biegunki, nudności, wymioty, zaparcia, zmęczenie) oraz zdarzeń hematologicznych (m.in. anemia, leukopenia, neutropenia).

Korzystny efekt stosowania tislelizumabu w zakresie przeżycia był widoczny niemal we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym również w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej, co potwierdza spójność efektu działania wnioskowanej interwencji, niezależnie od rasy i pochodzenia. Jedynie w podgrupach o wysokiej ekspresji PD-L1 odnotowano nieco większe korzyści z zastosowania tislelizumabu. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że także w podgrupie pacjentów z niską ekspresją zaobserwowano wyraźną tendencję wskazującą na poprawę przeżycia całkowitego na korzyść tislelizumabu, a dodatkowo terapia ta oferuje korzyści w postaci lepszego profilu bezpieczeństwa oraz poprawy jakości życia, brak jest podstaw klinicznych do ograniczania wskazań refundacyjnych wyłącznie do pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1. Dodatkowym argumentem przemawiającym za takim podejściem jest także fakt, że ocena ekspresji PD-L1, zwłaszcza u pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu, nie zawsze odzwierciedla rzeczywisty stan biologiczny nowotworu. Może to wynikać z różnic w ekspresji PD-L1 pomiędzy zmianami pierwotnymi a przerzutowymi, jak również z braku możliwości przeprowadzenia ponownej oceny – na przykład w sytuacji, gdy brak jest dostępnego materiału nowotworowego do dalszych badań. Ponadto, w praktyce klinicznej spotykane są przypadki tzw. heterogeniczności guza w zakresie ekspresji PD-L1 (część guza może wykazywać ekspresję, podczas gdy inne fragmenty nie) dodatkowo utrudnia dokładną ocenę. W konsekwencji, w praktyce klinicznej, narzucenie obowiązku wykonania oceny ekspresji PD-L1 w populacji docelowej mogłoby prowadzić do dyskwalifikacji pacjentów z możliwości leczenia, w tym także tych, którzy potencjalnie mogliby odnieść istotne korzyści kliniczne z zastosowania immunoterapii, a u których poprawna ocena ekspresji nie byłaby możliwa z wyżej opisanych przyczyn [79].

W badaniu RATIONALE-302 drugorzędowymi punktami końcowymi były PFS i ORR. [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z kolei wartość parametru HR wskazuje na przewagę tislelizumabu, przy czym różnica ta nie przekroczyła progu istotności statystycznej ($HR = 0,83 [0,67; 1,01]$), aczkolwiek znajdowała się blisko tej granicy. Niejednoznaczne wyniki dotyczące PFS mogą wynikać z tzw. zjawiska pseudoprogresji, obserwowanego w początkowej fazie stosowania immunoterapii i polegającego na pozornym wzroście masy guza lub pojawieniu się nowych zmian w badaniach obrazowych spowodowanych naciekaniem komórek odpornościowych na komórki guza, co w konsekwencji przekłada się na wydłużony czas do odpowiedzi na leczenie [80]. Zjawisko to jest dobrze poznane i opisywane w literaturze, gdyż w wielu dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych wyniki w zakresie PFS były mniej spektakularne niż wyniki OS, a często w ogóle nie uzyskiwano istotności statystycznej. Przykładowo, w badaniu ATTRACTION-3 w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą chemioterapii uzyskano istotnie statystycznie wydłużenie OS, przy braku różnic w zakresie PFS ($HR = 1,08 [0,87; 1,34]$). Biorąc zatem pod uwagę specyficzny mechanizm działania ocenianej interwencji, typowy dla tego rodzaju terapii, ocena skuteczności przeciwnowotworowej powinna przede wszystkim skupiać się na takich miernikach jak OS, przy uzupełniającej roli pozostałych mierników skuteczności.

W odniesieniu do częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w badaniu RATIONALE-302 wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania ORR było 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii (20% vs 10%). Wyraźnie dłuższy był również czas trwania odpowiedzi. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były jednak obciążone niepewnością związaną z wyższym odsetkiem brakujących danych dla ORR w grupie chemioterapii, dlatego na prośbę EMA przeprowadzone dodatkowe analizy dotyczące potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (cORR), które były spójne z wynikami z analizy podstawowej. Powyższe dane wskazują, że korzyści odnoszone przez pacjentów leczonych tislelizumabem w porównaniu do chemioterapii mogą obejmować nie tylko wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości, ale również zwiększenie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, a także sugerują możliwe wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby.

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z niwolumabem we wnioskowanej populacji. Z tego powodu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które cechuje się niższą wiarygodnością niż bezpośrednie badania kliniczne. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto wyniki uzupełniającego zestawienia jakościowego, w którym uwzględniono porównania ocenianych interwencji względem chemioterapii wskazują na ich zbliżoną skuteczność

i profil bezpieczeństwa, tzn. nie odnotowano żadnych istotnych różnic wskazujących na odmienny profil działania.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa tislelizumabu, choć w porównaniu z chemioterapią wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub brak różnic w zakresie toksyczności, dla pojedynczych zdarzeń odnotowano zwiększone ryzyko ich wystąpienia. Dotyczyło to przede wszystkim wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz niedoczynności tarczycy. Tislelizumab, jako terapia oddziałująca na układ immunologiczny, może prowadzić do rzadkich, choć poważnych działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym. Należą do nich m.in. niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc, zapalenie jelit, zapalenie wątroby oraz inne endokrynopatie pochodzenia immunologicznego, które mogą wymagać pilnej interwencji klinicznej. Z tego względu podczas leczenia tislelizumabem oraz innymi przeciwciałami anti-PD1, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych ze strony układu immunologicznego [70].

Wnioski płynące z przeanalizowanych opracowań wtórnych w dużej mierze potwierdzają ustalenia niniejszej analizy klinicznej. Wskazują one, że tislelizumab, w porównaniu z chemioterapią, w 2 linii leczenia ESCC znacząco wydłuża całkowity czas przeżycia, zwiększając tym samym dostępność skutecznych opcji terapeutycznych dla pacjentów. Dodatkowo, dane z zidentyfikowanych opracowań wtórnych sugerują, że tislelizumab, kamrelizumab oraz sintilimab (dwie ostatnie opcje nie są dostępne w Europie) są najbardziej efektywnymi terapiami w zakresie wydłużania OS i PFS wśród immunoterapeutyków.

Podsumowując, tislelizumab w leczeniu 2 linii ESCC cechuje się wyższą skutecznością niż chemioterapia [REDAKTOWANE], czyli jedynej aktualnie dostępnej w Polsce w tym wskazaniu opcji immunoterapii. W bezpośrednim porównaniu wykazano, że tislelizumab podobnie jak niwolumab w porównaniu z chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite, zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłuża czas trwania odpowiedzi, a jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i poprawia jakość życia.

12. Wnioski

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że tislelizumab stanowi opcję terapeutyczną o istotnych korzyściach klinicznych w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym ESCC, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia). W porównaniu do standardowej chemioterapii, wydłuża przeżycie całkowite, zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża czas trwania odpowiedzi, a także przyczynia się do poprawy jakości życia, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Tislelizumab wykazuje przewagę nad chemioterapią w różnych podgrupach pacjentów, w tym również niezależnie od rasy, czy regionu geograficznego, co sprawia, że jest on uniwersalną opcją terapeutyczną.

Z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii oraz znaczące korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia i poprawy jakości życia, refundacja tislelizumabu zwiększyłaby spektrum dostępnych opcji terapeutycznych oraz przyczyniłaby się do dalszej poprawy standardu opieki nad pacjentami z ESCC w Polsce. Jego wprowadzenie do refundacji poszerzyłoby wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych, zwiększając szanse na lepsze wyniki terapeutyczne w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów.

13. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
3. [REDACTED]
6. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
7. Shea et al. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
8. Phillippo D, Ades T, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton N. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE (2016). (17.7.2024).
9. Phillippo DM, Dias S, Ades A, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: a simulation study. *Statistics in medicine*. 2020;39(30):4885-911.
10. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss-Patience P, Scagliotti GV, Van Den Eynde M, Kim S-B, Kato K, Shen L, Li L, Ding N, Shi J, Barnes G, Van Cutsem E. (2024) Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open* 9(1):102202.
11. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss-Patience P, Scagliotti G, Van Den Eynde M, Rybkin I, Shen L, Kato K, Kim S, D'Alonzo S, Yu W, Tao A, Van Cutsem E. (2021) O-15 Randomized, phase 3 study of second-line tislelizumab vs chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302) in the overall population and Europe/North America subgroup. *Annals of Oncology* 32:S225.
12. NA (2024). Erratum: Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. Dostęp: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.23.02629> (24.5.2024).
14. EMA (2023). Tevimbra - assesment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tevimbra-epar-public-assessment-report_en.pdf (24.5.2024).
15. Raport EUCT (2017). A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody BGB-A317 versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003699-30/DE> (24.5.2024).
16. FDA (2020). Tevimbra - multi-discipline review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761232Orig1s000MultidisciplineR.pdf (24.5.2024).
17. Hara H, Satoh T, Kojima T, Tsushima T, Sunakawa Y, Okada M, Ding N, Wu H, Li L, Yu T, Barnes G, Kato K. (2024) Second-line tislelizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: subgroup analysis from RATIONALE-302. *Esophagus* 21(2):102–110.
18. Hara H, Satoh T, Kojima T, Motoyama S, Tsushima T, Sunakawa Y, Okada M, Tao A, Ding N, Kato K. (2022) O1-1 Second-line tislelizumab vs chemotherapy in advanced or metastatic ESCC: RATIONALE 302 Japanese subgroup. *Annals of Oncology* 33:S468.
19. Kato K, Van Cutsem E, Ajani J, Shen L, Barnes G, Ding N, Tao A, Xia T, Zhan L, Kim S-B. (2023) MO19-4 Impact of tislelizumab on health-related quality of life in Asian patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology* 34:S1408.

20. Kim S-B, Van Cutsem E, Ajani JA, Shen L, Barnes G, Ding N, Tao A, Xia T, Zhan L, Kato K. (2022) 80P RATIONALE-302: Tislelizumab vs chemotherapy as second-line treatment for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Impact on health-related quality of life (HRQoL) in Asian patients. *Annals of Oncology* 33:S1464.
21. Kim S-B, Van Cutsem E, Ajani J, Shen L, Barnes G, Ding N, Tao A, Xia T, Zhan L, Kato K. (2024) Tislelizumab in advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: health-related quality of life in Asian patients. *Current Medical Research and Opinion* 40(1):69–75.
22. Lordick F, Cutsem EV, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, Zhan L, Barnes G, Kim S-B. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on Health-Related Quality of Life. *Oncol Res Treat* 45(suppl 2):220–221.
23. Lordick. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on Health-Related Quality of Life (poster, presented at the 2022 DGHO Annual Meeting of the German, Austrian, and Swiss Societies for Hematology and Medical Oncology, October 7-10, 2022; Vienna, Austria). Dostęp: https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Van_Cutsem_BGB-A317-302_HRQoL_ASCO-GI_Poster_2022.pdf (24.5.2024).
24. Moehler. (2022) V534 Rationale 302: randomisierte Phase-III-Studie zu Tislelizumab vs. Chemotherapie als Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem nicht resektablem/metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre. (24.5.2024).
25. Raport CT (2023). A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (NCT03430843). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03430843?tab=table> (24.5.2024).
26. Podger L, Serrano D, Xia T, Zhan L, Li L, Tang B. (2023) PCR243 Psychometric Validation of QIQ-OES18 in 2L Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Patients Treated with Tislelizumab Versus Chemotherapy. *Value in Health* 26(12):S496.
27. Podger L, Serrano D, Li L, Zhan L, Tang B, Barnes G. (2023) Psychometric Validation of the EORTC QLQ-OES18 in Second-Line Esophageal Squamous Cell Cancer Patients Treated With Tislelizumab vs Chemotherapy. *Value in Health* 26(12):S496.
28. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, Yu X, Shu Y, Luo Q, Wang J, Chen Z, Niu Z, Sun JM, Lin C-Y, Hara H, i in. (2021) RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *JCO* 39(15_suppl):4012–4012.
29. Shen L et al. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 40(26):3065–3076.
30. Shen L, Shu Y, Zhao K, Satoh T, Chen Z, Van Cutsem E, Yu G, Wu J, Hsu C-H, Kim SB, Du W, Shi Y, Huang R, Li Q, Shi J, i in. (2023) Abstract CT077: Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with tislelizumab versus chemotherapy in esophageal cell carcinoma (ESCC) from RATIONALE-302. *Cancer Research* 83(8_Supplement):CT077–CT077.
31. Shu Y, Wang J, Chen Z, Kim S-B, Lin C-Y, Kato K, Van Cutsem E, Du W, Shi J, Xia T, Huang R, Li Q, Zhang Y, Shen Z, Shen L. (2024) Concordance among three programmed death-ligand 1 (PD-L1) scoring methods and their association with clinical outcomes of tislelizumab (TIS) monotherapy in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *JCO* 42(3_suppl):390–390.
32. Thuss-Patience. (2022) P711 Randomisierte Phase-III-Studie zur Zweitlinientherapie mit Tislelizumab vs. Chemotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (RATIONALE302) in der Gesamtbevölkerung und der europäischen/nordamerikanischen Untergruppe. (24.5.2024).
33. Cutsem EV, Kato K, Ajani JA, Shen L, Xia T, Ding N, Zhan L, Barnes G, Kim S-B. (2022) Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on health-related quality of life (HRQoL). *Journal of Clinical Oncology* 40(16):e16095–e16095.
34. Van Cutsem et al. (2022) 268 Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on health-related quality of life (HRQoL). *JCO* 40(4_suppl):268.
35. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, Zhan L, Barnes G, Kim S-B. (2022) Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open* 7(4):100517.
36. Zhao K, Kim S-B, Kato K, Hsu C-H, Hu S, Wang F, Kojima T, Kim YS, Van Cutsem E, Ajani JA, Li L, Ding N, Tao A, Shen L. (2022) Randomized, phase 3 study of second-line tislelizumab vs chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma, RATIONALE 302: Asia subgroup. (abstract). *JCO* 40(16_suppl):e16107–e16107.

37. Zhao K, Kim B, Kato K, Hsu H, Hu S, Wang F, Kojima T, Cutsem EV, Ajani JA, Li L, Ding N, Tao A, Shen L. (2022) Randomized, Phase 3 study of second-line tislelizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma, RATIONALE 302: Asia subgroup (poster to abstract No: 279). Dostęp: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.279 (24.5.2024).
38. Zhao et al. (2022) 279 Randomized, phase 3 study of second-line tislelizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma, RATIONALE 302:Asia subgroup. *JCO* 40(4 suppl):279.
39. Liu S, Dou L, Li S. (2024) Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy as second-line therapy for advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Therap Adv Gastroenterol* 17:17562848241233134.
40. Yang et al. (2024) Immune checkpoint inhibitors as the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. *BMC Cancer* 24(654):1–11.
41. Yang F, Dan M, Shi J, Fan L, Zhang H, Jian T, Lei K, Wang Y, Xin J, Yu Z, Chen W. (2025) Efficacy and safety of PD-1 inhibitors as second-line treatment for advanced squamous esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis with a focus on PD-L1 expression levels. *Frontiers in Immunology* 15:1510145.
42. Augusto et al. (2024) CO62 Clinical Outcomes of Second-Line (2L) Treatments (TXS) in Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC): A Systematic Literature Review (SLR). *Value in Health* 27(6):S28.
43. Augusto et al. Clinical Outcomes of Second-Line (2L) Treatments in Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC): A Systematic Literature Review (SLR). Poster No: CO62 Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Annual Conference; May 5–8, 2024; Atlanta, GA, USA. (13.1.2025).
44. Smyth et al. (2024) Comparative efficacy and safety of tislelizumab versus anti-PD-1 treatments in second-line esophageal squamous cell carcinoma: Simulated treatment comparisons (abstract 1417P). *Annals of Oncology* 35(S2):S884.
45. Ajani J. (2022) 1218P - Long-term survivorship rates among chemotherapy refractory or intolerant advanced esophageal squamous cell carcinoma (aESCC) patients treated with nivolumab (NIVO). *Annals of Oncology* 33(suppl_7):S555–S580.
46. Chin K, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, Kim S-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2021) Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *JCO* 39(3_suppl):204–204.
47. Cho BC, Kato K, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, Kim S-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): The phase III ATTRACTION-3 study. *Annals of Oncology* 30:v873–v874.
48. Raport EU CT (2024). A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (2015-003339-36). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003339-36/results#trialInformationSection> (13.1.2025).
49. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, Kim S-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(11):1506–1517.
50. (2019) NA (2019). Erratum: Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 1506–517. *The Lancet Oncology* 20(11):e613.
51. Raport CT (2015). Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (NCT02569242). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02569242?tab=results> (25.6.2024).
52. Okada M, Kato K, Cho BC, Takahashi M, Lin C-Y, Chin K, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, Kim S-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2022) Three-Year Follow-Up and Response–Survival Relationship of Nivolumab in Previously Treated Patients with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ATTRACTION-3). *Clinical Cancer Research* 28(15):3277–3286.
53. Pelosof et al. (2021) Benefit–Risk Summary of Nivolumab for the Treatment of Patients with Unresectable Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Prior Fluoropyrimidine- and Platinum-Based Chemotherapy. *The Oncologist* (26):318–324.
54. EMA (2020). Opdivo - Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.6.2024).
55. FDA (2021). Opdivo - Review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/125554Orig1s091.pdf.
56. Takahashi M, Kato K, Okada M, Chin K, Kadowaki S, Hamamoto Y, Doki Y, Kubota Y, Kawakami H, Ogata T, Hara H, Muto M, Nakashima Y, Ishihara R, Tsuda M, i in. (2021) Nivolumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (ATTRACTION-3). *Esophagus* 18(1):90–99.

57. Thuss-Patience P, Cho BC, Kato K, Takahashi M, Okada M. (2020) Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the phase 3 attraction-3 study. Abstract 788. *Oncology Research and Treatment* 43(Suppl. 1):1–265.
58. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, De Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 28(10):2340–2366.
59. FDA Drug Induced Liver Injury Rank (DILIrank) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (30.4.2024).
60. FDA (2017). January-March Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.4.2024).
61. FDA (2018). April-June Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018> (30.4.2024).
62. FDA (2019). January-March Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.4.2024).
63. FDA (2021). January-March Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.4.2024).
64. FDA (2021). July-September Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.4.2024).
65. FDA (2021). April-June Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (30.4.2024).
66. FDA (2022). April-June Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (30.4.2024).
67. FDA (2017). April-June Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.4.2024).
68. FDA (2024). Company Announcement. Sagent Pharmaceuticals Issues Voluntary Nationwide Recall of Docetaxel Injection, USP Due to Potential Presence of Particulate Matter. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sagent-pharmaceuticals-issues-voluntary-nationwide-recall-docetaxel-injection-usp-due-potential> (10.1.2025).
69. WHO (2024). VigiBase Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (30.4.2024).
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tevimbra (INN-tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (10.1.2025).
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo (INN-nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (10.1.2025).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Paclitaxelum Accord (INN-paclitaxel). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24022/characteristic> (14.5.2024).
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Docetaxel Accord (INN: Docetaxel). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (14.5.2024).
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Irinotecan Accord (INN: Irinotecan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic> (14.5.2024).
75. Global Cancer Observatory. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/en> (6.9.2024).
76. Anna Mokrawiecka, Ewa Małeczka-Wojcieszko, Wojciech M. Wysocki. Rak przełyku *Interna Szczeklika* 2023.

77. Potemski P, Polkowski W. (2015) PTOK (2015). Nowotwory układu pokarmowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (19.4.2024).
78. Obermannová R et al. (2022) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 33(10):992–1004.
79. Puls Medycyny (2019). Zasadność badania ekspresji PD-L1 w kwalifikacji chorych na NDRP do immunoterapii. Dostęp: <https://pulsmedycyny.pl/medycyna/onkologia/zasadnosc-badania-ekspresji-pd-l1-w-kwalifikacji-chorych-na-ndrp-do-immunoterapii/> (13.1.2024).
80. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping L, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, i in. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 24(5):483–495.

14. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	10
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla tislelizumabu (przeszukanie 1).....	13
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla niwolumabu (przeszukanie 2).....	13
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie 1 (interwencja).....	19
Tabela 5.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie 2 (komparatory).....	22
Tabela 6.	Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach RATIONALE-302 i ATTRACTION-3.....	28
Tabela 7.	Porównanie dawkowania chemioterapii w ramieniu kontrolnym w badaniu RATIONALE-302 i ATTRACTION-3.....	28
Tabela 8.	Porównanie wyników w grupie chemioterapii w badaniach RATIONALE-302 i ATTRACTION-3.....	29
Tabela 9.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	30
Tabela 10.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej (OS) w badaniu RATIONALE-302.....	31
Tabela 11.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302.....	34
Tabela 12.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej (OS) w badaniu RATIONALE-302.....	34
Tabela 13.	Całkowite przeżycie (OS) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302.....	35
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	35
Tabela 15.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	36
Tabela 16.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	37
Tabela 17.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	38
Tabela 18.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	39
Tabela 19.	Czas do pogorszenia jakości życia w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302.....	40
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowane w badaniu RATIONALE-302.....	41
Tabela 21.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu RATIONALE-302.....	43
Tabela 22.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu RATIONALE-302.....	45
Tabela 23.	AESI pojawiające się po leczeniu raportowane w badaniu RATIONALE-302.....	46
		47
		50
		51
Tabela 27.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego tislelizumabu w badaniu RATIONALE-302.....	54
Tabela 28.	Działania niepożądane raportowane w bazie WHO (VigiBase) dla poszczególnych opcji terapeutycznych, stan na dzień 08.01.2025 r. [69].....	58
Tabela 29.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla analizowanych substancji czynnych.....	60
Tabela 30.	Charakterystyka i wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	66
		85
		85
		86
Tabela 34.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – przeszukanie 1.....	86
		87
		87
		88
Tabela 38.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – przeszukanie 2.....	88
Tabela 39.	Ocena wiarygodności badania RATIONALE-302.....	98
Tabela 40.	Ocena wiarygodności badania ATTRACTION-3.....	101

Tabela 41.	Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	105
Tabela 42.	Całkowite przeżycie (OS) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	106
Tabela 43.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302	106
Tabela 44.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302	107
Tabela 45.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) z podziałem według regionu geograficznego w badaniu RATIONALE-302	107
Tabela 46.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	108
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302	108
Tabela 48.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	108
Tabela 49.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302	108
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302	109
Tabela 51.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302	109
Tabela 52.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) z podziałem na region geograficzny w badaniu RATIONALE-302	110
Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej raportowane w badaniu RATIONALE-302	110
Tabela 54.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji Europejskiej/Ameryki Północnej raportowane w badaniu RATIONALE-302	110
Tabela 55.	Całkowite przeżycie (OS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	111
Tabela 56.	Całkowite przeżycie (OS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	112
Tabela 57.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	114
Tabela 58.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302	115
Tabela 59.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) z podziałem na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302	116
Tabela 60.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu RATIONALE-302	116
Tabela 61.	Jakość życia oceniana kwestionariuszem w populacji vCPS ≥10% EORTC QLQ-C30/OES18 w badaniu RATIONALE-302	118
Tabela 62.	Jakość życia oceniana kwestionariuszem w populacji europejskiej EORTC QLQ-C30/OES18 w badaniu RATIONALE-302	118
		119
		123
		124
		125
		125
		130
Tabela 69.	Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie tislelizumabu z niwolumabem w monoterapii ..	133
Tabela 70.	Definicje punktów końcowych	138
Tabela 71.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	140
Tabela 72.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów	144
Tabela 73.	Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	145
Tabela 74.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	149
Tabela 75.	Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych	153
Tabela 76.	Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych	154
Tabela 77.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	155
Tabela 78.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem	155
Tabela 79.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	155

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA (przeszukanie 1).....	21
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA (przeszukanie 2).....	23
Rysunek 3.	Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [29]	32
		33
Rysunek 5.	Przeżycie całkowite (OS) z podziałem na rodzaj uprzedniego leczenia w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [14]	33
Rysunek 6.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej, raportowane w badaniu RATIONALE-302 [10]	34
Rysunek 7.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302 [10]	107
Rysunek 8.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302 [10]	109

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania RATIONALE-302 – data odcięcia 1 XII 2020 r. [29]	31
		36
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej w badaniu RATIONALE-302 – data odcięcia danych 1 XII 2020 [29]	36
		38
Wykres 5.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w badaniu RATIONALE-302 [29]	38
		48
		48
		49
		49
		50
		51
		52
		52
		53
Wykres15.	Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o ekspresji PD-L1 TAP $\geq 10\%$ w badaniu RATIONALE-302 [29]	113
Wykres16.	Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o ekspresji PD-L1 TAP $< 10\%$ w badaniu RATIONALE-302 [29]	113
Wykres17.	Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o nieznanej ekspresji PD-L1 TAP nieznanym w badaniu RATIONALE-302 [29]	114
		122

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Society of Medical Oncology (ESMO) https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources	Tislezumab AND oesophageal cancer	39 (0)	13.01.2025
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	Tislezumab AND esophageal cancer	44 (3)	13.01.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	1 (1)	13.01.2025
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	14 (1)	13.01.2025
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	(tislezumab OR BGB-A317) AND ESCC OR Esophageal Squamous Cell Carcinoma studies with results	59 (0)	13.01.2025
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	(tislezumab OR BGB-A317) AND ESCC OR Esophageal Squamous Cell Carcinoma studies with results	3 (0)	13.01.2025

[illegible]

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Society of Medical Oncology (ESMO) https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources	ATTRACTION-3	9 (0)	13.01.2025
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	ATTRACTION-3	29 (1)	13.01.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	1 (1)	13.01.2025
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	24 (1)	13.01.2025

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki wyszukiwania	Data ostatniego przeszukania
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Nivolumab AND ESCC OR Esophageal Squamous Cell Carcinoma studies with results	59 (0)	13.01.2025
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	Nivolumab AND ESCC OR Esophageal Squamous Cell Carcinoma studies with results	35 (1)	13.01.2025

A.2. Charakterystyka badań randomizowanych

A.2.1. RATIONALE-302

RATIONALE-302

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tislelizumabem w porównaniu do standardu postępowania (wybór badacza między paklitaksem, docetaksem lub irynotekaniem w monoterapii) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, z progresją nowotworu w trakcie lub po pierwszej linii leczenia systemowego.

Do badania włączono łącznie 512 pacjentów z ESCC, których podzielono na dwie grupy (256 pacjentów w grupie TIS oraz 256 pacjentów w grupie CTH). Ze względu na dostępność danych, w dalszej części przedstawiono charakterystykę wyjściową dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji europejskiej / północno-amerykańskiej.

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat;
- zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu i rozumienia i zgody na przestrzeganie wymagań i harmonogramu związanych z udziałem w badaniu;
- potwierdzony histologicznie ESCC;
- progresja nowotworu w trakcie lub po I linii leczenia systemowego w przypadku zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego ESCC (pacjenci z progresją choroby, która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu ≤ 6 mies. od zaprzestania leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego (chemioterapia lub chemioradioterapia) kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów; jedną linię leczenia należy rozumieć jako okres leczenia rozpoczynający się od podania pierwszego leku w schemacie i kończący się progresją choroby – w sytuacji zmiany chemioterapii z powodu toksyczności linia leczenia pozostaje taka sama);
- ≥ 1 zmiana mierzalna / możliwa do oceny wg kryteriów RECIST v1.1 w ciągu 28 dni przed randomizacją (zmiany uprzednio napromieniane można uznać za mierzalne, jeśli istnieją dowody na progresję choroby po zakończeniu radioterapii);
- ECOG 0–1 przed randomizacją;
- adekwatne funkcjonowanie narządów w oparciu dane laboratoryjne w pozyskane na 14 dni przed randomizacją, tj.: bezwzględna liczba neutrofili ≥ 1500 komórek/ mm^3 , liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ komórek/ mm^3 , hemoglobina ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l, estymowany współczynnik filtracji kłębuszkowej ≥ 30 ml/min/1,73 m², bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x GGN (lub < 3 x GGN u pacjentów z zespołem Gilberta), czas protrombinowy lub znormalizowany czas protrombinowy $\leq 1,5$ x GGN, aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa $\leq 2,5$ x GGN (lub ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby);
- spełnienie następujących kryteriów u pacjentów z zakażeniem HBV lub HCV, tj. a) pacjenci z nieaktywnym / bezobjawowym, przewlekłym lub aktywnym HBV – DNA HBV < 500 IU/ml (lub 2500 kopii/ml) podczas skringingu (uwaga: pacjenci z wykrywalnym antygenem powierzchniowym HBV (HbSAg) lub wykrywalnym DNA HBV powinni być leczeni przeciwwirusowo zgodnie z wytycznymi; pacjenci otrzymujący leki przeciwwirusowe w trakcie skringingu powinni być leczeni przez > 2 tyg., a HBV powinno wynosić < 500 IU/ml przed randomizacją; leczenie przeciwwirusowe powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 mies. po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem); b) pacjenci z wykrywalnym RNA HCV i którzy są leczeni przeciwwirusowo w trakcie skringingu, powinni kontynuować leczenie przeciwwirusowe w trakcie trwania badania;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać negatywny wynik testu ciążowego 7 dni przed randomizacją oraz wyrazić chęć na wykonywanie dodatkowych testów ciążowych w trakcie trwania badania oraz stosować efektywną metodę antykoncepcji podczas badania i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce tislelizumabu oraz 180 dni po ostatniej dawce chemioterapii;
- aktywni seksualnie, płodni mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas trwania badania i przez 120 dni po ostatniej dawce tislelizumabu i 180 dni po ostatniej dawce chemioterapii

Kryteria wykluczenia

- pacjenci niekwalifikujący się do leczenia żadną z metod chemioterapii określonej w protokole;

RATIONALE-302

2. otrzymanie ≥ 2 wcześniejszych linii leczenia systemowego z powodu zaawansowanego / przerzutowego nieresekcyjnego ESCC;
3. radioterapia paliatywna stosowana na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;
4. historia perforacji i/lub przetoki żołądkowo-jelitowej lub przetoki aortalno-przełykowej w ciągu 6 mies. przed randomizacją;
5. nacieki guza na narządy sąsiadujące z ogniskiem chorobowym przełyku (np. aorta lub drogi oddechowe) z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przetoki w ocenie badacza;
6. niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające częstego drenażu (nawrót w ciągu 2 tyg. od interwencji);
7. obecne lub przeszłe ciężkie reakcje nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne;
8. uprzednie stosowanie terapii ukierunkowanych na PD-1 lub PD-L1;
9. objawy toksyczności (w wyniku wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej), które nie wróciły do wyjściowego poziomu lub nie ustabilizowały się, za wyjątkiem działań niepożądanych, których nie uważa się za istotne z punktu widzenia oceny ryzyka (np. łysienie, neuropatia, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych), określone przez badacza po konsultacjach z monitorem;
10. wcześniejszy nowotwór złośliwy, aktywny w ciągu ostatnich 2 lat przed randomizacją (wyjątki obejmują ESCC będącego przedmiotem niniejszego badania, chirurgicznie usuniętego nieczerniakowatego raka skóry, wyleczonego raka in situ szyjki macicy, wyleczonego raka prostaty, wyleczonego raka pęcherza moczowego o niskim stopniu zaawansowania, raka przewodowego in situ wyleczonego chirurgicznie lub inny nowotwór złośliwy zdiagnozowany >2 lata temu, bez aktualnych dowodów na aktywność choroby i brakiem leczenia ≤ 2 lata przed randomizacją);
11. aktywny przerzut do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych; pacjenci z niejednoznacznymi wynikami lub potwierdzonymi przerzutami do mózgu kwalifikują się do badania pod warunkiem, że nie występują u nich objawy i są stabilni radiologicznie, bez konieczności leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją; wyjściowe CT lub MRI głowy są wymagane u pacjentów, u których podejrzewa się przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;
12. aktywna choroba autoimmunologiczna lub historia choroby autoimmunologicznej o wysokim ryzyku nawrotu (do badania mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z następującymi chorobami, którzy spełniają wszystkie pozostałe kryteria włączenia: kontrolowana cukrzyca typu I, niedoczynność tarczycy leczona wyłącznie hormonalną terapią zastępczą, kontrolowana celiakia, choroby skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego (np. bielactwo nabyte, łuszczyca czy łysienie), lub choroby, których nawrotu nie przewiduje się w przypadku braku zewnętrznych czynników wyzwalających);
13. stan wymagający ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami (>10 mg prednizonu na dobę lub jego ekwiwalentu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją (biorcy przeszczepu, w tym alloprzeszczepu komórek macierzystych nie są dopuszczeni do udziału w badaniu; dozwolone jest przyjmowanie steroidów zastępczych nadnerczy w dawce ≤ 10 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę pod warunkiem braku aktywnej choroby autoimmunologicznej; dozwolone stosowanie kortykosteroidów miejscowych, doocznych, dostawowych, donosowych i wziewnych (przy minimalnym wchłanianiu ogólnoustrojowym); dozwolone są krótkie kursy leczenia kortykosteroidami w celach profilaktycznych (np. alergii na barwnik kontrastowy) lub w leczeniu chorób nieautoimmunologicznych (np. reakcji nadwrażliwości typu późnego wywołanej alergenem kontaktowym);
14. operacja wymagająca znieczulenia ogólnego / zewnątrzoponowego w ciągu 28 dni przed randomizacją;
15. operacja wymagająca znieczulenia miejscowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, z wyjątkiem założenia centralnego dostępu żylnego, wymagającego maks. 3-dniowego okresu obserwacji, biopsja wykonywana w znieczuleniu miejscowym w okresie skriningu, wymagająca 7-dniowego okresu obserwacji;
16. stosowanie radiofarmaceutyków w ciągu 42 dni przed randomizacją, z wyjątkiem badania lub diagnostycznego zastosowania radiofarmaceutyków;
17. stosowanie w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania od pierwszego podania badanego leku, dowolnej chemioterapii, immunoterapii (interleukina, interferon, tymoksyna) lub terapii eksperymentalnej lub w ciągu 14 dni dowolnego chińskiego leku ziołowego lub chińskiego opatentowanego leku, stosowanego w leczeniu raka lub we wzmacnianiu odporności;
18. wszelkie ciężkie lub niestabilne istniejące wcześniej schorzenia (inne niż wyżej wymienione), zaburzenia psychiczne lub inne stany, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta, uzyskanie świadomej zgody lub przestrzegania procedur badania;
19. otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed pierwszym cyklem terapii (szczepionki sezonowe przeciwko grypie są dozwolone);
20. znana historia lub jakiegokolwiek objawy śródmiąższowej choroby płuc, niezakaźnego zapalenia płuc, zwłóknienia płuc zdiagnozowanego na podstawie badań obrazowych lub wyników klinicznych lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym cukrzycy, nadciśnienia, ostrych chorób płuc itp. (pacjenci z popromiennym zapaleniem płuc mogą zostać randomizowani, jeśli potwierdzono, że popromienne zapalenie płuc jest stabilne (poza ostrą fazą) i wykazuje małe prawdopodobieństwo nawrotu);
21. poważne, przewlekłe lub aktywne zakażenie (w tym gruźlica itp.) wymagające ogólnoustrojowego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybiczego lub przeciwwirusowego w ciągu 14 dni przed 1. dniem 1 cyklu (wyj. stanowią pacjenci wymagający ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego w przypadku HBV);
22. zakażenie HIV w wywiadzie;
23. obecność któregokolwiek z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: utrzymujący się ból serca w klatce piersiowej, definiowany jako umiarkowany ból, który ogranicza wykonywanie codziennych czynności, objawowa zatorowość płucna w ciągu 28 dni przed randomizacją, ostry zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 mies. przed randomizacją, jakiegokolwiek historia niewydolności serca spełniająca klasyfikację III lub IV *New York Heart Association* w ciągu 6 mies. przed randomizacją, komorowe zaburzenia rytmu serca >2 stopnia w ciągu 6 mies. przed randomizacją, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie w ciągu 6 mies. przed randomizacją, niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mmHg pomimo stosowania leków przeciwnadciśnieniowych ≤ 28 dni przed randomizacją lub pierwszą dawką badanego leku); dowolny epizod omdlenia lub drgawek ≤ 28 dni przed randomizacją;
24. poważne niedożywienie mimo dojelitowej lub pozajelitowej suplementacji żywieniowej;
25. znane, aktywne nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
26. ciąża lub karmienie piersią

RATIONALE-302					
Populacja		Ogólna		Subpopulacja europejska / północno-amerykańska	
		TIS	CTH	TIS	CTH
Liczebność populacji, N		256	256	55	53
Wiek pacjentów w latach	Mediana (zakres)	62,0 (40–86)	63,0 (35–81)	65,0 (41–86)	65,0 (35–80)
	<65 (%)	61%	63%	45%	45%
	≥65 (%)	39%	37%	55%	55%
Płeć (% mężczyzn)		85%	84%	67%	68%
Rasa (%)	Azjatycka	79%	81%	0%	8%
	Biała	21%	17%	96%	83%
	Czarna	0%	1%	0%	4%
	Inna	0%	<1%	4%	6%
	Nieznana	1%	1%	0%	0%
ECOG PS (%)	0	26%	23%	42%	34%
	1	74%	77%	58%	66%
Ekspresja PD-L1 (%)	TAP ≥10%	35%	27%	40%	17%
	TAP <10%	45%	55%	45%	66%
	Nieznana	20%	19%	15%	17%
Historia palenia tytoniu u pacjentów (%)	Nigdy	27%	25%	24%	28%
	Były / obecny palacz	73%	75%	76%	72%
	Nieznana	0%	<1%	0%	0%
Uprzednie leczenie (%)	Zabieg chirurgiczny	37%	39%	16%	19%
	Radioterapia	66%	64%	62%	64%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	97%	98%	98%	100%
Stadium choroby w momencie włączenia do badania (%)	Miejscowo zaawansowana	2%	8%	4%	11%
	Przerzutowa	98%	92%	96%	89%
Interwencje					
Schemat leczenia	Tislelizumab (TIS)		Chemioterapia (CTH) – paklitaksel (PAC), docetaksel (DOC), irynotekan (IRI) w monoterapii		
Dawkowanie	TIS podawany dożylnie w dawce 200 mg co 21 dni Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania. Ponadto dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia TIS po progresji (wg. oceny badacza), jeśli istniało prawdopodobieństwo, że pacjent odniósłby korzyści z dalszego leczenia, pod warunkiem, że pacjent wyraził pisemną świadomą zgodę.		- schemat CTH zależny od decyzji badacza: - PAC podawany dożylnie w dawce 135–175 mg/m² co 21 dni lub w dawce 80–100 mg/m² raz na tydzień wg lokalnych wytycznych; w Japonii – dożylnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 8., 15., 22., 29. i 36., i z następującą tygodniową przerwą - LUB - DOC podawany dożylnie w dawce 75 mg/m²co 21 dni; w Japonii – dożylnie w dawce 70 mg/m² co 21 dni - LUB - IRI podawany dożylnie w dawce 125 mg/m² w dniach 1. i 8. co 21 dni		

RATIONALE-302

Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania

Okres interwencji, mediana (zakres)	• Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020: - o populacja ogólna: mOB w dniach: 84,0 (7–862), - o subpopulacja europ. / płu. am.: mOB w mies.: 2,8 (0,6–14,3) • Data odcięcia danych (cut-off): 28 XII 2022: populacja ogólna: mOB w dniach: 84,0 (7–1513)	• Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020: - o populacja ogólna: mOB w dniach: 45,5 (7–584), - o subpopulacja europ. / płu. am.: mOB w mies.: 2,0 (0,2–10,1) • Data odcięcia danych (cut-off): 28 XII 2022: populacja ogólna: mOB w mies.: 45,5 (7–731)
Okres obserwacji, mediana (zakres)	• Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020: - o populacja ogólna: mOB w mies.: 8,5 (0,2–31,7), - o subpopulacja europ. / płu. am.: mOB w mies.: 9,26 (0,6–21,4) • Data odcięcia danych (cut-off): 28 XII 2022: populacja ogólna: mOB w mies.: 8,5 (0,2–53,2)	• Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020: - o populacja ogólna: mOB w mies.: 5,8 (0,0–30,8) - o subpopulacja europ. / płu. am.: mOB w mies.: 5,82 (0,2–21,6) • Data odcięcia danych (cut-off): 28 XII 2022: populacja ogólna: mOB w mies.: 5,8 (0,0–50,7)

Kointerwencje

Po wystąpieniu działań niepożądanych związanych z reakcją układu immunologicznego w wyniku leczenia TIS, dozwolone było stosowanie kortykosteroidów w umiarkowanej lub wysokiej dawce (0,5–1 mg/kg mc. prednizonu). W przypadku wystąpienia reakcji na wlew dopuszczano stosowanie odpowiedniej terapii, zgodnej ze standardem postępowania (np. adrenalina, kortykosteroidy, dożylnie leczenie przeciwhistaminowe, leki rozszerzające oskrzela, tlen).

W przypadku wystąpienia toksyczności i/lub działań niepożądanych podczas leczenia CTH, w badaniu dozwolona była dodatkowa opieka paliatywna oraz wspomagająca. W ramach środków wspomagających dopuszczono stosowanie m.in.: leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych, opioidów i nieopiodowych środków przeciwbólowych, środków pobudzających apetyt oraz czynników wzrostu granulocytów i erytrocytów. Gdy istniała konieczność kliniczna wg opinii badacza możliwe było również przeprowadzenie dodatkowych, nefarmakologicznych zabiegów wspomagających. U pacjentów z biegunką 3. lub 4. stopnia dozwolone było stosowanie nawodnienia, loperamidu, oktreotydu lub innych leków przeciwbiegunkowych – w przypadku ciężkiej biegunki (wymagającej nawodnienia dożylnego) przebiegającej z gorączką lub ciężką neutropenią, dodatkowo w razie potrzeby stosowano antybiotyki o szerokim spektrum działania. W przypadku biegunki wywołanej iryrotekanem, występującej wraz z niedrożnością jelit, gorączką lub ciężką neutropenią dopuszczano stosowanie antybiotykoterapii. U pacjentów z nudnościami i/lub wymiotami dozwolone było stosowanie leków przeciwwymiotnych.

Ocena wiarygodności

Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (TIS) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (CTH)
Randomizacja	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją wg regionu (Azja [z wyłączeniem Japonii] vs Japonia vs USA/UE), stanu sprawności ECOG PS (0 vs 1) i chemioterapii wybranej przez badacza (PAC vs DOC vs IRI) za pośrednictwem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IRT)
Zaślepienie	NIE
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intent to treat</i>), tj. u wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania zgodnie z randomizacją, niezależnie od otrzymania badanego leku; analiza w populacji PD-L1+, tj. u pacjentów z wynikiem ekspresji PD-L1 vCPS $\geq 10\%$; analiza <i>per protocol</i>, tj. u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli żadnych krytycznych odstępstw od protokołu, które mogłyby wpłynąć na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa • Bezpieczeństwo: analiza SAS (<i>safety analysis set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku w ramionach zgodnych z faktycznie otrzymanym leczeniem

RATIONALE-302		
Cross-over	Brak możliwości cross-over pacjentów	
Utarta z badania, n/N (%) ^a	Zaprzestanie leczenia TIS 240/256 (94%) w tym: • choroba progresywna potwierdzona radiograficznie: 177/256 (69%), • wystąpienie AE: 31/256 (12%), • choroba progresywna klinicznie 23/256 (9%), • wycofanie zgody pacjenta: 6/256 (2%), • inne: 3/256 (1%).	Zaprzestanie leczenia CTH 255/256 (99%), w tym: • choroba progresywna potwierdzona radiograficznie: 133/256 (52%), • wystąpienie AE: 46/256 (18%), • choroba progresywna klinicznie 25/256 (98%), • wycofanie zgody pacjenta: 40/256 (16%), • decyzja badacza 5/256 (2%), • nieprzestrzeganie zaleceń dot. badanego leku 1/256 (<1%), • inne 5/256 (2%).
	Zaprzestanie leczenia TIS w subpopulacji europejskiej / północno-amerykańskiej: 49/55 (89%), w tym: • progresja potwierdzona radiograficznie 37/55: (67%), • progresja kliniczna: 5/55 (9%), • wystąpienie AE: 4/55 (7%), • wycofanie zgody na udział w badaniu 2/55 (4%) • inne: 1/55 (2%)	Zaprzestanie leczenia CTH w subpopulacji europejskiej / północno-amerykańskiej: 53/53 (100%), w tym: • progresja potwierdzona radiograficznie: 27/53 (51%), • progresja kliniczna: 8/53 (15%), • wystąpienie AE: 8/53 (15%), • wycofanie zgody na udział w badaniu: 8/53 (15%), • inne: 2/53 (4%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania		TAK
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Pewne zastrzeżenia
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• I-rzędowy punkt końcowy: OS w populacji ITT, • II-rzędowe punkty końcowe: OS dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 TAP $\geq 10\%$, PFS w ocenie badacza, ORR (CR+PR) w ocenie badacza, DOR w ocenie badacza, jakość życia, bezpieczeństwo • eksploracyjne punkty końcowe: stopień kontroli choroby (DCR, <i>disease control rate</i>), farmakokinetyka, immunogenność, biomarkery predykcyjne i mechanizm oporności.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• ORR, PFS, DOR, DCR – progresja oceniana na podstawie opinii badacza wg kryteriów RECIST w wersji 1.1 • jakość życia – oceniana wg EORTC QLQ-C-30, EORTC QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L, • bezpieczeństwo – wg kryteriów NCI-CTCAE w wersji 4.03	
Lokalizacja badania	Badanie wieloośrodkowe, prowadzone w 11 krajach (Stany Zjednoczone, Belgia, Chiny, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Płd., Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	BeiGene	

GGN – górna granica normy;

a) Uwzględniono pacjentów którzy wycofali się z badania przed pierwszym podaniem leku.

A.2.2. ATTRACTION-3

ATTRACTION-3

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem w porównaniu do chemioterapii (monoterapia paklitaksem lub docetaksemem) u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym ESCC, opornych na lub nietolerujących poprzedniej chemioterapii opartej o pochodne platyny i fluoropirymidynę.

Kryteria włączenia

1. wiek ≥ 20 lat;
2. pacjenci z rozpoznaniem raka przełyku, u których główna zmiana spełnia poniższe kryteria (w przypadku poprzedniej resekcji niniejsze kryteria dotyczą usuniętej zmiany): zmiana zlokalizowana jest w części szyjnej lub piersiowej przełyku (w tym w połączeniu przełykowo-żołądkowym), która pod względem histologicznym zaklasyfikowana jest jako rak płaskonabłonkowy lub rak gruczołowo-płaskonabłonkowy;
3. pacjenci, którzy są oporni na leczenie lub nie tolerują leczenia skojarzonego fluoropirymidyną i pochodnymi platyny, którzy uprzednio otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz nie kwalifikują się do radykalnej resekcji;
4. co najmniej 1 mierzalna lub niemierzalna zmiana według wytycznych RECIST ver. 1.1 potwierdzona badaniem obrazowym w ciągu 28 dni przed randomizacją;
5. stan sprawności ogólnej wg ECOG 0 lub 1;
6. oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące;
7. możliwość pobrania tkanki guza do analizy ekspresji PD-L1 lub dostarczenia tkanki, która została pobrana i przechowana przed randomizacją, zawierającej co najmniej 100 możliwych do oceny komórek nowotworowych;
8. spełnienie następujących kryteriów laboratoryjnych w ciągu 7 dni przed randomizacją: leukocyty $\geq 2,000/\text{mm}^3$, neutrofile $\geq 1,500/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100,000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 9.0 \text{ g/dl}$, AST i ALT $\leq 3.0 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 5.0 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby), bilirubina całkowita $\leq 1.5 \times \text{GGN}$, kreatynina $\leq 1.5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny $>45 \text{ ml/min}$;
9. kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji w okresie od momentu wyrażenia świadomej zgody do ≥ 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego produktu. Ponadto, kobiety muszą zgodzić się nie karmić piersią w okresie od momentu wyrażenia świadomej zgody do ≥ 5 mies. po podaniu ostatniej dawki badanego leku;
10. mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji w okresie od rozpoczęcia leczenia do ≥ 7 mies. po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

Kryteria wykluczenia

1. znaczne niedożywienie, hiperalimentacja dożylna lub konieczność ciągłej terapii infuzyjnej z hospitalizacją;
2. przerzuty na organy sąsiadujące z przełykiem (np. aortę lub drogi oddechowe); pacjenci ze stentem w przełyku lub drogach oddechowych są wykluczani z badania;
3. pacjenci z wieloma pierwotnymi nowotworami (z wyjątkiem: całkowicie wyciętego raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego w stadium I, raka *in situ*, raka śródślnówkowego lub powierzchownego raka pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek innego raka, który nie nawrócił przez co najmniej 5 lat);
4. utrzymujące się działania niepożądane, będące skutkiem wcześniejszej terapii lub operacji, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa badanego produktu;
5. ciężka nadwrażliwość na produkty zawierające przeciwciała w wywiadzie;
6. obecna choroba autoimmunologiczna lub przewlekła lub nawracająca choroba autoimmunologiczna w wywiadzie;
7. obecna lub przeszła śródmiąższowa choroba płuc lub zwtóknienie płuc, z wyłączeniem popromiennego zapalenia płuc, jeśli zostało uznane za stabilne (poza fazą ostrą), bez obaw dotyczących jego nawrotu;
8. obecne zapalenie uchyłków lub objawowa choroba wrzodowa przewodu pokarmowego;
9. przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, które są objawowe lub wymagają leczenia;
10. płyn w osierdziu, wysięk opłucnowy lub wodobrzusze wymagające leczenia;
11. niekontrolowany ból, związany z guzem;
12. przemijający atak niedokrwienny, incydent naczyniowo-mózgowy, zakrzepica lub choroba zakrzepowo-zatorowa (zator tętnicy płucnej lub zakrzepica żył głębokich) w ciągu 180 dni przed randomizacją;
13. niekontrolowana lub istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie: zawał mięśnia sercowego lub niekontrolowana dławica piersiowa w ciągu 180 dni przed randomizacją, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo odpowiedniego leczenia lub arytmia wymagająca leczenia;
14. otrzymywanie lub konieczność włączenia leczenia przeciwzakrzepowego, z wyjątkiem niskich dawek aspiryny;
15. niekontrolowana cukrzyca;
16. zakażenia ogólnoustrojowe wymagające leczenia;
17. neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia;
18. przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (z wyjątkiem stosowania tymczasowego, np. w celu badania lub profilaktyki reakcji alergicznych) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 28 dni przed randomizacją;
19. przyjmowanie leków przeciwnowotworowych (np. chemioterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii) w ciągu 28 dni przed randomizacją;
20. zabieg chirurgiczny zrostu opłucnej lub osierdza w ciągu 28 dni przed randomizacją;
21. operacja w znieczuleniu ogólnym w ciągu 28 dni przed randomizacją;
22. zabieg chirurgiczny ze znieczuleniem miejscowym lub powierzchniowym w ciągu 14 dni przed randomizacją;
23. radioterapia w ciągu 28 dni przed randomizacją lub radioterapia przerzutów do kości w ciągu 14 dni przed randomizacją;
24. przyjmowanie radiofarmaceutyków (z wyjątkiem zastosowania diagnostycznego) w ciągu 56 dni przed randomizacją;
25. dodatni wynik testu na: przeciwciała HIV-1/HIV-2/HTLV-1/ HCV lub antygen HBs;

26. ujemny wynik testu na obecność antygenu HBs, ale dodatnie wyniki przeciwciał HBs lub HBc z wykrywalnym poziomem HBV-DNA;
27. kobiety z podejrzeniem ciąży, w trakcie ciąży lub karmiące piersią;
28. przyjmowanie jakichkolwiek innych niezatwierdzonych leków w ciągu 28 dni przed randomizacją;
29. uprzednie przyjmowanie taksanów w leczeniu raka przełyku; pacjenci, u których nie stwierdzono oporności lub nietolerancji schematów zawierających taksany i którzy następnie otrzymali terapię opartą o fluoropirymidynę i pochodną platyny, po której doszło do rozwoju oporności lub nietolerancji, mogą podlegać randomizacji;
30. przeciwwskazania do stosowania docetakselu i paklitakselu;
31. uprzednie otrzymywanie ONO-4538 (MDX-1106 lub BMS-936558), przeciwciał anty-PD-1/anty-PD-L1/anty-PD-L2/anty-CD137/anty-CTLA-4 lub innych przeciwciał terapeutycznych lub farmakoterapii wpływających na regulację limfocytów T;
32. pacjenci uznani za niezdolnych do wyrażenia zgody z powodów, takich jak np. współistniejąca demencja;
33. pacjenci uznani przez badacza za nieodpowiednich do tego badania.

Populacja		NIV	CTH
Liczebność populacji, N		210	209
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)		64 (57–69)	67 (57–72)
Wiek pacjentów w latach (%)	<65	53%	41%
	≥65	47%	59%
Płeć (% mężczyzn)		85%	89%
Rasa (%)	Azjatycka	96%	96%
	Biała	4%	4%
ECOG PS (%)	0	48%	51%
	1	52%	49%
Nawrót choroby (%)	Tak	49%	43%
	Nie	51%	57%
Ekspresja PD-L1 (%)	<1%	52%	51%
	≥1%	48%	49%
	<5%	65%	66%
	≥5%	35%	34%
	≥10%	30%	27%
	<10%	70%	73%
Historia palenia tytoniu (%)	Nigdy	14%	15%
	Były palacz	76%	70%
	Obecny palacz	10%	14%
Uprzednie leczenie (%)	Zabieg chirurgiczny	53%	45%
	Radioterapia	73%	68%
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny lub fluoropirymidyny	100%	100%
Liczba narządów z przerzutami (%)	≤1	42%	44%
	≥2	58%	56%
Lokalizacja przerzutów (%)	Węzły chłonne	76%	78%
	Wątroba	27%	26%
	Płuca	47%	44%

	Kości	11%	12%
	II-III	7%	11%
Stadium choroby (klasyfikacja TNM) (%)	IV	88%	83%
	Nieznane	5%	6%
Interwencja			
Schemat leczenia	Niwolumab (NIV) w monoterapii	Chemioterapia (CTH) – paklitaksel (PAC) lub docetaksel (DOC) w monoterapii	
Dawkowanie	Dożylnie przez 30 min w dawce 240 mg co 2 tygodnie (każdy cykl trwał 6 tygodni). Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Ponadto dopuszczano możliwość kontynuacji leczenia NIV po progresji wg. oceny badacza.	Dożylnie przez co najmniej 60 minut: • paklitaksel w dawce 100 mg/m ² raz w tygodniu przez 6 tygodni, a następnie 1 tydzień przerwy (każdy cykl trwał 7 tygodni) • docetaksel w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie (każdy cykl trwał 3 tygodnie). Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.	
Okres interwencji, mediana (IQR)	• Data odcięcia danych (cut-off:) 12 XI 2018: mOB 2,6 mies. [1,0; 6,1]	• Data odcięcia danych (cut-off:) 12 XI 2018 mOB 2,6 mies. [1,2; 4,2]	
Okres obserwacji, mediana (IQR)	• Data odcięcia danych (cut-off:) 12 XI 2018: min. OB 17,6 mies., mOB dla OS 10,5 mies. [4,5; 19,0] • Data odcięcia danych (cut-off:) 25 V 2020 min. OB: 36 mies.	• Data odcięcia danych (cut-off:) 12 XI 2018: min. OB 17,6 mies., mOB dla OS 8,0 mies. [4,6; 15,2] • Data odcięcia danych (cut-off:) 25 V 2020 min. OB: 36 mies.	
Kointerwencje	Profilaktyczna premedykacja acetaminofenem lub difenhydraminą u pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji na wlew.	U pacjentów stosujących paklitaksel, profilaktyczna premedykacja w celu zapobiegania ciężkim objawom nadwrażliwości na ≥30 min przed podaniem: 8 mg deksametazonu w iniekcji, 50mg ranitydyny lub 20mg famotydyny w iniekcji oraz doustnie 50mg chlorowodoru difenhydraminy. W przypadku braku wystąpienia reakcji nadwrażliwości (lub nieistotnej klinicznie nadwrażliwości), w 2. tyg. dopuszczalne zmniejszenie dawki deksametazonu do 4. mg i do 1. mg w kolejnych tygodniach	
Ocena wiarygodności			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA	
Testowana hipoteza	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii ocenianej w grupie eksperymentalnej (NIV) nad terapią ocenianą w grupie kontrolnej (CTH)		
Randomizacja	Randomizacja 1:1, blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją według regionu geograficznego (Japonia vs reszta świata), liczby organów zajętych przerzutami(≤1 vs ≥2) oraz ekspresji PD-L1 (≥1% vs <1%) za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK (IRT)		
Zaslepienie	NIE (badanie <i>open-label</i>)		
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: analiza ITT (<i>intention-to-treat</i>) tj. wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania w grupach zgodnych z randomizacją; analiza RES (<i>reponse-evaluable set</i>), tj. u wszystkich pacjentów ITT posiadający wyjściowe pomiary zmian nowotworowych (dotyczy punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie) • Bezpieczeństwo: analiza SAF (<i>safety set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę przypisaną terapii		
Cross-over	Brak danych		

Utrata z badania^a, n/N (%)		Zaprzestanie leczenia CTH 206/209 (99%):
Zaprzestanie leczenia TIS 194/210 (92%):		Progresja choroby 137/209 (66%)
Progresja choroby 133/210 (63%)		Pogorszenie objawów klinicznych 17/209 (8%)
Pogorszenie objawów klinicznych 23/210 (11%)		AE 6/209 (3%)
AE 12/210 (6%)		Decyzja badacza 27/209 (13%)
Decyzja badacza 15/210 (7%)		Decyzja pacjenta 11/209 (5%)
Śmierć 11/210 (5%)		Śmierć 4/209 (2%)
Inne 4/209 (2%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania		Tak
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• I-rzędowy punkt końcowy: OS • II-rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza, PFS, DCR, BOR, DOR, czas do odpowiedzi (TTR), bezpieczeństwo, maksymalna procentowa zmiana w sumie średnic guza liczona od wartości wyjściowej • Eksploracyjne punkty końcowe: jakość życia, biomarkery	
Metody oceny stosowane w badaniu	• ORR, DCR, PFS, DOR, TTR, BOR – w ocenie badacza wg kryteriów RECIST v1.1 • Jakość życia – oceniana wg EQ-5D-3L • Bezpieczeństwo – wg kryteriów NCI-CTCAE v4.0	
Lokalizacja badania	90 ośrodków (Dania, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Tajwan, Wielka Brytania i USA)	
Sponsor badania	ONO Pharmaceutical Company i Bristol-Myers Squibb	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa ; GGN – górna granica normy; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; HTLV – ludzki wirus limfotropowy z komórek T; NYHA – New York Heart Association;
a) Uwzględniono pacjentów, którzy wycofali się z badania przed pierwszym podaniem leku.

A.3. Ocena wiarygodności badań w analizie klinicznej

A.3.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 39.
Ocena wiarygodności badania RATIONALE-302

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RATIONALE-302
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: Interwencja: TIS Komparator: CTH	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: OS w populacji ITT
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. $RR = 1,52$ 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR [95% CI] = 0,70 [0,57; 0,85]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	

- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją wg regionu, wyniku ECOG PS i CTH wybranej przez badacza za pośrednictwem IRT.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami (w badaniu obserwowano różnice w obrębie niektórych cech między grupami, jednak dodatkowe analizy wskazały na brak wpływu ww. różnic na wyniki)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepiene.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Stosunkowo wielu pacjentów w grupie leczonej CTH wycofało zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia. Przyczyną tego mogło być to, że nie zostali zakwalifikowani do grupy leczonej tislelizumabem.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują, że utrata	N

	pacjentów z badania nie wpłynęła na wyniki badania.	
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy (oparty na zgonach)	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak możliwości zastosowania wielu możliwych pomiarów oraz analiz danych w odniesieniu do OS (w przypadku użycia różnych modeli do oszacowywań, wyniki przedstawiono jako dodatkowe analizy wrażliwości).	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 40.
Ocena wiarygodności badania ATTRACTION-3

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ATTRACTION-3
Projekt badania	
☒	1. Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	2. Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	3. Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	NIV Komparator: CTH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	OS w ocenie badacza
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR [95% CI] = 0,77 [0,62; 0,96]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	4. do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	5. do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

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

6. ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
7. ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
8. ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
9. **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
10. ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
11. ☒ Protokół badania
12. ☒ Plan analizy statystycznej (SAP)
13. ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
14. ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
15. ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
16. ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
17. ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
18. ☐ Wniosek do komisji etyki badań
19. ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
20. ☐ Osobista komunikacja z badaczem
21. ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją według regionu geograficznego, liczby organów zajętych przerzutami oraz ekspresji PD-L1 za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (ITT)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic (obserwowano drobne odchylenia w zakresie rozkładu czynników prognostycznych między grupami, ale dodatkowe analizy wrażliwości wykazały, że nie miały one wpływu na uzyskane wyniki)	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie (<i>open-label</i>)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Jedynie u 4 pacjentów doszło do znaczących odchyień od protokołu, w tym u tylko u 2 doszło do podania	N

	niedozwolonych interwencji i fakt ten nie powinien być wpłynąć na uzyskane wyniki	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Odpowiednia metoda pomiaru - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Obiektywny punkt końcowy (oparty na zgonach)	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND

Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak możliwości zastosowania wielu możliwych pomiarów oraz analiz danych w odniesieniu do OS	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

A.3.2. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 41.
Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Liu 2024 [39]	Yang 2024 [40]	Yang 2025 [41]	
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE	TAK	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	NIE	TAK	
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	NIE	NIE	TAK	

Domena	Liu 2024 [39]	Yang 2024 [40]	Yang 2025 [41]	
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Przegląd **wysokiej jakości**: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości**: >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości**: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości**: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

A.4. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej dla interwencji

A.4.1. Wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na region geograficzny

Tabela 42.
Całkowite przeżycie (OS) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa		TIS		CTH		Porównanie		p	p ^c	Ref.
Region geograficzny	Status PD-L1	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^{ab}				
Azja	≥10%	58	10,4 [8,7; 16,1]	53	5,1 [3,7; 8,6]	0,52 [0,34; 0,80]	bd			[14]
	<10%	75	6,1 [4,4; 8,6]	87	5,9 [4,9; 8,4]	0,97 [0,70; 1,35]	bd	0,073		[14]
	Nieznany	68	8,1 [6,2; 12,0]	63	6,9 [5,5; 8,3]	0,70 [0,47; 1,03]	bd			[14]

Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020 r.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) p dla testu interakcji.

Tabela 43.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa		TIS		CTH		Porównanie		p ^a	Ref.
Data odcięcia danych		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
1 XII 2020		55	2,3 [1,5; 2,8]	53	2,7 [1,4; 3,9]	0,97 [0,64; 1,47] ^b	bd		[10, 14]
PFS									

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

Rysunek 7.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302 [10]

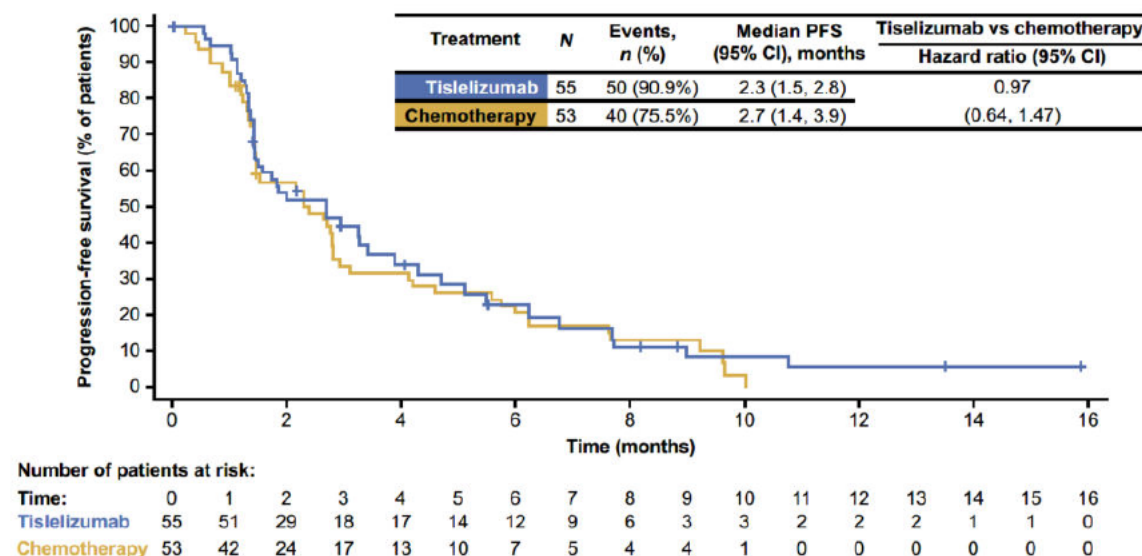


Tabela 44.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	TIS		CTH		Porównanie HR [95% CI]	p ^a	p ^b	Ref.
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]				
Ekspresja PD-L1 (vCPS)	vCPS ≥10%	22	bd	9	bd	0,78 [0,32; 1,88]	bd	[14]
	vCPS <10%	25	bd	35	bd	0,94 [0,53; 1,67]	bd	0,613 [14]
	Nieznany	8	bd	9	bd	1,55 [0,53; 4,54]	bd	[14]

Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020 r.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) p dla testu interakcji.

Tabela 45.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) z podziałem według regionu geograficznego w badaniu RATIONALE-302

Data odcięcia danych	Region geograficzny	TIS		CTH		Porównanie HR [95% CI] ^{ab}	p	p ^c	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]				
1 XII 2020	Azja	201	1,5 [1,4; 2,6]	203	1,7 [1,5; 2,6]	0,81 [0,64; 1,02]	bd	0,457	[14]
	Europa i Ameryka Północna	55	2,3 [1,5; 2,8]	53	2,7 [1,4; 3,9]	0,97 [0,64; 1,47]	bd		[10, 14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) p dla testu interakcji.

Tabela 46.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa			TIS		CTH		Porównanie		p	p ^c	Ref.
Region geograficzny	Status PD-L1	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^{ab}					
Azja	vCPS ≥10%	58	bd	53	bd	0,73 [0,46; 1,15]	bd	0,809	[14]		
	vCPS <10%	75	bd	87	bd	0,87 [0,62; 1,24]	bd		[14]		
	Nieznany	68	bd	63	bd	0,87 [0,57; 1,31]	bd		[14]		

Data odcięcia danych (cut-off): 1 XII 2020 r.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) p dla testu interakcji.

Tabela 47.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302

Data odcięcia danych	Region geograficzny	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p	p ^b	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)					
1 XII 2020	Azja	41/201 (20)	19/203 (9)	2,18 [1,31; 3,62]	NNT = 10 [6; 24]	bd	0,697	[14]
	Europa i Ameryka Północna	11/55 (20)	6/53 (11)	1,77 [0,70; 4,43] OR = 1,96 [0,67; 5,75] ^a	0,09 [-0,05; 0,22]	bd		[10, 14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) p dla testu interakcji.

Tabela 48.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupie azjatyckiej z uwzględnieniem statusu PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa		TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	p ^b	Ref.
Region geograficzny	Status PD-L1	n/N (%)	n/N (%)					
Azja	vCPS ≥10%	13/58 (22)	6/53 (11)	1,98 [0,81; 4,83]	0,11 [-0,03; 0,25]	bd	0,970	[14]
	vCPS <10%	13/75 (17)	7/87 (8)	2,15 [0,91; 5,12]	0,09 [-0,01; 0,20]	bd		[14]
	Nieznany	15/68 (22)	6/63 (10)	2,32 [0,96; 5,60]	NNT = 8 [5; 333]	bd		[14]

a) p dla testu interakcji

Tabela 49.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
ORR	1 XII 2020	11/55 (20)	6/53 (11)	1,77 [0,70; 4,43] OR = 1,96 [0,67; 5,75] ^a	0,09 [-0,05; 0,22]	bd	[10, 14]
CR	1 XII 2020	2/55 (4)	0/53 (0)	4,82 [0,24; 98,13]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[10]

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)				
PR	1 XII 2020	9/55 (16)	6/53 (11)	1,45 [0,55; 3,78]	0,05 [-0,08; 0,18]	bd	[10]
SD	1 XII 2020	17/55 (31)	20/53 (38)	0,82 [0,48; 1,38]	-0,07 [-0,25; 0,11]	bd	[10]
Trwająca odpowiedź	1 XII 2020	4/11 (7)	0/6 (0)	5,25 [0,33; 83,70]	NNT = 3 [2; 34]	bd	[10]

a) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 50.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p	p ^a	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)					
Ekspresja PD-L1 (vCPS)	vCPS ≥10%	8/22 (36)	1/9 (11)	3,27 [0,48; 22,52]	0,25 [-0,03; 0,54]	bd	[14]
	vCPS <10%	3/25 (12)	4/35 (11)	1,05 [0,26; 4,28]	0,01 [-0,16; 0,17]	bd	[14]
	Nieznany	0/8 (0)	1/9 (11)	0,37 [0,02; 7,99]	-0,11 [-0,38; 0,16]	bd	[14]

a) p dla testu interakcji.

Tabela 51.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
DOR	1 XII 2020	55	5,1 [1,6; NE]	53	2,1 [1,3; 6,3]	0,42 [0,13; 1,39] ^b	bd	[14]

NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny

a) Raportowane przez autorów badania

b) HR bez stratyfikacji.

Rysunek 8.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej w badaniu RATIONALE-302 [10]

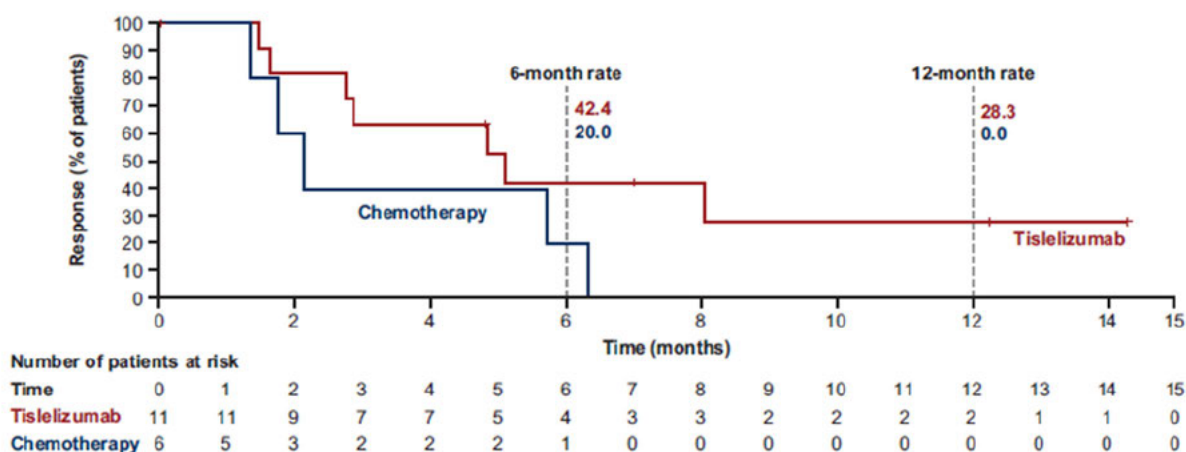


Tabela 52.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) z podziałem na region geograficzny w badaniu RATIONALE-302

Data odcięcia danych	Region geograficzny	TIS		CTH		Porównanie		p	p ^c	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^{ab}				
1 XII 2020	Azja	201	7,4 [4,1; 12,3]	203	4,0 [2,6; 8,4]	0,42 [0,21; 0,84]		bd	1,000	[14]
	Europa i Ameryka Północna	55	5,1 [1,6; NE]	53	2,1 [1,3; 6,3]	0,42 [0,13; 1,39]		bd		[14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) p dla testu interakcji.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji europejskiej/północnoamerykańskiej raportowane w badaniu RATIONALE-302

Punkt końcowy	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE ogółem	52/54 (96)	47/49 (96)	1,00 [0,93; 1,09]	0,004 [-0,07; 0,08]	bd	[10]
TRAE ogółem	38/54 (70)	43/49 (88)	0,80 [0,66; 0,98]	NNT = 6 [4; 47]	bd	[10]
TEAE ≥3. stopnia	30/54 (56)	35/49 (71)	0,78 [0,58; 1,05]	-0,16 [-0,34; 0,02]	bd	[10]
TRAE ≥3. stopnia	7/54 (13)	25/49 (51)	0,25 [0,12; 0,53]	NNT = 3 [2; 5]	bd	[10]
Ciężkie TEAE	21/54 (39)	23/49 (47)	0,83 [0,53; 1,30]	-0,08 [-0,27; 0,11]	bd	[10]
Ciężkie TRAE	4/54 (7)	7/49 (14)	0,52 [0,16; 1,66]	-0,07 [-0,19; 0,05]	bd	[10]
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	8/54 (15)	15/49 (31)	0,48 [0,22; 1,04]	-0,16 [-0,32; 0,002]	bd	[10]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia	2/54 (4)	2/49 (4)	0,91 [0,13; 6,20]	-0,004 [-0,08; 0,07]	bd	[10]
TEAE prowadzące do zgonu	3/54 (6)	5/49 (10)	0,54 [0,14; 2,16]	-0,05 [-0,15; 0,06]	bd	[10]
TRAE prowadzące do zgonu	2/54 (4)	3/49 (6)	0,60 [0,11; 3,47]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd	[10]
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	11/54 (20)	26/49 (53)	0,38 [0,21; 0,69]	NNT = 4 [2; 7]	bd	[10]
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki	5/54 (9)	23/49 (47)	0,20 [0,08; 0,48]	NNT = 3 [2; 5]	bd	[10]

Data odcięcia danych: 1 XII 2020 r.

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (*treatment-related adverse event*).

Tabela 54.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji Europejskiej/Ameryki Północnej raportowane w badaniu RATIONALE-302

TRAE szczegółowe	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TRAE występujące u ≥10% w którymkolwiek z ramion						
Astenia	9/54 (17)	8/49 (16)	1,02 [0,43; 2,44]	0,003 [-0,14; 0,15]	bd	[10]

TRAE szczegółowe	TIS	CTH	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Zmęczenie	9/54 (17)	11/49 (22)	0,74 [0,34; 1,64]	-0,06 [-0,21; 0,10]	bd	[10]
Biegunka	7/54 (13)	16/49 (33)	0,40 [0,18; 0,88]	NNT = 6 [3; 27]	bd	[10]
Spadek apetytu	5/54 (9)	12/49 (24)	0,38 [0,14; 0,996]	NNT = 7 [4; 109]	bd	[10]
Nudności	3/54 (6)	12/49 (24)	0,23 [0,07; 0,76]	NNT = 6 [4; 19]	bd	[10]
Anemia	2/54 (4)	13/49 (27)	0,14 [0,03; 0,59]	NNT = 5 [3; 11]	bd	[10]
Zaparcia	2/54 (4)	9/49 (18)	0,20 [0,05; 0,89]	NNT = 7 [4; 37]	bd	[10]
Obwodowa neuropatia czuciowa	2/54 (4)	8/49 (16)	0,23 [0,05; 1,02]	NNT = 8 [5; 90]	bd	[10]
Neutropenia	0/54 (0)	12/49 (24)	0,04 [0,002; 0,60]	NNT = 5 [3; 9]	bd	[10]
Łysienie	0/54 (0)	11/49 (22)	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 5 [3; 10]	bd	[10]
Spadek liczby neutrofili	0/54 (0)	5/49 (10)	0,08 [0,005; 1,46]	NNT = 10 [6; 86]	bd	[10]
Zapalenie jamy ustnej	0/54 (0)	6/49 (12)	0,07 [0,004; 1,21]	NNT = 9 [5; 39]	bd	[10]

Data odcięcia danych: 1 XII 2020 r.

A.4.2. Wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na ekspresję PD-L1

Tabela 55.
Całkowite przeżycie (OS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p ^a	p ^e	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a				
TAP	≥10%	1 XII 2020	89*	10,3 [8,5; 16,1]	68	6,8 [4,1; 8,3]	0,54 [0,36; 0,79] ^b	0,0006		[29]
		1 XII 2020	80	10,0 [8,5; 15,1]	62	5,1 [3,8; 8,2]	0,52 [0,35; 0,76]	bd		[31]
	<10%	1 XII 2020	116	6,9 [5,3; 8,7]	140	5,8 [4,9; 6,9]	0,82 [0,62; 1,09] ^b	bd	0,223 / 0,037 ^f	[29]
		1 XII 2020	100	7,5 [5,5; 8,9]	122	5,8 [4,8; 6,9]	0,86 [0,64; 1,14]	bd		[31]
	Nieznany	1 XII 2020	51	9,8 [6,2; 13,2]	48	7,0 [5,8; 9,0]	0,67 [0,41; 1,12] ^b	bd		[29]
vCPS	≥10%									
		1 XII 2020	80	10,0 [8,5; 15,1]	62	5,1 [3,8; 8,2]	0,49 [0,33; 0,74] ^d 0,52 [0,35; 0,76] ^c	0,0003		[14]
	<10%								0,155 / 0,126 / 0,037	
		1 XII 2020	100	7,5 [5,5; 8,9]	122	5,8 [4,8; 6,9]	0,83 [0,62; 1,12] ^d 0,86 [0,64; 1,14] ^c	bd		[14]
	Nieznany									
		1 XII 2020	76	8,5 [6,2; 12,1]	72	7,0 [5,8; 8,6]	0,72 [0,49; 1,06] ^d	bd		[14]
	≥1%	1 XII 2020	164	8,9 [7,5; 10,6]	161	5,6 [4,7; 6,9]	0,63 [0,49; 0,80] ^e	bd	0,055	[14]
	<1%	1 XII 2020	16	5,2 [4,4; 10,4]	23	7,4 [4,5; 10,6]	1,32 [0,65; 2,70] ^e	bd		[14]

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p ^a	p ^e	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a				
≥5%	1 XII 2020	124	10,0 [8,0; 11,8]	113	5,6 [4,6; 7,4]	0,62 [0,46; 0,83] ^c	bd		0,138	[14]
<5%	1 XII 2020	56	5,6 [4,2; 8,1]	71	5,8 [4,6; 7,5]	0,89 [0,61; 1,30] ^c	bd			[14]

Wyjaśnienie dotyczące różnych klasyfikacji ekspresji PD-L1: W pierwotnym zgłoszeniu status PD-L1 nie był dostępny dla 99 pacjentów (19,3%). Ponieważ pobranie tkanki guza do badania PD-L1 nie było kryterium kwalifikacji do badania, próbki tkanki guza nie zostały przesłane dla 59 pacjentów. Przyczyny braku statusu PD-L1 u pozostałych 40 pacjentów obejmowały głównie niepowodzenia w testach (n=34), brak wystarczającej liczby lub brak komórek nowotworowych u 21 pacjentów, nieakceptowalne typy próbek (n=4) oraz wycofanie zgody świadomej (n=4). W odpowiedzi Wnioskodawca poinformował, że dalsza analiza danych dotyczących ekspresji PD-L1 po finalizacji CSR wykazała użycie nieodpowiednich próbek. Na podstawie kryteriów kwalifikacyjnych próbek określonych w protokole diagnostycznym Ventana PD-L1, 49 próbek musiało zostać uznanych za nieważne do analizy danych. W związku z tym odsetek pacjentów z badania, u których brakowało statusu PD-L1, wzrósł z 19,3% (n=99) do 28,9% (n=148) w skorygowanych analizach. Przyczyny reklasyfikacji jako „brakujące” obejmowały: daty przecięcia próbek były poza oknem stabilności lub nieznane (n=27), nieznany lub nieodpowiedni środek utrwalający (n=20) oraz cienkoigłową biopsję aspiracyjną (n=3). Obie grupy zostały reklasyfikowane w równym stopniu (liczba reklasyfikowanych próbek: n=24 i n=25 odpowiednio). Wnioskodawca dostarczył zaktualizowane wyniki oparte na zrekatygowanym statusie PD-L1. Ekspresja PD-L1 nie była używana jako czynnik stratyfikacyjny, w związku z czym można było zauważyć nierówności w zakresie statusu ekspresji PD-L1 między grupami leczenia w analizie ITT (vCPS ≥10% u 31,3% pacjentów w ramieniu z tislelizumabem vs. 24,2% pacjentów w ramieniu z CTH). Wnioskodawca dostarczył dodatkową analizę OS, aby rozwiązać ten problem, jednak te nierówności mogły mieć wpływ na wiarygodność wyników. Wnioskodawca został poproszony o dalsze wyjaśnienie racjonalności wyboru progu vCPS ≥10%. W badaniach KEYNOTE-181 i KEYNOTE-590, przeprowadzonych u pacjentów z rakiem przełyku, użyto progu CPS ≥10 z przeciwciałem Dako 22C3. W tych badaniach nie wykazano klinicznie istotnych korzyści w populacji CPS <10. Wnioskodawca został poproszony o dodatkowe uzasadnienie progu vCPS ≥10%, a dane dotyczące walidacji klinicznej zostały dostarczone w odpowiedzi (pochodzące z badań 001 i 102). Dane walidacyjne potwierdzają wybór progu vCPS ≥10%.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR oparty na modelu regresji Coxa, z uwzględnieniem rodzaju leczenia jako zmiennej (kowarianty) i stratyfikacją ze względu na wyjściowy status sprawności ogólnej wg ECOG i rodzaj zastosowanej chemioterapii.

c) HR bez stratyfikacji.

d) HR stratyfikowany.

e) p dla testu interakcji.

f) p dla kategorii TAP ≥10%, <10% i nieznana ekspresja PD-L1 [29] / p dla kategorii TAP ≥10% i <10% [31].

g) [redacted] p dla kategorii vCPS ≥10%, <10% i nieznana ekspresja PD-L1, cut-off: 1 XII 2020, HR stratyfikowany [14], p dla kategorii vCPS ≥10% i <10%, cut-off: 1 XII 2020, HR niestratyfikowany [14]

Tabela 56.

Całkowite przeżycie (OS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

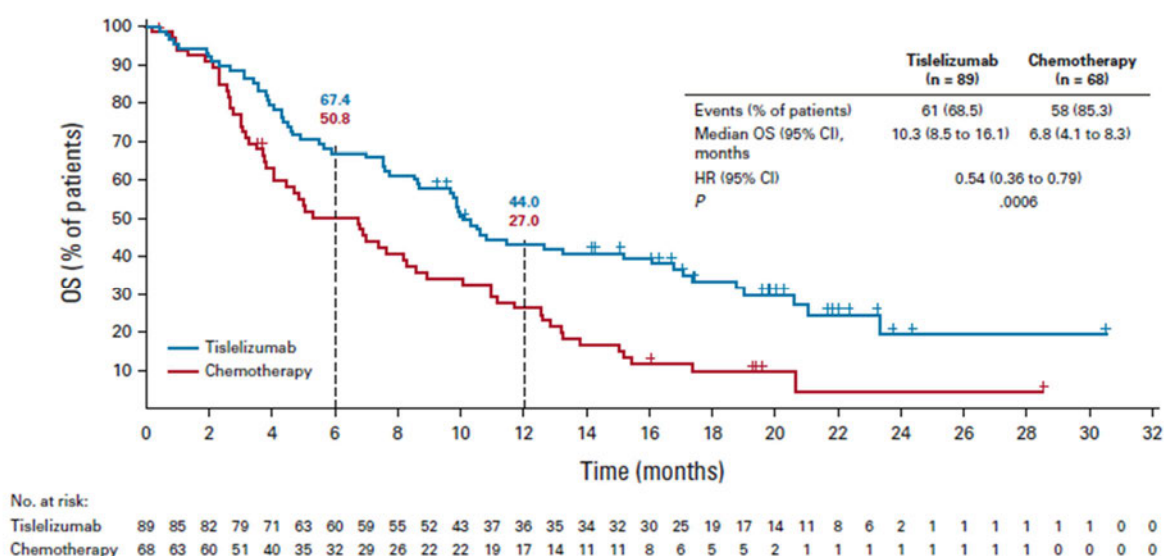
Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p ^a	p ^b	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a				
TAP	≥10%	80	10,0 [8,5; 15,1]	62	5,1 [3,8; 8,2]	0,52 [0,35; 0,76]	bd		0,037	[31]
	<10%	100	7,5 [5,5; 8,9]	122	5,8 [4,8; 6,9]	0,86 [0,64; 1,14]	bd			[31]
CPS	≥10	80	10,0 [8,5; 13,2]	65	5,1 [3,7; 8,2]	0,54 [0,37; 0,78]	bd		0,076	[31]
	<10	95	7,5 [5,3; 8,7]	115	5,8 [4,9; 7,4]	0,83 [0,62; 1,12]	bd			[31]
TC	≥1%	94	9,9 [7,5; 11,4]	77	5,1 [3,8; 6,1]	0,56 [0,40; 0,79]	bd		0,099	[31]
	<1%	81	7,7 [5,2; 9,8]	103	6,9 [4,9; 8,6]	0,83 [0,60; 1,14]	bd			[31]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) p dla testu interakcji.

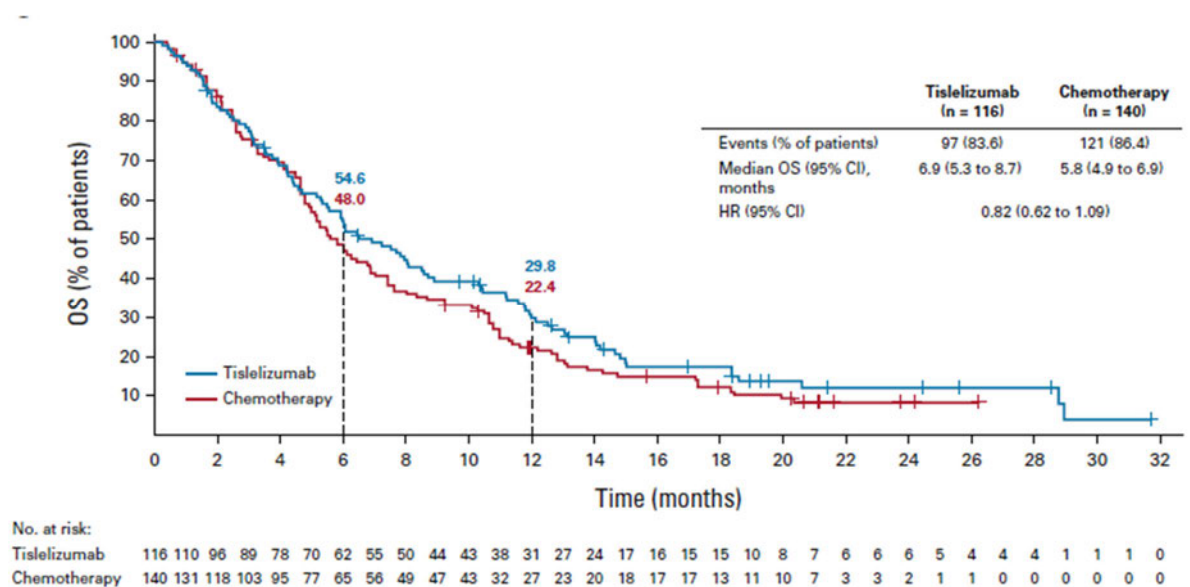
Wykres15.

Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o ekspresji PD-L1 TAP $\geq 10\%$ w badaniu RATIONALE-302 [29]



Wykres16.

Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o ekspresji PD-L1 TAP $< 10\%$ w badaniu RATIONALE-302 [29]



Wykres 17.

Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji o nieznanym ekspresji PD-L1 TAP nieznanym w badaniu RATIONALE-302 [29]

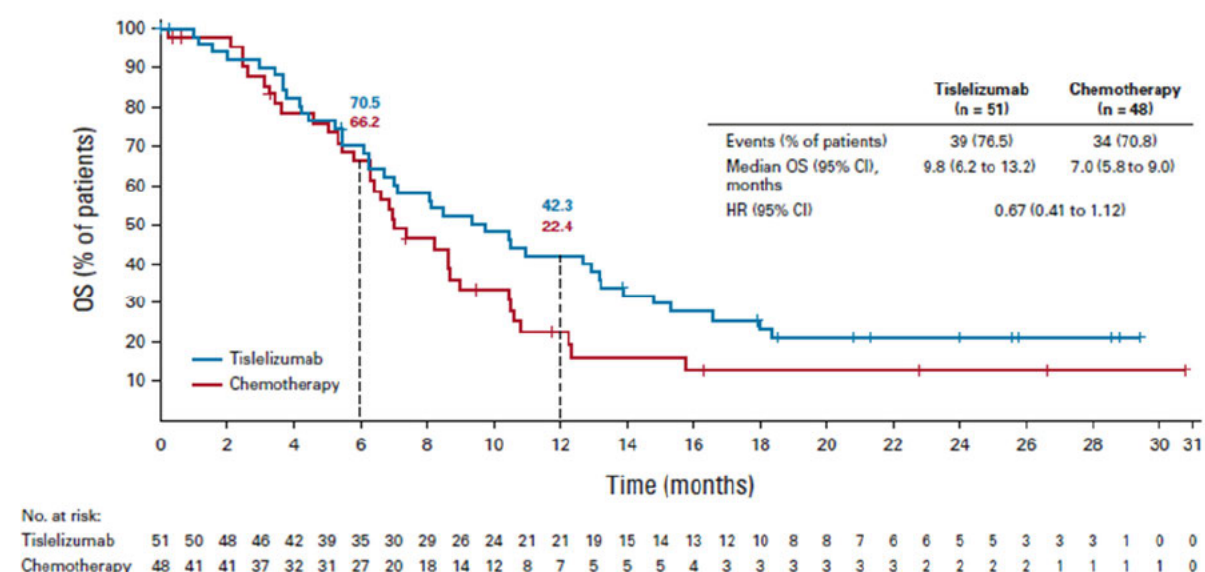


Tabela 57.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) z podziałem na podgrupy ze względu na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie		p	p ^d	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a				
Ekspre-sja PD-L1	TAP ≥10%	1 XII 2020	89	2,7 [1,5; 4,2]	68	2,6 [1,5; 3,0]	0,88 [0,59; 1,32]	bd	nd	[29]
		28 XII 2022	80	2,7 [1,5; 4,2]	62	2,3 [1,4; 3,0]	0,83 [0,54; 1,28]	bd	nd	[13, 15]
	≥10%	1 XII 2020	80	2,7 [1,5; 4,2]	62	2,3 [1,4; 3,0]	0,75 [0,50; 1,11] ^b 0,83 [0,54; 1,28] ^c	bd		[14]
	<10%								0,869 / 0,527 / 0,618 ^e	
		1 XII 2020	100	1,5 [1,4; 2,6]	122	1,7 [1,4; 2,7]	0,88 [0,66; 1,19] ^b 0,95 [0,70; 1,29] ^c	bd		[14]
	vCPS									
	≥1%	1 XII 2020	164	2,0 [1,5; 2,8]	161	2,2 [1,5; 2,7]	0,80 [0,62; 1,02] ^b	bd	0,765	[14]
	<1%	1 XII 2020	16	1,4 [1,2; 5,5]	23	1,4 [1,2; 2,8]	0,90 [0,44; 1,87] ^b	bd		[14]
	≥5%	1 XII 2020	124	2,6 [1,6; 3,1]	113	2,2 [1,5; 2,8]	0,77 [0,57; 1,04] ^b	bd	0,401	[14]
	<5%	1 XII 2020	56	1,4 [1,3; 1,9]	71	1,6 [1,4; 2,7]	0,95 [0,65; 1,40] ^b	bd		[14]

a) Raportowane przez autorów badania.

b) HR bez stratyfikacji.

c) HR stratyfikowany.

d) p dla testu interakcji.

e) p dla daty odcięcia: 28 XII 2022 r. / p dla daty odcięcia: 1 XII 2020 r., HR bez stratyfikacji / p dla daty odcięcia: 1 XII 2020 r., HR stratyfikowany

Tabela 58.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	p ^a	p ^b	Ref.		
		n/N (%)	n/N (%)							
Ekspresja PD-L1	TAP ≥10%	1 XII 2020	25/89 (28)	8/68 (12)	2,39 [1,15; 4,96] OR = 2,99 [1,23; 7,29] ^a	NNT = 7 [4; 24]	bd	nd	[29]	
	≥1%	1 XII 2020	27/164 (16)	13/161 (8)	2,04 [1,09; 3,81] OR = 2,24 [1,11; 4,52] ^a	NNT = 12 [7; 76]	bd	0,297	[14]	
	<1%	1 XII 2020	3/16 (19)	0/23 (0)	9,88 [0,55; 179,12]	0,19 [-0,01; 0,39]	bd		[14]	
	≥5%	1 XII 2020	23/124 (19)	9/113 (8)	2,33 [1,13; 4,82] OR = 2,63 [1,16; 5,96] ^a	NNT = 10 [6; 48]	bd	0,945	[14]	
	<5%	1 XII 2020	7/56 (13)	4/71 (6)	2,22 [0,68; 7,20]	0,07 [-0,03; 0,17]	bd		[14]	
	vCPS	1 XII 2020	21/80 (26)	7/62 (11)	2,33 [1,06; 5,12]	NNT = 7 [4; 40]	bd	0,972 ^c / 0,697 ^d	[14]	
		≥10%	1 XII 2020	16/80 (20)	5/62 (8)	2,48 [0,96; 6,40] OR = 2,63 [0,89; 7,72] ^a	NNT = 9 [5; 117]		bd	[14]
	<10%	1 XII 2020	16/100 (16)	11/122 (9)	1,77 [0,86; 3,65] OR = 1,99 [0,81; 4,90] ^a	0,07 [-0,02; 0,16]	bd		[14]	
		1 XII 2020	14/100 (14)	8/122 (7)	2,14 [0,93; 4,88]	0,07 [-0,01; 0,16]	bd		[14]	
	Nieznany	1 XII 2020	15/76 (20)	7/72 (10)	2,03 [0,88; 4,69]	0,10 [-0,01; 0,21]	bd		[14]	
	≥10%	28 XII 2022	21/80 (26)	7/62 (11)	2,33 [1,06; 5,12]	NNT = 7 [4; 40]	bd		[15]	
	vCPS	████	████	████	████	████	████	██	0,881	██
		████	████	████	████	████	████	██		██

a) Raportowane przez autorów badania.

b) p dla testu interakcji

c) Dla RR

d) Dla OR

Tabela 59.
Czas trwania odpowiedzi (DOR) z podziałem na ekspresję PD-L1 w badaniu RATIONALE-302

Podgrupa	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie HR [95% CI]	p	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]				
TAP ≥10%	1 XII 2020	25	5,2 [4,0; 12,3]	8	5,7 [1,2; 8,4]	bd	bd	nd	[29]
≥10%	28 XII 2022	21	7,1 [2,9; 13,2]	7	5,7 [1,2; NE]	bd	bd		[15]
vCPS								nd	

NE – niemożliwe do oszacowania lub oceny

a) p dla interakcji.

A.4.3. Dodatkowe wyniki do jakości życia

Tabela 60.
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w badaniu RATIONALE-302

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji / cykl	TIS		CTH		Porównanie	p ^a	Ref.
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30									
Wynik ogólny (index score)	1 XII 2020	12 tydz.	147	1,0 (10,06)	77	4,1 (11,17)	-3,10 [-6,08; -0,12]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	0,2 (8,28)	38	4,8 (9,38)	-4,60 [-8,00; -1,20]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	0,2 (8,28)	36	4,8 (9,38)	-4,60 [-8,10; -1,10]	bd	[14]
	28 XII 2022	6. cykl	98	0,2 (8,28)	36	4,8 (9,38)	-4,60 [-8,08; -1,12]	bd	[15]
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	12 tydz.	147	0,5 (16,14)	77	-3,8 (17,13)	4,30 [-0,33; 8,93]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	1,9 (16,45)	38	-6,3 (14,82)	8,20 [2,48; 13,92]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	94	1,9 (16,45)	36	-6,3 (14,82)	8,20 [2,33; 14,07]	bd	[14]
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	12 tydz.	147	-3,4 (11,75)	77	-5,9 (14,70)	2,50 [-1,29; 6,29]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-1,9 (10,33)	38	-5,7 (12,05)	3,80 [-0,54; 8,14]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	94	-1,9 (10,33)	36	-5,7 (12,05)	3,80 [-0,66; 8,26]	bd	[14]
Pełnienie ról	1 XII 2020	12 tydz.	147	-5,6 (19,51)	77	-10,2 (25,54)	4,60 [-1,92; 11,12]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-3,9 (14,75)	38	-6,0 (16,97)	2,10 [-4,03; 8,23]	bd	[35]
Funkcjonowanie emocjonalne	1 XII 2020	12 tydz.	147	0,0 (13,42)	77	-0,8 (14,45)	0,80 [-3,09; 4,69]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-0,7 (13,31)	38	-2,5 (17,46)	1,80 [-4,34; 7,94]	bd	[35]
Funkcjonowanie poznawcze	1 XII 2020	12 tydz.	147	-1,8 (12,80)	77	-4,2 (18,40)	2,40 [-2,20; 7,00]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-4,3 (15,05)	38	-2,3 (13,31)	-2,00 [-7,17; 3,17]	bd	[35]
Funkcjonowanie społeczne	1 XII 2020	12 tydz.	147	-1,7 (20,19)	77	-5,6 (24,71)	3,90 [-2,51; 10,31]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-0,0 (15,84)	38	-5,1 (22,82)	5,10 [-2,80; 13,00]	bd	[35]
Zmęczenie	1 XII 2020	12 tydz.	147	3,0 (17,89)	77	12,3 (21,11)	-9,30 [-14,83; -3,77]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	1,4 (14,78)	38	9,4 (16,31)	-8,00 [-13,95; -2,05]	bd	[35]

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji / cykl	TIS		CTH		Porównanie MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Nudności i wymioty	1 XII 2020	12 tydz.	147	1,6 (14,73)	77	2,7 (14,25)	-1,10 [-5,07; 2,87]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	0,5 (11,84)	38	5,6 (18,69)	-5,10 [-11,48; 1,28]	bd	[35]
Ból	1 XII 2020	12 tydz.	147	-0,4 (19,08)	77	6,9 (23,74)	-7,30 [-13,43; -1,17]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-2,0 (20,43)	38	6,0 (18,32)	-8,00 [-15,08; -0,92]	bd	[35]
Duszności	1 XII 2020	12 tydz.	147	2,9 (20,65)	77	4,4 (19,25)	-1,50 [-6,94; 3,94]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-0,4 (18,61)	38	8,3 (20,12)	-8,70 [-16,07; -1,33]	bd	[35]
Bezsennaść	1 XII 2020	12 tydz.	147	-0,0 (24,08)	77	-0,9 (23,87)	0,90 [-5,70; 7,50]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	0,4 (25,63)	38	1,9 (19,43)	-1,50 [-9,48; 6,48]	bd	[35]
Spadek apetytu	1 XII 2020	12 tydz.	147	-0,5 (25,15)	77	6,3 (26,27)	-6,80 [-13,94; 0,34]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-5,0 (25,03)	38	7,4 (27,73)	-12,40 [-22,50; -2,30]	bd	[35]
Zaparcia	1 XII 2020	12 tydz.	147	0,7 (23,90)	77	0,9 (22,58)	-0,20 [-6,55; 6,15]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	1,4 (20,69)	38	2,8 (20,12)	-1,40 [-8,99; 6,19]	bd	[35]
Biegunka	1 XII 2020	12 tydz.	147	-1,2 (16,74)	77	3,1 (18,32)	-4,30 [-9,21; 0,61]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	2,1 (19,44)	38	8,3 (16,67)	-6,20 [-12,74; 0,34]	bd	[35]
Problemy finansowe	1 XII 2020	12 tydz.	147	-3,1 (26,89)	77	-4,4 (27,58)	1,30 [-6,24; 8,84]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-4,3 (26,88)	38	-5,6 (29,28)	1,30 [-9,41; 12,01]	bd	[35]
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-OES18									
Ogólne objawy (index score)	1 XII 2020	12 tydz.	146	0,7 (9,70)	76	1,4 (10,53)	-0,70 [-3,54; 2,14]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-0,6 (8,63)	37	3,0 (12,05)	-3,60 [-7,84; 0,64]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	-0,6 (8,63)	35	3,0 (12,05)	-3,60 [-7,96; 0,76]	bd	[14]
Jedzenie	1 XII 2020	12 tydz.	146	-0,2 (17,16)	76	2,5 (19,68)	-2,70 [-7,93; 2,53]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-2,5 (15,92)	37	6,7 (22,94)	-9,20 [-17,23; -1,17]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	-2,5 (15,92)	35	6,7 (22,94)	-9,20 [-17,46; -0,94]	bd	[14]
Ból	1 XII 2020	12 tydz.	146	-1,8 (13,87)	76	1,4 (12,47)	-3,20 [-6,79; 0,39]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-1,1 (14,29)	37	1,9 (15,36)	-3,00 [-8,69; 2,69]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	-1,1 (14,29)	35	1,9 (15,36)	-3,00 [-8,86; 2,86]	bd	[14]
Dysfagia	1 XII 2020	12 tydz.	146	1,4 (27,14)	76	5,3 (35,19)	-3,90 [-12,95; 5,15]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	1,6 (28,50)	37	2,7 (37,15)	-1,10 [-14,32; 12,12]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	1,6 (28,50)	35	2,7 (37,15)	-1,10 [-14,70; 15,50]	bd	[14]
Refluks	1 XII 2020	12 tydz.	146	-1,6 (14,78)	76	0,5 (15,35)	-2,10 [-6,30; 2,10]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	0,2 (14,22)	37	1,4 (22,28)	-1,20 [-8,91; 6,51]	bd	[35]
	1 XII 2020	6. cykl	93	0,2 (14,22)	35	1,4 (22,28)	-1,20 [-9,13; 6,73]	bd	[14]
Problemy podczas przełykania śliny	1 XII 2020	12 tydz.	146	-1,7 (26,81)	76	-0,5 (26,74)	-1,20 [-8,62; 6,22]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-3,9 (19,57)	37	-1,9 (22,78)	-2,00 [-10,29; 6,29]	bd	[35]
Dławienie podczas przełykania	1 XII 2020	12 tydz.	146	-2,7 (22,80)	76	-0,9 (22,05)	-1,80 [-7,98; 4,38]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-3,2 (22,01)	37	0,0 (21,39)	-3,20 [-11,34; 4,94]	bd	[35]

Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji / cykl	TIS		CTH		Porównanie MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Suchość w ustach	1 XII 2020	12 tydz.	146	5,6 (23,34)	76	0,9 (28,12)	4,70 [-2,67; 12,07]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	1,1 (20,53)	37	5,7 (26,18)	-4,60 [-13,95; 4,75]	bd	[35]
Problemy ze smakiem	1 XII 2020	12 tydz.	146	2,9 (18,73)	76	5,0 (25,86)	-2,10 [-8,66; 4,46]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-1,8 (20,48)	37	8,6 (24,71)	-10,40 [-19,33; -1,47]	bd	[35]
Problemy z kaszлем	1 XII 2020	12 tydz.	146	4,1 (19,92)	76	1,4 (23,69)	2,70 [-3,53; 8,93]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	3,9 (20,17)	37	4,8 (29,31)	-0,90 [-11,15; 9,35]	bd	[35]
Problemy z mówieniem	1 XII 2020	12 tydz.	146	1,2 (15,81)	76	-1,8 (17,35)	3,00 [-1,67; 7,67]	bd	[35]
	1 XII 2020	18 tydz.	99	-0,4 (15,92)	37	-0,0 (21,39)	-0,40 [-7,97; 7,17]	bd	[35]

Średnia zmiana względem wartości wyjściowej. N liczone z pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusz w danym tygodniu.

a) Raportowane przez autorów badania

Tabela 61.

Jakość życia oceniana kwestionariuszem w populacji vCPS ≥10% EORTC QLQ-C30/OES18 w badaniu RATIONALE-302

Kwestionariusz oceny jakości życia	Domena	Data odcięcia danych	TIS		CTH		Porównanie MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			N	Średnia (SD) ^a	N	Średnia (SD) ^a			
EORTC QLQ-C30	Wynik ogólny (index score)	28 XII 2022	39	0,5 (7,39)	9	0,5 (4,86)	0,00 [-3,69; 3,69]	bd	[15]
EORTC-QLQ-OES18	Wynik ogólny (index score)	bd	bd	-0,9 (7,45)	bd	-2,9 (5,16)	bd	bd	[15]
EQ-5D-5L	VAS	28 XII 2022	bd	-0,5 (17,59)	bd	4,4 (12,82)	bd	bd	[15]

Średnia zmiana po 6. Cyklu

Tabela 62.

Jakość życia oceniana kwestionariuszem w populacji europejskiej EORTC QLQ-C30/OES18 w badaniu RATIONALE-302

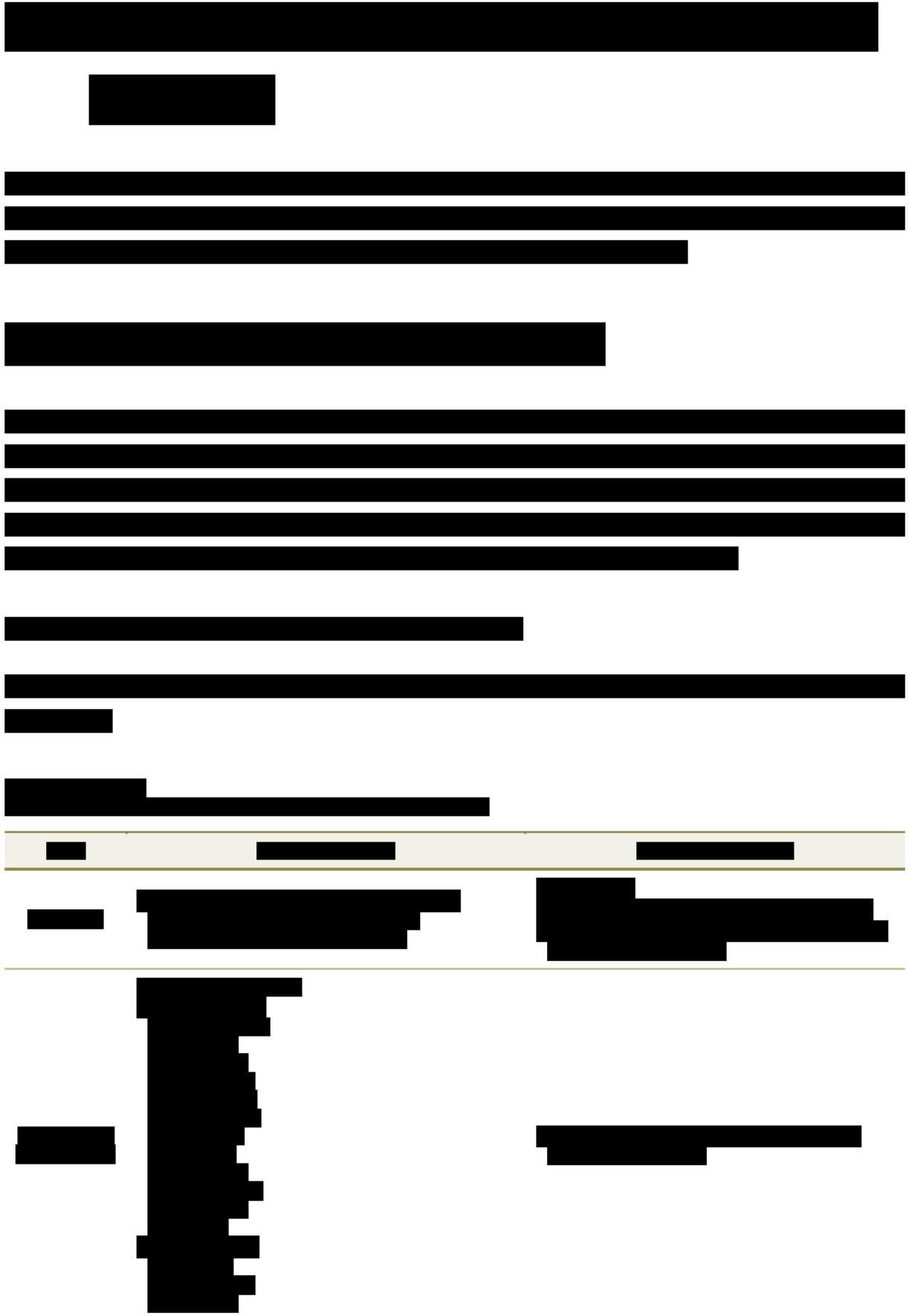
Domena	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	TIS		CTH		Porównanie	p ^b	Ref.
			N	LSM [95% CI] ^a	N	LSM [95% CI] ^a	MD [95% CI]		
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30									
Ogólny stan zdrowia (GHS/QoL)	1 XII 2020	12 tydz.	46	-4,2 [-11,5; 3,3] ^c	44	-5,6 [-14,0; 2,9] ^c	1,40 [-9,40; 12,20]	bd	[10]
Funkcjonowanie fizyczne	1 XII 2020	12 tydz.	46	-3,9 [-9,5; 1,8] ^c	44	-8,4 [-14,7; -2,1] ^c	4,50 [-3,64; 12,64]	bd	[10]
Zmęczenie	1 XII 2020	12 tydz.	46	3,9 [-5,5 ; 13,5] ^c	44	15,5 [4,7; 26,2] ^c	-11,60 [-25,8; 2,6] ^b	bd	[10]
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-OES18									
Ogólne objawy (index score)	1 XII 2020	12 tydz.	42	1,2 [-3,9; 6,3] ^c	40	6,5 [0,4; 12,8] ^c	-5,30 [-13,3; 2,7] ^b	bd	[10]
Ból	1 XII 2020	12 tydz.	45	-1,1 [-7,1; 5,0] ^c	43	6,4 [-1,0; 13,7] ^c	-7,50 [-16,9; 2,0] ^b	bd	[10]
Jedzenie	1 XII 2020	12 tydz.	44	0,2 [-9,5; 10,0] ^c	40	3,5 [-8,2; 15,3] ^c	-3,30 [-18,6; 12,0] ^b	bd	[10]
Dysfagia	1 XII 2020	12 tydz.	45	6,8 [-3,7; 17,4] ^c	43	8,3 [-4,2; 20,9] ^c	-1,50 [-17,25; 14,25]	bd	[10]
Refluks	1 XII 2020	12 tydz.	45	-0,9 [-5,5; 3,8] ^c	43	-1,4 [-7,1; 4,3] ^c	0,50 [-6,57; 7,57]	bd	[10]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least square mean)

a) Wyniki w modelu efektów mieszanych dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, mixed-effect model for repeated measurements).

b) Raportowane przez autorów badania;

c) Wartości odczytane z wykresu.



Age Group	Percentage
18-24	85
25-34	75
35-44	65
45-54	55
55-64	45
65-74	35
75-84	25
85+	10

████	████	████████████████████
██	██████████	██████
██████	██████████	██

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 123

	2019	2020
1. Revenue	100.00	100.00
2. Operating Expenses	85.00	85.00
3. Operating Income	15.00	15.00
4. Non-Operating Income	0.00	0.00
5. Income Before Taxes	15.00	15.00
6. Income Tax Expense	3.00	3.00
7. Net Income	12.00	12.00

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.6. Wyniki zestawienia jakościowego

Tabela 69.
Wyniki zestawienia jakościowego – porównanie tislelizumabu z niwolumabem w monoterapii

Punkt końcowy	RATIONALE-302			ATTRACTION-3		
	TIS (N = 256)	CTH (N = 256)	HR/RR [CI 95%]	NIV (N=210)	CTH (N = 209)	HR/RR [CI 95%]
Przeżycie całkowite (OS)						
Mediana OS w mies., [95% CI]	8,6 [7,5; 10,4]	6,3 [5,3; 7,0]	0,71 [0,59; 0,86]	10,9 [9,2; 13,3] ^a	8,5 [7,3; 9,9] ^a	0,79 [0,64; 0,97]^a
OS 12-mies., % [95% CI]	37,5 [31,6; 43,5]	24,1 [18,8; 29,6]	bd	47 [40; 54]	34 [28; 41]	bd
OS 24-mies., % [95% CI]	16,6 [12,3; 21,4]	8,0 [5,0; 11,9]	bd	20,2 [bd] ^a	13,5 [bd] ^a	bd
OS 36-mies., % [95% CI]	9,5 [6,2; 13,6]	3,6 [1,7; 6,6]	bd	15,3 [bd] ^a	8,7 [bd] ^a	bd
Przeżycie wolne od progresji (PFS)						
Mediana PFS w mies., [95% CI]	1,6 [1,4; 2,7]	2,1 [1,5; 2,7]	0,82 [0,67; 1,01]	1,7 [1,5; 2,7] ^a	3,4 [3,0; 4,2] ^a	1,07 [0,87; 1,33] ^a
PFS 6-mies., % [95% CI]	21,7 [bd]	14,9 [bd]	bd	24 [19; 30]	17 [12; 23]	bd
PFS 12-mies., % [95% CI]	13,0 [bd]	1,9 [bd]	bd	12 [8; 17]	7 [4; 12]	bd
PFS 24-mies., % [95% CI]	6,4 [bd]	1,9 [bd]	bd	5,4 [bd] ^a	2,4 [bd] ^a	bd
Odpowiedź na leczenie						
ORR, n/N (%)	52/256 (20)	25/256 (10)	2,08 [1,33; 3,24]	33/171 (19) ^{ab}	34/158 (22) ^{ab}	0,90 [0,58; 1,37]
CR, n/N (%)	6/256 (2)	1/256 (<1)	6,00 [0,73; 49,48]	2/171 (1) ^{ab}	2/158 (1) ^{ab}	0,92 [0,13; 6,48]
PR, n/N (%)	46/256 (18)	24/256 (9)	1,92 [1,21; 3,04]	31/171 (18) ^{ab}	32/158 (20) ^{ab}	0,90 [0,57; 1,40]
SD, n/N (%)	68/256 (27)	82/256 (32)	0,83 [0,63; 1,09]	31/171 (18) ^{ab}	65/158 (41) ^{ab}	0,44 [0,30; 0,64]
Mediana DOR w mies., [95% CI]	7,1 [4,1; 12,3]	4,0 [2,1; 8,2]	0,42 [0,23; 0,75]	6,9 [5,4; 11,1] ^a	3,9 [2,8; 4,2] ^a	bd

Punkt końcowy	RATIONALE-302			ATTRACTION-3		
	TIS (N = 256)	CTH (N = 256)	HR/RR [CI 95%]	NIV (N=210)	CTH (N = 209)	HR/RR [CI 95%]
Bezpieczeństwo ogółem						
TEAE ogółem, n/N (%)	245/255 (96)	236/240 (98) ^c	0,98 [0,95; 1,01]	189/209 (90)	205/208 (99)	0,92 [0,88; 0,96]
TEAE ≥3. stopnia, n/N (%)	123/255 (48)	163/240 (68)	0,71 [0,61; 0,83]	87/209 (41) ^c	152/208 (73)	0,57 [0,48; 0,68]
Ciężkie TEAE, n/N (%)	109/255 (43)	106/240 (44)	0,97 [0,79; 1,18]	68/209 (33)	77/208 (37)	0,88 [0,68; 1,14]
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia, n/N (%)	49/255 (19)	64/240 (27)	0,72 [0,52; 0,99995]	29/209 (14)	33/208 (16)	0,87 [0,55; 1,39]
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, n/N (%)	59/255 (23)	116/240 (48)	0,48 [0,37; 0,62]	57/209 (27)	120/208 (58)	0,47 [0,37; 0,61]
TEAE prowadzące do zgonu, n/N (%)	35/255 (14)	28/240 (12)	1,18 [0,74; 1,87]	11/209 (5)	9/208 (4)	1,22 [0,51; 2,87]
TRAE ogółem, n/N (%)	189/255 (74)	225/240 (94)	0,79 [0,73; 0,86]	138/209 (66) ^a	198/208 (95) ^a	0,69 [0,63; 0,77]
TRAE ≥3. stopnia, n/N (%)	50/255 (20)	134/240 (56)	0,35 [0,27; 0,46]	40/209 (19) ^a	133/208 (64) ^a	0,30 [0,22; 0,40]
Ciężkie TRAE, n/N (%)	38/255 (15)	47/240 (20)	0,76 [0,52; 1,12]	35/209 (17) ^a	47/208 (23) ^a	0,74 [0,50; 1,10]
TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia, n/N (%)	17/255 (7)	33/240 (14)	0,48 [0,28; 0,85]	18/209 (9) ^a	20/208 (10) ^a	0,90 [0,49; 1,64]
TRAE prowadzące do modyfikacji dawki, n/N (%)	36/255 (14)	107/240 (45)	0,32 [0,23; 0,44]	0/209 (0) ^a	75/208 (36) ^a	0,01 [0,0004; 0,11]
TRAE prowadzące do zgonu, n/N (%)	7/255 (3)	8/240 (3)	0,82 [0,30; 2,24]	2/209 (1)	3/208 (1)	0,66 [0,11; 3,93]
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów						
Zaparcia	41/255 (16)	45/240 (19)	0,86 [0,58; 1,26]	35/209 (17)	40/208 (19)	0,87 [0,58; 1,31]
Nudności	37/255 (15)	72/240 (30)	0,48 [0,34; 0,69]	23/209 (11)	41/208 (20)	0,56 [0,35; 0,90]
Biegunka	32/255 (13)	76/240 (32)	0,40 [0,27; 0,58]	37/209 (18)	36/208 (17)	1,02 [0,67; 1,55]
Dysfagia	30/255 (12)	20/240 (8)	1,41 [0,82; 2,42]	15/209 (7)	5/208 (2)	2,99 [1,11; 8,07]
Wymioty	27/255 (11)	48/240 (20)	0,53 [0,34; 0,82]	12/209 (6)	19/208 (9)	0,63 [0,31; 1,26]

Punkt końcowy	RATIONALE-302			ATTRACTION-3		
	TIS (N = 256)	CTH (N = 256)	HR/RR [CI 95%]	NIV (N=210)	CTH (N = 209)	HR/RR [CI 95%]
Spadek masy ciała	62/255 (24)	45/240 (19)	1,30 [0,92; 1,82]	11/209 (5)	11/208 (5)	1,00 [0,44; 2,24]
Wzrost AST	37/255 (15)	11/240 (5)	3,17 [1,65; 6,06]	13/209 (6)	7/208 (3)	1,85 [0,75; 4,54]
Wzrost ALT	33/255 (13)	19/240 (8)	1,63 [0,96; 2,79]	11/209 (5)	7/208 (3)	1,56 [0,62; 3,96]
Spadek liczby białych krwinek	11/255 (4)	99/240 (41)	0,10 [0,06; 0,19]	2/209 (1)	72/208 (35)	0,03 [0,01; 0,11]
Spadek liczby neutrofili	6/255 (2)	94/240 (39)	0,06 [0,03; 0,13]	3/209 (1)	77/208 (37)	0,04 [0,01; 0,12]
Zmniejszenie apetytu	42/255 (17)	84/240 (35)	0,47 [0,34; 0,65]	43/209 (21)	72/208 (35)	0,59 [0,43; 0,82]
Hiponatremia	32/255 (13)	33/240 (14)	0,91 [0,58; 1,44]	5/209 (2)	11/208 (5)	0,45 [0,16; 1,28]
Gorączka	41/255 (16)	34/240 (14)	1,13 [0,75; 1,73]	33/209 (16)	38/208 (18)	0,86 [0,57; 1,32]
Zmęczenie	33/255 (13)	42/240 (18)	0,74 [0,49; 1,13]	20/209 (10)	52/208 (25)	0,38 [0,24; 0,62]
Złe samopoczucie	16/255 (6)	36/240 (15)	0,42 [0,24; 0,73]	13/209 (6)	50/208 (24)	0,26 [0,14; 0,46]
Kaszel	44/255 (17)	28/240 (12)	1,48 [0,95; 2,30]	32/209 (15)	25/208 (12)	1,27 [0,78; 2,07]
Anemia	80/255 (31)	109/240 (45)	0,69 [0,55; 0,87]	26/209 (12)	61/208 (29)	0,42 [0,28; 0,64]
Leukopenia	9/255 (4)	30/240 (13)	0,28 [0,14; 0,58]	0/209 (0)	18/208 (9)	0,03 [0,002; 0,44]
Neutropenia	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	1/209 (<1)	40/208 (19)	0,02 [0,003; 0,18]
Zapalenie płuc	38/255 (15)	27/240 (11)	1,32 [0,84; 2,10]	17/209 (8)	23/208 (11)	0,74 [0,41; 1,34]
Łysienie	1/255 (<1)	42/240 (18)	0,02 [0,003; 0,16]	3/209 (1)	100/208 (48)	0,03 [0,01; 0,09]
Niedoczynność tarczycy	31/255 (11)	1/240 (<1)	29,18 [4,01; 212,06]	21/209 (10)	3/208 (1)	6,97 [2,11; 23,00]
TEAE ≥3. stopnia występujące u ≥5% pacjentów						
Dysfagia	17/255 (7)	7/240 (3)	2,29 [0,96; 5,41]	5/209 (2)	3/208 (1)	1,66 [0,40; 6,85]
Anemia	15/255 (6)	26/240 (11)	0,54 [0,29; 0,9999]	17/209 (8)	24/208 (12)	0,70 [0,39; 1,27]
Hiponatremia	14/255 (5)	10/240 (4)	1,32 [0,60; 2,91]	3/209 (1)	10/208 (5)	0,30 [0,08; 1,07]
Zapalenie płuc	13/255 (5)	17/240 (7)	0,72 [0,36; 1,45]	7/209 (3) ^e	11/208 (5) ^e	0,63 [0,25; 1,60]

Punkt końcowy	RATIONALE-302			ATTRACTION-3		
	TIS (N = 256)	CTH (N = 256)	HR/RR [CI 95%]	NIV (N=210)	CTH (N = 209)	HR/RR [CI 95%]
Spadek liczby limfocytów	6/255 (2)	18/240 (8)	0,31 [0,13; 0,78]	3/209 (1)	15/208 (7)	0,20 [0,06; 0,68]
Biegunka	3/255 (1)	15/240 (6)	0,19 [0,06; 0,64]	3/209 (1)	3/208 (1)	0,995 [0,20; 4,87]
Neutropenia	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	0/209 (0)	29/208 (14)	0,02 [0,001; 0,27]
Spadek liczby białych krwinek	1/255 (<1)	48/240 (20)	0,02 [0,003; 0,14]	1/209 (<1)	46/208 (22)	0,02 [0,003; 0,16]
Leukopenia	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	0/209 (0)	14/208 (7)	0,03 [0,002; 0,57]
Spadek liczby neutrofilii	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	1/209 (<1)	59/208 (20)	0,02 [0,002; 0,12]
TRAE występujące u ≥10% pacjentów						
Anemia	30/255 (12)	85/240 (35)	0,33 [0,23; 0,48]	5/209 (2)	49/208 (24)	0,10 [0,04; 0,25]
Niedoczynność tarczycy	28/255 (11)	0/240 (0)	53,66 [3,29; 874,06]	17/209 (8)	1/208 (<1)	16,92 [2,27; 125,97]
Zmęczenie	19/255 (7)	33/240 (14)	0,54 [0,32; 0,93]	15/209 (7)	43/208 (21)	0,35 [0,20; 0,61]
Zmniejszenie apetytu	17/255 (7)	76/240 (32)	0,21 [0,13; 0,35]	16/209 (8)	56/208 (27)	0,28 [0,17; 0,48]
Biegunka	15/255 (6)	65/240 (27)	0,22 [0,13; 0,37]	22/209 (11)	20/208 (10)	1,09 [0,62; 1,94]
Złe samopoczucie	10/255 (4)	35/240 (15)	0,27 [0,14; 0,53]	9/209 (4)	45/208 (22)	0,20 [0,10; 0,40]
Nudności	8/255 (3)	66/240 (28)	0,11 [0,06; 0,23]	4/209 (2)	34/208 (16)	0,12 [0,04; 0,32]
Leukopenia	7/255 (3)	30/240 (13)	0,22 [0,10; 0,49]	0/209 (0)	17/208 (8)	0,03 [0,002; 0,47]
Spadek liczby białych krwinek	6/255 (2)	99/240 (41)	0,06 [0,03; 0,13]	2/209 (1)	72/208 (35)	0,03 [0,01; 0,11]
Wymioty	5/255 (2)	43/240 (18)	0,11 [0,04; 0,27]	1/209 (<1)	14/208 (7)	0,07 [0,01; 0,54]
Zaparcia	4/255 (2)	25/240 (10)	0,15 [0,05; 0,43]	4/209 (2)	16/208 (8)	0,25 [0,08; 0,73]
Spadek liczby neutrofilii	3/255 (1)	94/240 (39)	0,03 [0,01; 0,09]	3/209 (1)	76/208 (37)	0,04 [0,01; 0,12]
Neutropenia	2/255 (1)	31/240 (13)	0,06 [0,01; 0,25]	1/209 (<1)	40/208 (19)	0,02 [0,003; 0,18]
Łysienie	1/255 (<1)	42/240 (18)	0,02 [0,003; 0,16]	3/209 (1)	98/208 (47)	0,03 [0,01; 0,09]

Punkt końcowy	RATIONALE-302			ATTRACTION-3		
	TIS (N = 256)	CTH (N = 256)	HR/RR [CI 95%]	NIV (N=210)	CTH (N = 209)	HR/RR [CI 95%]
TRAE ≥3. stopnia występujące u ≥5% pacjentów						
Spadek liczby limfocytów	4/255 (2)	16/240 (7)	0,24 [0,08; 0,69]	2/209 (1)	12/208 (6)	0,17 [0,04; 0,73]
Spadek liczby neutrofili	0/255 (0)	63/240 (26)	0,01 [0,0005; 0,12]	1/209 (<1)	59/208 (28)	0,02 [0,002; 0,12]
Spadek liczby białych krwinek	0/255 (0)	48/240 (20)	0,01 [0,0006; 0,16]	1/209 (<1)	46/208 (22)	0,02 [0,003; 0,16]
Anemia	6/255 (3)	17/240 (7)	0,33 [0,13; 0,83]	4/209 (2)	19/208 (9)	0,21 [0,07; 0,61]
Neutropenia	1/255 (<1)	16/240 (7)	0,06 [0,01; 0,44]	0/209 (0)	29/208 (14)	0,02 [0,00; 0,27]
Leukopenia	0/255 (0)	17/240 (7)	0,03 [0,002; 0,44]	0/209 (0)	14/208 (7)	0,03 [0,00; 0,57]
Biegunka	0/255 (0)	15/240 (6)	0,03 [0,002; 0,50]	2/209 (1)	2/208 (1)	1,00 [0,14; 7,00]

Dane dla tislelizumabu pochodzą z badania RATIONALE-302, data odcięcia: 28 XII 2022 r.

a) Dane dla okresu obserwacji min. 36 mies., data odcięcia danych 25 maja 2020 r. (źródło Okada 2022 [52]). Pozostałe dane dotyczą okresu obserwacji min. 17,6 mies., data odcięcia danych: 12 listopada 2018 r. (źródło EMA 2020, Kato 2019 [49, 54])

b) Wynik dostępny wyłącznie dla pacjentów z pomiarem guza na początku badania.

c) Obliczone jako suma zdarzeń stopnia 3–4 i 5.ja

A.7. Definicje punktów końcowych

Tabela 70.
Definicje punktów końcowych

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
RATIONALE-302 ATTRACTION-3	OS	Czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny
RATIONALE-302 ATTRACTION-3	PFS	Czas od daty randomizacji do daty pierwszej dokumentacji progresji choroby ocenionej przez badacza, zgodnie z RECIST v1.1 lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej
RATIONALE-302 ATTRACTION-3	ORR	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR), oceniona przez badacza zgodnie z RECIST v1.1.
RATIONALE-302 ATTRACTION-3	DOR	Czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi do pierwszego udokumentowania progresji choroby ocenianej przez badacza, zgodnie z RECIST v1.1 lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej
ATTRACTION-3	DCR	Stopień kontroli choroby zdefiniowano jako odsetek zdefiniowany jako odsetek pacjentów, których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), częściową (PR) lub stabilizację choroby (SD)
ATTRACTION-3	TTR	Czas od randomizacji do pierwszej potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR)
Ocena wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L.		
EORTC-QLQ-C30 składa się z trzydziestu pytań powiązanych z jednym globalnym stanem zdrowia/QoL, pięcioma skalami funkcjonalnymi, trzema skalami objawów i sześcioma pojedynczymi objawami (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Wysoki wynik dla skali funkcjonalnej reprezentuje właściwy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia/QoL oznacza wysoką QoL, natomiast wysoki wynik dla skali/pozycji objawów reprezentuje wysoki poziom symptomatologii.		
EORTC-QLQ-OES18 to moduł specyficznych objawów przełyku w QLQ-C30 i zawiera 18 pytań: 6 pojedynczych podskal mierzących połykanie śliny, krztuszenie się, suchość w ustach, smak, kaszel i mówienie. Zawiera także 12 pozycji pogrupowanych w 4 podskale: dysfagia (3 pozycje), jedzenie (4 pozycje), refluks (2 pozycje) i ból (3 pozycje).		
RATIONALE-302	QoL	EQ-5D-5L składa się z modułu opisowego i skali wzrokowo-analogowej (VAS). Moduł opisowy EQ-5D-5L obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. EQ VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia respondenta w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza „najlepsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”, a 0 „najgorszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić”. Niższe wyniki w wymiarze opisowym świadczą o lepszym HRQoL, a wyższe wyniki w skali VAS oznaczają lepszy stan zdrowia.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja
ATTRACTION-3		Ocena wg kwestionariusza EQ-5D-3L i skali wzrokowo-analogowej (VAS). System opisowy EQ-5D-3L obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma trzy poziomy: brak problemów, pewne problemy i ekstremalne problemy. Zakres oceny od śmierci (0; wartości ujemne oznacza stan zdrowia gorszy niż zgon) do pełnego zdrowia (1). Wizualna skala analogowa EQ-5D-3L (VAS) obejmuje samoocenę stanu zdrowia w skali od 0 do 100 (wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia).
RATIONALE-302	Bezpieczeństwo	Ocena AE zgodna z NCI-CTCAE v4.03.
ATTRACTION-3		Ocena AE zgodna z NCI-CTCAE v4.0

A.8. Badania wykluczone

A.8.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 71.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Bai 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z ESCC w II linii leczenia tislelizumabem, uprzednio nieleczonych przeciwciałami	Feasibility and Safety of PD-1 Blockades Among Elderly Patients with Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Real-World Study	Drug Design, Development and Therapy. 2024;18:4135-4151
2.	Baker 2022	Typ publikacji	Komentarz	Combination immune checkpoint inhibition for older patients with oesophageal squamous cell cancer	The Lancet Healthy Longevity. 2022;3:e372-e373
3.	Colloca 2024	Interwencja	Analizowano wszystkie immunoterapie łącznie, brak odrębnych wniosków dotyczących poszczególnych immunoterapii	Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Unresectable or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Immunotherapy- Versus Chemotherapy-Based Regimens: Systematic Review and Pooled Analyses	Journal of Gastrointestinal Cancer. 2024;55:1541-1550
4.	Desai 2017	Populacja	Brak informacji o podtypie raka przełyku	Preliminary results from subsets of patients (pts) with advanced gastric cancer (GC) and esophageal carcinoma (EC) in a dose-escalation/ expansion study of BGB-A317, an anti-PD-1 monoclonal antibody (mAb)	Annals of Oncology. 2017;28:v129
5.	Deva 2018	Populacja	Brak informacji o podtypie raka przełyku	A phase Ia/Ib trial of tislelizumab, an anti-PD-1 antibody (ab), in patients (pts) with advanced solid tumors	Annals of Oncology. 2018;29:x33
6.	EUCTR2020-004658-32-ES 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus BGB-A1217 Versus Tislelizumab Plus Placebo as Second-Line Treatment in Patients With PD-L1 vCPS = 10% Unresectable, Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004658-32-ES . 2021;:

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
7.	Feng 2024	Interwencja	Brak informacji o stosowanej interwencji u pacjentów z ESCC	Elevated serum magnesium levels prompt favourable outcomes in cancer patients treated with immune checkpoint blockers	European Journal of Cancer. 2024; https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.115188
8.	Fu 2024	Punkty końcowe	Brak odrębnych wyników dla populacji pacjentów w II linii leczonych tislelizumabem	Study on the predictive value of pretreatment peripheral blood inflammatory markers regarding immunotherapy in patients with inoperable advanced or locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma	Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2024;59:722-729
9.	Hashim 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Tislelizumab as a treatment for Esophageal carcinoma: A systematic review and meta-analysis	Annals of Oncology. 2024;35:S1477
10.	He 2021	Interwencja	Brak informacji o dawkowaniu tislelizumabu	P14.15 Circulating Tumor DNA Predict the Response and Survival after Tislelizumab Immunotherapy for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	Journal of Thoracic Oncology. 2021;16:S336
11.	Huang 2022	Interwencja	Różne przeciwciała anti-PD1 stosowane w skojarzeniu z CTH	Conversion Surgery Following Immunochemotherapy in Initially Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma - A Real-World Multicenter Study (RICE-Retro)	Frontiers in Immunology. 2022;13:935374
12.	Jin 2023	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anti-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Efficacy and Safety Profile of PD-1 Inhibitors Versus Chemotherapy in the Second-Line Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Journal of Immunotherapy. 2023;46:262-270
13.	Kadono 2024	Typ publikacji	Praca pogładowa	Development of perioperative immune checkpoint inhibitor therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma	Future Oncology. 2024;20:2097-2107
14.	Kamposioras 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anti-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Immunotherapy Efficacy in the Initial Lines of Treatment in Advanced Upper Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review of the Literature	JNCI Cancer Spectrum. 2021;5;(6):pkab088
15.	Leone 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anti-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score	ESMO Open. 2022;7:1;1-8
16.	Li 2022	Populacja	I linia leczenia	Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis	International Immunopharmacology. 2022;109:108790

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
17.	Li 2022	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla pacjentów leczonych tislelizumabem	First-line or second-line PD-1 inhibition in advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, multicentre, registry study	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2022;47:732-737
18.	Liu 2024	Metodyka	Analiza ekonomiczna	Cost-effectiveness analysis of PD-1 inhibitors as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China: an economic evaluation based on network meta-analysis.	Int J Clin Pharm. 2024 Jun;46(3):675-683. doi: 10.1007/s11096-023-01696-5. Epub 2024 Feb 26.
19.	Lu 2023	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Clinical benefits of PD-1 inhibitors in specific subgroups of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials	Frontiers in Immunology. 2023;14:1171671
20.	Luan 2024	Metodyka	Ocena znaczenia wybranych czynników prognostycznych	Serum iron element: A novel biomarker for predicting PD-1 immunotherapy efficacy	International Immunopharmacology. 2024;131:111823
21.	Luo 2023	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Profile of treatment-related adverse events of PD-1 blockade-based therapies in advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2023;183:103922
22.	Ma 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anty-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Comparative efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in combination with or without chemotherapy treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis	Frontiers in Oncology. 2022;12:958783
23.	Maoxi 2021	Interwencja	Brak tislelizumabu jako ocenianej interwencji	PD-1/PD-L1 Inhibitors versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Gastroesophageal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Journal of Oncology. 2021;ID:3048974
24.	NCT03957590 2019	Interwencja	Tislelizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią	Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Placebo in Combination With Chemoradiotherapy in Participant With ESCC	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03957590 . 2019;.
25.	Pandey 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu	A parametric network meta-analysis of PD-1 inhibitors in second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma	Annals of Oncology. 2022;33:S1480-S1481
26.	Pandey 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu	Systematic Literature Review of Health-Related Quality of Life in Advanced or Metastatic Esophageal Cancer	Value in Health. 2023;26:S25-S26
27.	Priedane 2024	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	EE570 Economic Evaluation of Tislelizumab for the Treatment of Second-Line Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: A Lifetime Partition Survival Model	Value in Health. 2024;27:S168

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
28.	Ren 2021	Typ publikacji	Analiza zbiorcza dla oceny wpływu stosowania antybiotyków podczas terapii tislelizumab w różnych nowotworach	Association between use of antibiotics (ATB) and clinical outcomes with tislelizumab (tisle) monotherapy	Annals of Oncology. 2021;32:S835
29.	Shen L 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A phase III, randomized, open-label study to compare the efficacy of tislelizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)	Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2018;29:viii264
30.	Shen L 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A phase 3, randomized, open-label study to compare the efficacy of tislelizumab (BGBA317) versus chemotherapy as second-line therapy for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)	Journal of clinical oncology. 2018;36:15_suppl;TPS3111
31.	Siddiqui 2024	Typ publikacji	Meta-analiza sieciowa opublikowana w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Leveraging External Priors to Address Population Variability in a Network Meta-Analysis: A Case Study in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma	Value in Health. 2024;27:S486
32.	Singh 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	A meta-analysis of PD-1 inhibitors for the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma in second-line setting	Annals of Oncology. 2022;33:S1476
33.	Wang 2022	Interwencja	Przegląd systematyczny dla przeciwciał anti-PD1 rozpatrywanych łącznie, brak odrębnych wniosków dla wnioskowanej interwencji	Comprehensive Curative Effect of Targeting PD-1 or Traditional Single-Agent Chemotherapy in Second-Line Therapy for Terminal or Metastatic Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Journal of Oncology. 2022;2022:
34.	Wang 2022	Interwencja	Różne przeciwciała anti-PD1 stosowane w skojarzeniu z terapiami innej modalności na różnych stadiach zaawansowania choroby (brak wyników dla tislelizumabu w populacji docelowej)	Real-world experience with anti-programmed cell death protein 1 immunotherapy in patients with esophageal cancer: A retrospective single-center study	Frontiers in Oncology. 2022;12:880053
35.	Wei 2022	Interwencja	Immunoterapia+chemio(radio)terapia (brak wyników dla tislelizumabu w populacji docelowej)	Study of PD-1 Inhibitors in Combination with Chemoradiotherapy/Chemotherapy in Patients with Esophageal Squamous Carcinoma	Current Oncology. 2022;29:2920-2927
36.	Wu 2023	Interwencja	Immunoterapia z/bez radioterapii (brak wyników dla tislelizumabu w populacji docelowej)	Immunotherapy with or without radiotherapy for metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma: A real-world study	Clinical and Translational Radiation Oncology. 2023;38:130-137
37.	Xing 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów z ESCC w II linii leczenia tislelizumabem	Clinical biomarkers for thyroid immune-related adverse events in patients with stage III and IV gastrointestinal tumors	Frontiers in Immunology. 2024;15:1381061

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
38.	Yan 2024	Populacja	I linia leczenia	PD-1 inhibitors in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a survival analysis of reconstructed patient-level data.	Front Pharmacol. 2024 Jul 18;15:1408458. doi: 10.3389/fphar.2024.1408458. eCollection 2024.
39.	Yang 2022	Interwencja	Immunoterapia z/bez chemioterapii (brak wyników dla tislelizumabu w populacji docelowej)	PD-1 inhibitor monotherapy versus combination therapy: A real-world study of patients with recurrent or metastatic advanced esophageal squamous cell carcinoma after first-line chemotherapy	Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2022;18:545-552
40.	Zhao 2024	Populacja	Brak informacji o podtypie nowotworu	Correlation between thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced solid tumors	Discover Oncology. 2024;15:633
41.	Zhu 2021	Interwencja	Przeciwciało anti-PD-L1 vs CTH, brak wniosków dla tislelizumabu	PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis	BMC Cancer. 2021;21:1195
42.	Zhu 2023	Interwencja	Przeciwciało anti-PD-L1 vs CTH, brak wniosków dla tislelizumabu	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review	Journal of Thoracic Disease. 2023;15:3;1186-1195

A.8.2. Przeszukanie dla komparatorów

Tabela 72.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	CTRI/2020/02/023441-2020	Interwencja	Niwolumab w niskich dawkach	A study to show that low dose Immunotherapy is equally effective as Chemotherapy in patients with advanced stage cancer	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023441
2.	EUCTR2015-003339-36-GB 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003339-36-GB
3.	Smyth 2019	Typ publikacji	Komentarz	Nivolumab for previously treated squamous oesophageal carcinoma	The Lancet Oncology. 2019;20:1468-1469

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
4.	Janjigian 2018	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla pacjentów w 2 linii leczenia niwolumabem w monoterapii	CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer.	J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2836-2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Epub 2018 Aug 15.

A.9. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

A.9.1. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 73.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie do publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli:	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli:	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
□ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje □ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI „Tak” jeśli: □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych □ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli:	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*); RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)
 Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

A.9.2. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 74.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

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

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

- ☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☐ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:	

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak

A.9.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 75.
Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych

RATIONALE-302				
Kryteria włączenia				
Kryteria wykluczenia				
Populacja		Ogólna		Subpopulacja europejska / ptn. amerykańska
		TIS	CTH	TIS
Liczebność populacji, N				
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)				
Wiek pacjentów w latach, (%)	<65			
	≥65			
Płeć (% mężczyzn)				
Rasa (%)	Azjatycka			
	Biała			
	Czarna			
	Inna			
	Nieznana			
ECOG PS, (%)	0			
	1			
Ekspresja PD-L1, (%)	TAP ≥10%			
	TAP <10%			
	Nieznana			
Historia palenia tytoniu u pacjentów, (%)	Nigdy			
	Były / obecny palacz			
	Nieznana			
Uprzednie leczenie, (%)	Zabieg chirurgiczny			
	Radioterapia			
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny			
Stadium choroby w momencie włączenia do badania, (%)	Miejscowo zaawansowana			
	Przerzutowa			

RATIONALE-302		
Interwencja		
Schemat leczenia	TIS	CTH
Dawkowanie		
Okres interwencji, mediana (zakres)		
Okres obserwacji, mediana (zakres)		
Kointerwencje		
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		
Testowana hipoteza		
Randomizacja		
Ukrycie kodu alokacji		
Zaślepienie		
I-rzędowy punkt końcowy		
Metoda analizy wyników		
Cross-over		
Utarta z badania, n/N (%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu		
Metody oceny stosowane w badaniu		
Lokalizacja badania		
Sponsor badania		

Tabela 76.
Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych

Cecha		Szczegóły
Akronim		
Cel(e) przeglądu		
Metodyka przeglądu	Populacja	
	Oceniane interwencje	
	Metodyka badań	

Cecha	Szczegóły
	Przeszukiwane źródła danych
	Data przeszukania
	Rodzaj analizy
Wyniki przeglądu	Liczba uwzględnionych badań
	Wnioski autorów •
AMSTAR II	

Tabela 77.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 78.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

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

Tabela 79.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator		p	Ref.
		N	LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	MD [95% CI]			