

CZĘŚĆ TEORETYCZNA

ZNACZENIE DOBORU PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

KRAKÓW 2022
WERSJA 4.0



Autorzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Wersja 4.0 raportu po recenzjach

Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak

Projekt powstał przy wsparciu następujących podmiotów

abbvie

AMGEN®

 Angelini
Pharma

 Bristol Myers Squibb

 GILEAD
Creating Possible

Janssen 

MERCK

 MSD

 NOVARTIS

 Pfizer

 Pierre Fabre

 Roche

 Takeda

Autorzy

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Magdalena Łazowska
Joanna Łapa
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Elżbieta Sołtysiak
Mariusz Kordecki

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Joanna Łapa
Magdalena Łazowska
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Katarzyna Kłaś
Katarzyna Nowak
Ewelina Sadowska
Mariusz Kordecki

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Piotr Guzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Aktualizacja raportu 2022

Dokument stanowi aktualizację raportu przygotowanego przez HTA Registry oraz HTA Audit w 2017 roku.

Wersja 4.0 raportu została uzupełniona o analizę znaczenia surogatowych punktów końcowych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. Ponadto zaktualizowane zostały rozdziały dotyczące praktyki rejestracyjnej EMA, praktyki refundacyjnej oraz wskazań: rak piersi, rak gruczołu krokowego, przewlekła białaczka limfocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B.

2017 rok

wersja 1.0

2019 rok

wersja 2.0

2020 rok

wersja 3.0

2022 rok

wersja 4.0

Harmonogram zmian znajduje się w Aneksie

Spis treści

CZĘŚĆ TEORETYCZNA

- INDEKS SKRÓTÓW
- WSTĘP
- DEFINICJE I KLASYFIKACJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH
 - Klasyfikacja punktów końcowych
 - Definicje poszczególnych punktów końcowych
 - Walidacja surogatowych punktów końcowych
 - Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie
 - Skale oceny wartości nowych leków przy wykorzystaniu klinicznie istotnych i surogatowych punktów końcowych
- WYTYCZNE I ZALECENIA AGENCJI REGULATORYWYCH DOTYCZĄCE DOBORU PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH
- PRAKTYKA REJESTRACYJNA EMA I FDA
- PRAKTYKA REFUNDACYJNA W POLSCE - WSKAZANIA ONKOLOGICZNE I HEMATOONKOLOGICZNE

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

- RAK PIERSI
- CZERNIAK
- RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO
- RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO
- RAK JELITA GRUBEGO
- RAK PŁUCA
- RAK NERKOWOKOMÓRKOWY
- **KOMENTARZE EKSPERTÓW**

WSKAZANIA HEMATOONKOLOGICZNE

- PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA
- PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
- OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA
- SZPICZAK PLAZMOCYTOWY
- CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B
- CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA
- **KOMENTARZE EKSPERTÓW**

ANEKS

Indeks skrótów

SKRÓT	PL	ANG
aa-IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny skorygowany o wiek	age-adjusted International Prognostic Index
ABC	zaawansowany rak piersi	advanced breast cancer
ADT	ablacja androgenowa	androgen deprivation therapy
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego	anaplastic lymphoma kinase
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna	acute lymphoblastic leukemia
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
AML	ostra białaczka szpikowa	acute myeloid leukemia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	
AML	ostra białaczka szpikowa	acute myeloid leukemia
AP	faza akceleracji	accelerated phase
ARC	Amerykańskie Kolegium Reumatologii	American College of Rheumatology
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	American Society of Clinical Oncology
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych	autologous stem-cell transplantation
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne	American Society of Hematology
Auto-SCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych	autologous stem-cell transplantation
AXI	aksykabtagen cyloleucel	axicabtagene ciloleucel
BC	rak piersi	breast cancer
BCFR	przeżycie bez raka piersi	breast cancer-free survival
BEAM	karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan	
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź	best overall response
BP	faza kryzy blastycznej	blastic phase
bPFS	Czas wolny od progresji choroby (ocena biochemiczna)	biochemical progression-free survival
B-PBL	przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa	
BSC	najlepsze leczenie wspomagające	best supportive care
BWAS-WG	Skala oceny sprawności – skala Birmingham	Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis
CAR	chimeryczny receptor antygenowy	chimeric antigen receptor
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej	clinical benefit rate
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna	complete cytogenetic response
cCCyR	potwierdzona pełna odpowiedź cytogenetyczna	confirmed complete cytogenetic response
CEA	antygen rakowo-płodowy	carcino-embryonic antigen
CHMP	Komitet ds. Produktów Lecniczych Stosowanych u Ludzi	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOEP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon	
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon	
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna	complete haematological response
ChT	chemioterapia	

SKRÓT	PL	ANG
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	przedział ufności	confidence interval
CML	przewlekła białaczka szpikowa	chronic myelogenous/myeloid leukemia
CMR	całkowita odpowiedź molekularna	complete molecular response
CP	faza przewlekła	chronic phase
CR	całkowita odpowiedź	complete response
CRPC	rak prostaty oporny na kastrację	castrate-resistant prostate cancer
CRu	całkowita odpowiedź niepotwierdzona	complete response unconfirmed
CRp	całkowita remisja bez regeneracji płytek krwi	complete remission without platelet count recovery
CSS	przeżycie swoiste dla raka	cancer specific survival
CT	tomografia komputerowa	computed tomography
CTC	liczba krążących komórek nowotworowych	circulating tumor cell
CTCL	chłoniak skórny T-komórkowy	cutaneous T-cell lymphoma
CTLA4	antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T	cytotoxic T cell antigen 4
CyR	wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej	cytogenetic response rate
DAD	różnica w różnicach bezwzględnych median	difference in the absolute differences
DB	badanie podwójnie zaślepione	double blind
DCIS	obecność choroby resztkowej przewodowego raka in situ	ductal carcinoma in situ
DCR	wskaźnik kontroli choroby	disease control rate
DDFS	przeżycie bez przerzutów odległych	distant disease-free survival
DFS	przeżycie wolne od choroby	disease-free survival
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B	diffuse large B-cell lymphoma
DLT	toksyczność limitująca dawkę	dose limiting toxicity
DOIR	czas trwania reakcji wewnątrzczaszkowej	duration of intracranial response
DOR	czas trwania odpowiedzi	duration of response
DRE	badanie gruczołu per-rectum - przez odbytnicę	digital rectal examination
DSS	przeżycie specyficzne dla choroby	disease specific survival
EBC	wczesne stadium raka piersi	early breast cancer
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych	evidence-based medicine
EBV	wirus Epsteina-Barra	Epstein-Barr virus
EBMT	Europejska Grupa d/s Przeszczepiania Krwi i Szpiku	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBRT	radioterapia z pól zewnętrznych	external beam radiation therapy
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń	event-free survival
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu	epidermal growth factor receptor
EMA	Europejska Agencja ds. Leków	European Medicines Agency
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające	EMA public assessment report
EUnetHTA	Sieć europejskich organizacji działających w obszarze HTA	European network for Health Technology Assessment
FBC	pełna morfologia krwi	full blood count
FDA	Agencja Żywności i Leków	Food and Drug Administration

SKRÓT	PL	ANG
FDG	18F-fluoro-deoksy-glukoza	
FL	chłoniak grudkowy	follicular lymphoma
FLCr	stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich	free light chain concentration ratio
FTD	Terapie o określonym czasie trwania	Fixed time duration
G-CSF	czynnik wzrostu kolonii granulocytów	granulocyte-colony stimulating factor
GDP	cisplatyna, gemcytabina, deksametazon	
GIST	nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego	gastrointestinal stromal tumor
HCRU	wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej	health care resource utilization
HDCT	wysokie dawki chemioterapii	high-dose chemotherapy
HCV	wirusowe zapalenie wątroby typu C	human hepatitis C virus
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2	human epidermal growth factor receptor 2
HIV	ludzki wirus nabytego niedoboru odporności	human immunodeficiency virus
HRQoL	zależna od zdrowia jakość życia	health related quality of life
HR	hazard względny	hazard ratio
hazard ratio	wskaźnik odpowiedzi hematologicznej	hematologic response rate
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych	hematopoietic stem cell transplantation
HTA	ocena technologii medycznych	health technology assessment
HTZ	hormonalna terapia zastępcza	
IAP	Niezależny panel oceny	Independent Assessment Panel
IBCG	Międzynarodowa Grupa Raka Pęcherza Moczowego	International Bladder Cancer Group
ICDR	wskaźnik odpowiedzi wewnątrzczaszkowej	intracranial disease response rate
ICE	ifosfamid, karboplatyna, etopozyd	
ICH	Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
iCPD	potwierdzona progresja dla odpowiedzi immunologicznej	immune confirmed progressive disease
iCR	całkowita odpowiedź dla odpowiedzi immunologicznej	immune complete response
iDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej	invasive disease-free survival
IFRT	radioterapia obszarów pierwotnie zajętych	involved field radiotherapy
ILS	analiza na poziomie danych pacjenta	individual-level surrogacy
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka	International Myeloma Working Group
INFalfa	interferon alfa	interferon alfa
inhibitor BCR	inhibitor szlaku sygnałowego receptora komórek B	B-cell receptor signaling inhibitor
inhibitor BTK	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona	Bruton's tyrosine kinase inhibitor
iPR	częściowa odpowiedź dla odpowiedzi immunologicznej	immune partial response
IPD	dane dla poszczególnych pacjentów	individual-patient data
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny	International Prognostic Index
IRC	niezależny komitet oceniający	Independent Review Committee
iSD	stabilna choroba dla odpowiedzi immunologicznej	immune stable disease
ISRT	radioterapia na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka	involved-site radiotherapy
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem	intention-to-treat

SKRÓT	PL	ANG
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia	Institute of Quality and Efficiency in Health Care
iUPD	niepotwierdzona progresja dla odpowiedzi immunologicznej	immune unconfirmed progressive disease
LAG-3	gen aktywacji limfocytów	lymphocyte-activation gene 3
LDH	poziom dehydrogenazy mleczanowej	lactate dehydrogenase
LLN	dolna granica normy	lower limit of normal
LNR	proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe	lymph node ratio / lymph node response
MAA	wniosek o dopuszczenie do obrotu	market authorization application
MaHR	duża odpowiedź hematologiczna	major hematological response
MBC	przerzutowy rak piersi	metastatic breast cancer
MCL	chłoniak z komórek płaszczka	mantle cell lymphoma
MCP	mitoksantron, chlorambucil, prednizolon	
MCRPC	przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację	metastatic castrate-resistant prostate cancer
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna	major cytogenetic response
mDOR	średni czas trwania odpowiedzi	medium duration of response
MIBC	rak pęcherza moczowego z naciekaniem warstwy mięśniowej	muscle invasive bladder cancer
MFS	przeżycie wolne od przerzutów	metastatic-free survival
mHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami	metastatic hormone sensitive prostate cancer
MM	szpiczak plazmocytowy	multiple myeloma
MMR	większa odpowiedź molekularna	major molecular response
MR	Odpowiedź molekularna	molecular response
MRI	rezonans magnetyczny	magnetic resonance imaging methotrexate
MRD	minimalna choroba resztkowa	minimal residual disease
MTX	metotreksat	methotrexate
mUC	przerzutowy rak urotelialny	metastatic urotelial cancer
nCR	niepełna odpowiedź całkowita	near complete response
NEL	brak objawów białaczki	no evidence of leukemia
NHL	chłoniak nieziarniczny (nie-Hodgkina)	non-Hodgkin lymphoma
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowe Centrum Raka	National Cancer Institute
NMCRPC	nieprzerzutowy rak prostaty oporny na kastrację	nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer
NMIBC	rak pęcherza moczowego bez naciekania warstwy mięśniowej	non muscle-invasive bladder cancer
NS	nieistotne statystycznie	non significant
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca	non-small cell lung cancer
ObsRO	punkty końcowe mierzone przez badacza	observer reported outcomes
OHR	skumulowana ogólna odpowiedź hematologiczna	overall haematologic response
OR	iloraz szans	odds ratio
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi	objective response rate

SKRÓT	PL	ANG
OS	przeżycie całkowite	overall survival
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	
PBL, CLL	przewlekła białaczka limfocytowa	chronic lymphocytic leukemia
pCR	patologiczna odpowiedź całkowita	pathological complete response
PCSS	przeżycie wolne od choroby – rak gruczołu krokowego	prostate cancer-specific survival
PCWG	Grupa Robocza do spraw raka gruczołu krokowego	Prostate Cancer Working Group
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna	partial cytogenetic response
PD	choroba progresywna	progressive disease
PD-1	receptor programowanej śmierci 1	programmed death receptor
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1	programmed death receptor 1 ligand
PFS	przeżycie wolne od progresji	progression-free survival
Ph	chromosom Philadelphia	Philadelphia chromosome
PI	inhibitor proteasomów	proteasome inhibitor
PMBCL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B	primary mediastinal large B-cell lymphoma
PN	nefrektomia częściowa	partial nephrectomy
PPS	czas przeżycia po progresji	post-progression survival
PPV	spersonalizowane szczepienie peptydowe	personalized peptide vaccination
PR	odpowiedź częściowa	partial response
PRO	punkty końcowe raportowane przez pacjenta	patient-reported outcomes
PSA	antygen specyficzny gruczołu krokowego	prostate-specific antigen
PSA RR	współczynnik odpowiedzi PSA	PSA response rate
PSMA	antygen błonowy specyficzny dla prostaty	prostate specific membrane antigen
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne	
R-ACYBP	rytuksymab, doksorubicyna, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizolon	
R-DHAP	rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna	
R-ICE	rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid	
RCT	randomizowane badanie kliniczne	randomized controlled trial
RD	różnica ryzyka	risk difference
REAL		Revised European American Lymphoma
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RFA	ablacja o częstotliwości radiowej	radiofrequency ablation
RFS	czas przeżycia bez nawrotu choroby	recurrence-free survival
RGK	rak gruczołu krokowego	
RJG	rak jelita grubego	
RN	nefrektomia radykalna	radical nephrectomy
RPFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ocena radiograficzna)	radiographic progression-free survival
RQ-PCR	ilościowe badanie polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym	real-time quantitative polymerase chain reaction

SKRÓT	PL	ANG
RTH	radioterapia	radiotherapy
RTX	rytuksymab	rituximab
SABR	radioterapia stereotaktyczna	stereotactic radiotherapy
sALCL	układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	systemic anaplastic large cell lymphoma
sCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca	small-cell lung cancer
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita	stringent complete response
SEAI	Grupa ds. Surogatowych Punktów Końcowych w Chłoniakach Agresywnych	Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma
SD	choroba stabilna	stable disease
SDFS	przeżycie bez choroby układowej	systemic disease-free survival
SPP	przeżycie po progresji	survival post-progression
SRE	zdarzenia związane z układem kostnym (powikłania kostne)	skeletal-related events
SSE	objawowe zdarzenia związane z układem kostnym	symptomatic skeletal events
STE	minimalny efekt leczenia	surrogate threshold effect
TCC	rak przejściowokomórkowy	transitional cell carcinoma
TDR	czas do nawrotu choroby	time to disease recurrence
TIL	limfocyty naciekające guz	tumour-infiltrating lymphocytes
TIGIT	immunoreceptor limfocytów T z domeną immunoglobulinową i domeną motywu immunoreceptorowego opartego na tyrozynie	T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains
TIM-3	limfocyty naciekające guz	T cell immunoglobulin and mucin domain 3
TLS	analiza na poziomie badań	trial-level surrogacy
TMD	czas do wystąpienia przerzutów odległych	time to distant metastasis
TNBC	potrójnie negatywny rak piersi	triple-negative breast cancer
TNM		American Joint Committee on Cancer
TPC	leczenie z wyboru lekarza	treatment of physician choices
TRM	śmiertelność związana z transplantacją	treatment related mortality
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza	transrectal ultrasonography
TTF	czas do niepowodzenia terapii	time to treatment failure
TTM	czas do wystąpienia przerzutów	time to metastasis
TTNT	czas do kolejnej terapii	time to next treatment
TTP	czas do progresji	time to progression
TTR	czas do osiągnięcia odpowiedzi	time to response
TURBT	przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego	transurethral resection of bladder tumor
QoL	jakość życia	quality of life
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź	very good partial response
UC	rak urotelialny	urethral cancer
ULN	górną granicę normy	upper limit of normal
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	World Health Organization
WM	makroglobulinemia Waldenströma	Waldenström macroglobulinemia

A photograph of laboratory glassware, including a beaker, a graduated cylinder, and a test tube, with a blue diagonal overlay. The glassware has various markings and labels, such as '100 CM', 'N 20°C', 'BS. 1792', 'D', 'EXELC', 'Dermag', 'IN 25', and '20°C B'.

WSTĘP

GRUDZIEŃ 2022

Celem opracowania jest określenie znaczenia istotnych klinicznie i surogatowych punktów końcowych w ocenie efektywności klinicznej technologii lekowych, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych wskazań onkologicznych.

Choroby nowotworowe od lat stanowią w Polsce drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów, przy czym przewiduje się, że ogólna liczba zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe będzie systematycznie rosła, stając się w niedalekiej przyszłości pierwszą przyczyną zgonów przed 65. rokiem życia. Wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce wynika zarówno ze starzenia się ludności, jak i z częstego narażenia populacji na czynniki rakotwórcze, związane przede wszystkim ze stylem życia. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce wzrosła ponad dwukrotnie, osiągając w 2013 roku poziom ponad 156,4 tys, podczas gdy w 2019 roku wyniosła już ponad 171,2 tys.

Decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy.

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii przeznaczonych do wykorzystania w 1. linii leczenia oraz ocenianych w badaniach typu cross-over. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. time-to-event).

Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamienych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii.

-
1. Potrykowska A. et al., Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski, Warszawa 2014, online: https://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnos_na_nowotwory.pdf
http://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/461/1/1/zachorowalnos_na_nowotwory.pdf
 2. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: <http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-ogolem-2/>
 3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok
 4. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.

DEFINICJE I KLASYFIKACJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

GRUDZIEŃ 2022

1. Definicje i klasyfikacje punktów końcowych

Pojęcie punktu końcowego (ang. endpoint) może zostać zdefiniowane na wiele sposobów. Przede wszystkim jako punkt końcowy określa się mierzalny skutek interwencji (nie tylko zdrowotny) mogący wystąpić w trakcie obserwacji osób biorących udział w badaniu klinicznym. Przytoczona przez NIH Biomarkers Definition Working Group definicja punktu końcowego, określa go, jako cechę bądź zmienną odzwierciedlającą to, jak pacjent się czuje, funkcjonuje lub jak długo przeżywa. Ocena korzyści lub szkody będącej wynikiem leczenia wykorzystywana jest także przez EUnetHTA (ang. European network for Health Technology Assessment) do określenia definicji punktów końcowych. Zmiana stanu osoby biorącej udział w badaniu powinna zostać udokumentowana. Oznacza to że powinna zostać zmierzona, a następnie odwzorowana na odpowiedniej skali.

Odpowiednie wyznaczenie punktu końcowego umożliwia wnioskowanie statystyczne. Idealny punkt końcowy powinien być:

- łatwy do interpretacji,
- obiektywny,
- wybrany a priori,

a także posiadać:

- wiarygodność wewnętrzną (odzwierciedlać to, co mierzy),
- wiarygodność zewnętrzną (dawać możliwość zastosowania w szerszej populacji),
- łatwość identyfikacji i pomiaru,
- powtarzalność,
- odpowiednią czułość i specyficzność w odniesieniu do cechy, którą mierzy.

Ponadto powinien być:

- wolny od błędów pomiaru oraz stabilny w kolejnych pomiarach,
- jeżeli to możliwe, klinicznie istotny. [10, [vi]]

Należy zaznaczyć, że punkty końcowe bardzo rzadko spełniają wszystkie wymienione powyżej kryteria.

Wybór punktu końcowego do badania klinicznego jest uwarunkowany rodzajem badanej populacji, ocenianej interwencji (leku), problemu zdrowotnego (istotność kliniczna, charakter choroby – zagrażająca życiu bądź nie) oraz możliwością wykonania badania (feasibility) i jego kosztem, jak również zakładanymi celami leczenia.

Należy zaznaczyć, że punkty końcowe bardzo rzadko spełniają wszystkie wymienione powyżej kryteria.

Wybór punktu końcowego do badania klinicznego jest uwarunkowany rodzajem badanej populacji, ocenianej interwencji (leku), problemu zdrowotnego (istotność kliniczna, charakter choroby – zagrażająca życiu bądź nie) oraz możliwością wykonania badania (feasibility) i jego kosztem, jak również zakładanymi celami leczenia.

-
1. Gajewski P., Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2013.
 2. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, Clin Pharmacol Ther, 2001; 69(5): 8995.
 3. [8] EUnetHTA, Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints, February 2013, online: <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf>
 4. Jędrzychowski W., Zasady planowania i prowadzenia badań naukowych w medycynie, WUJ, 2004.
 5. EMEA, Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95), online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf
 6. Garofalo B., Fundamentals of Clinical Trials Endpoints, ASENT: 2008 Annual Meeting.

1.1. Klasyfikacja punktów końcowych

Klasyfikacja punktów końcowych może być przeprowadzona ze względu na 7 cech. (Rysunek 1) Pierwszą z nich jest istotność kliniczna. W tej kategorii należy wyróżnić **istotne klinicznie** oraz **surogatowe** punkty końcowe (perspektywa EBM[1], HTA[2]). Istotne klinicznie punkty końcowe (ang. *clinical endpoint*, *clinically important endpoints*, *clinically relevant endpoints*, *patient important outcomes*, *patient-oriented endpoints*), nazywane również bezpośrednimi punktami końcowymi, są szczególnie istotne z perspektywy pacjenta. Kwestia „istotności” jest często dyskusyjna. Niejednokrotnie okazuje się, że jej ocena wymaga wieloletniego doświadczenia klinicznego. Polskie wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), wskazują trzy główne kategorie, grupujące istotne klinicznie punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (HRQoL, ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych zalicza się również zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Należy zaznaczyć, że punkty końcowe bardzo rzadko spełniają wszystkie wymienione powyżej kryteria.

Wybór punktu końcowego do badania klinicznego jest uwarunkowany rodzajem badanej populacji, ocenianej interwencji (leku), problemu zdrowotnego (istotność kliniczna, charakter choroby – zagrażająca życiu bądź nie) oraz możliwością wykonania badania (feasibility) i jego kosztem, jak również zakładanymi celami leczenia.

Surogaty, nazywane również zastępczymi lub pośrednimi punktami końcowymi, wyróżnia to, że z perspektywy chorego ich wystąpienie samo w sobie nie ma kluczowego znaczenia. Nie stanowią dla niego istoty problemu zdrowotnego, ponieważ zmiany w ich zakresie zwykle nie są bezpośrednio odczuwane.

EUnetHTA definiuje zastępcze punkty końcowe, jako substytuty klinicznie istotnych punktów końcowych, posiadające wartość predykcyjną dla efektu terapii (korzyści lub działania szkodliwego).

Zgodnie z wytycznymi EUnetHTA, wszystkie punkty końcowe powinny być kompleksowo zdefiniowane, a ich wykorzystanie uzasadnione w protokole badania. Pośrednie punkty końcowe definiuje się jako kliniczne wskaźniki związane z zastosowaniem interwencji, takie jak pomiar funkcji lub objawów, które powinny wykazywać korelację z obserwowanymi zmianami w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Wskazuje się, że nie jest to ostateczny punkt końcowy, taki jak przeżywalność lub częstość nieodwracalnych zdarzeń chorobowych (np. splenektomia, cystektomia radykalna). Poprawa w odniesieniu do pośredniego punktu końcowego w wyniku zastosowanej interwencji jest korzystna dla pacjenta, nawet jeśli nie prowadzi do poprawy w zakresie przeżywalności.

Kolejnego podziału punktów końcowych można dokonać ze względu na stopień obiektywizmu pomiaru, gdzie można wyróżnić punkty końcowe **obiektywne** lub **subiektywne**. Obiektywne punkty końcowe nazywane również „twardymi” są niezależne lub w niewielkim stopniu zależne od interpretacji osoby oceniającej. Przykładem obiektywnych punktów końcowych są: zgon lub amputacja kończyny. Subiektywne („miękkie”) punkty końcowe dotyczą parametrów wyznaczanych poprzez ocenę stanu zdrowia, np. poziom nasilenia bólu.

Umieszczenie punktów końcowych w badaniu i analizie danych wyznacza podział na: **I-rzędowe** punkty kliniczne (ang. *primary*), **II-rzędowe** punkty kliniczne (ang. *secondary*), oraz kolejne: **III- i IV-rzędowe**.

Kryterium osoby dokonującej pomiaru pozwala na wyodrębnienie punktów końcowych **mierzonych przez pacjenta** (PRO, ang. *patient-reported outcomes*) lub **badacza** (ObsRO, ang. *observer reported outcomes*).

Struktura punktu końcowego pozwala wyodrębnić **proste** (pojedyncze) oraz **złożone** (ang. *composite*) punkty końcowe. Proste punkty określają zmianę tylko jednego czynnika stanu zdrowia, złożone składają się z kombinacji kilku pojedynczych punktów końcowych.

[1] EBM - medycyna oparta na dowodach naukowych, ang. evidence based medicine,

[2] HTA - ocena technologii medycznych, ang. health technology assessment

Charakter zmiennej (binarna, ciągła) determinuje podział na punkty końcowe związane ze zdarzeniem i czasem do zdarzenia (time-to-event). Pomiar może obejmować zarejestrowanie zgonu lub określonego stanu chorobowego (w postaci odsetka), pomiar czasu do zdarzenia, pomiar biomarkera klinicznego (objaw przedmiotowy) lub biologicznego (np. poziom wapnia całkowitego), zmianę nasilenia objawu podmiotowego (np. bólu), pomiar funkcji (np. ocena niepełnosprawności) lub jakości życia związanej ze zdrowiem (np. kwestionariusz SF-36).

Rodzaje punktów końcowych z uwzględnieniem wymienionych kategorii zostały przedstawione na Rysunku 1.



Niezależnie od powyższej klasyfikacji, punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych można podzielić na dwie ogólne kategorie:

- zorientowane na pacjenta (ang. patients-centered endpoints),
- zorientowane na nowotwór (ang. tumor-centered endpoints).

Punkty końcowe zorientowane na pacjenta są zmiennymi, które odzwierciedlają stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia pacjenta. W onkologicznych badaniach klinicznych takimi punktami końcowymi są m.in.: przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia (QoL, ang. *quality of life*). Oceniają one bezpośrednie korzyści kliniczne dla pacjenta, będące skutkiem zastosowanej interwencji terapeutycznej.

Punkty końcowe zorientowane na nowotwór obejmują markery biologiczne. W badaniach klinicznych najczęściej mierzone są markery biochemiczne lub histologiczne w celu określenia odpowiedzi na interwencję terapeutyczną. Do często raportowanych punktów końcowych należą: wielkość guza nowotworowego, patologiczna odpowiedź całkowita (pCR, ang. *pathological complete response*)[3] oraz minimalna choroba resztkowa (MRD, ang. *minimal residual disease*)[4].

Opracowanie własne na podstawie Gajewski 2008, Fleming 2005, Day 2008

RYСУNEK 1. KLASYFIKACJA PUNKTÓW KOŃCOWYCH

[3] W badaniach oceniających skuteczność kliniczną terapii neoadjuwantowych w raku piersi czy raku pęcherza moczowego.

[4] W badaniach oceniających skuteczność kliniczną terapii stosowanych np. w PBL oraz ALL.

Celem opracowania jest określenie znaczenia istotnych klinicznie i surogatowych punktów końcowych w ocenie efektywności klinicznej technologii lekowych, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych wskazań onkologicznych.

Choroby nowotworowe od lat stanowią w Polsce drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów, przy czym przewiduje się, że ogólna liczba zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe będzie systematycznie rosła, stając się w niedalekiej przyszłości pierwszą przyczyną zgonów przed 65. rokiem życia. Wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce wynika zarówno ze starzenia się ludności, jak i z częstego narażenia populacji na czynniki rakotwórcze, związane przede wszystkim ze stylem życia. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce wzrosła ponad dwukrotnie, osiągając w 2013 roku poziom ponad 156,4 tys, podczas gdy w 2019 roku wyniosła już ponad 171,2 tys.

Decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy.

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii przeznaczonych do wykorzystania w 1. linii leczenia oraz ocenianych w badaniach typu cross-over. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. time-to-event).

Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamienych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii.

-
1. Wytyczne oceny technologii medycznych; AOTMiT, Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
 2. EUnetHTA Guidelines. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints. Amended Nov 2015.
 3. EUnetHTA, Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, EUnetHTA 2015.
 4. EUnetHTA, Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints, EUnetHTA 2015.
 5. Gajewski R., Jaeschke R., Brożek J. (eds), Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2008.
 6. Fleming T.R., Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. Health Aff, 24,no 1 (2005): 6778.
 7. Day S., Outcomes, Surrogates, Composite Endpoints, The Johns Hopkins University, 2008.
 8. Fiteni F., Endpoints in cancer clinical trials, J Visc Surg, 2014, 151(1): 1722.
 9. Ohorodnyk P. et al., Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred endpoint, Eur J Cancer, 2009; 45: 224952.
 10. Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, Clin Pharmacol Ther, 2001, 69(3): 8995.
 11. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, Oncologist, 2015, 20: 683691.

1.2.1. Kluczowe punkty końcowe

Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite jest uważane za złoty standard w badaniach klinicznych. OS stanowi powszechnie akceptowaną miarę korzyści wynikających z leczenia.

Przeżycie całkowite definiuje się jako czas mierzony od momentu randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu pacjenta, bez względu na jego przyczynę. Wyróżnia się również przeżycie swoiste dla nowotworu złośliwego (CSS, ang. *cancer-specific survival*), definiowane jako czas od randomizacji lub inicjacji leczenia do śmierci pacjenta spowodowanej wskazanym nowotworem. CSS stanowi złożony punkt końcowy.

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego w badaniach klinicznych w onkologii stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku oceny skuteczności 1. linii leczenia oraz w badaniach typu cross-over (stosowanie leku badanego w populacji chorych z ramienia kontrolnego).

W ramach wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*; ASCO 2013), zwrócono uwagę, iż postęp w zakresie poprawy czasu przeżycia chorych będzie wymagał w najbliższej przyszłości dłuższej obserwacji oraz wykluczenia ewentualnego wpływu leczenia stosowanego po zakończeniu badania. Wskazano na ryzyko zwiększonej utraty pacjentów z badania w następstwie wydłużonej obserwacji (błąd informacji). Podkreślono również potrzebę wiarygodnej oceny wpływu nowych technologii na przeżycie chorych w związku z coraz większą liczbą badań klinicznych dopuszczających przechodzenie chorych po progresji z ramienia kontrolnego do ramienia eksperymentalnego (*cross-over study*).

W tych wytycznych określono minimalną korzyść terapeutyczną uznaną za istotną klinicznie w przypadku zastosowania terapii przeciwnowotworowych w wybranych typach nowotworów (rak piersi, płuca, jelita grubego, trzustki). Opracowano rekomendacje w zakresie istotnego

wydłużenia czasu przeżycia i/lub istotnej poprawy jakości życia. Podkreślono również znaczenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z nowotworami, które często wywołują objawy związane z chorobą postępującą – przykładem są bolesne przerzuty w kościach, gdzie znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) może zapewnić istotne złagodzenie dolegliwości i poprawę jakości życia.

Jakość życia (QoL)

Punkty końcowe odnoszące się do **jakości życia** (QoL) pozwalają ocenić stan fizyczny i psychologiczny, udział w działaniach społecznych i inne wskaźniki samopoczucia pacjenta, takie jak zdolność do pracy. Jakość życia związana ze zdrowiem (HR-QoL, ang. *health-related quality of life*) jest ważnym parametrem oceny z perspektywy pacjenta. HR-QoL może być wykorzystywana w szerokim zakresie stosowanych terapii i zaawansowania choroby – począwszy od pierwszego zastosowania terapii, aż po leczenie paliatywne choroby przerzutowej. **Wykazanie poprawy w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem zdaje się być szczególnie istotne w przypadku terapii wykazujących niewielką korzyść kliniczną w zakresie OS.**

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji definiowane jest jako czas mierzony od momentu randomizacji do progresji guza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology*), poprawę w zakresie PFS uznaje się za punkt końcowy o mniejszej wadze niż OS, przy czym ciągle klinicznie istotny punkt końcowy.

Podkreśla się, że wdrożone postępowanie terapeutyczne może mieć wpływ na profil oporności nowotworu na kolejne linie leczenia. W szczególności ryzyko takie

występuje w obszarach, w których stosuje się terapię podtrzymującą lub zwiększoną liczbę cykli "indukcyjnych". **W przypadku uznania PFS za klinicznie istotny punkt końcowy dla ocenianej linii leczenia, konieczne jest wykluczenie ryzyka związanego ze skróceniem oczekiwanego przeżycia całkowitego. Jeśli nie jest to możliwe, jako alternatywny punkt końcowy należy przyjąć PFS dla kolejnej linii leczenia (tzw. PFS2).**

Zaleca się aby do PFS uznawano za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet w przypadku gdy wydłużenie PFS nie wiąże się z poprawą w zakresie OS, pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem przeżycia całkowitego.

Zgodnie z rekomendacjami EUnetHTA, PFS jako punkt końcowy w badaniach klinicznych w onkologii ma różną wartość w zależności od stadium zaawansowania choroby. We wskazaniach adjuwantowych, w pierwszych liniach leczenia jednostek chorobowych o charakterze przewlekłym stanowi akceptowalny punkt końcowy, natomiast w przerzutowym stadium choroby, w ostatnich liniach leczenia zaleca się wsparcie wnioskowania danymi w zakresie przeżycia całkowitego i/lub jakości życia. Interpretacja wyników w zakresie PFS zależy w dużym stopniu od przyjętej w protokole badania definicji. Progresja objawowa uznawana jest często za istotny klinicznie punkt końcowy, natomiast progresja zgodna z kryteriami odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (RECIST; ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) stanowi zastępczy punkt końcowy.

PFS, jako punkt końcowy oceniany w oparciu o metody obrazowania (ang. *imaging-oriented*), nawet przez niezależnego badacza, może być podatny na błędy pomiaru i różnice w ocenie wyników badań obrazowych prowadzące do ewentualnego wcześniejszego przerwania leczenia. Ma to szczególne znaczenie w kontekście tzw. pseudoodpowiedzi (odpowiedzi pozornej bez rzeczywistego efektu cytotoksycznego) i pseudoprogresji (progresja w badaniu radiologicznym bez pogorszenia stanu klinicznego).

Występowanie pseudoodpowiedzi udokumentowano m.in. u chorych z glejakiem w wyniku terapii bewacyzumabem. Taka reakcja spowodowana jest normalizacją naczyń krwionośnych w guzie. Z kolei pseudoprogresja może być

następstwem zwiększenia objętości guza z powodu obrzęku i martwicy będących następstwem włączonego leczenia. Pseudoprogresja występuje często podczas terapii imatynibem pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST, ang. *gastrointestinal stromal tumors*) oraz w radioterapii stosowanej z temozolomidem w nowotworach mózgu. W przypadku immunoterapii takich jak przeciwciała anty-PD-1 i anty-PDL-1, a także ipilimumab, PFS może być również trudny do interpretacji z uwagi na odpowiedź immunologiczną i pseudoprogresję ((opis kryteriów oceny odpowiedzi - RECIST, RECIST 1.1. oraz iRECIST – zamieszczono w Rozdziale 1.4; Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie)

W literaturze podnosi się kwestię nie tylko ryzyka błędnej identyfikacji stanu progresji (stwierdzenie momentu progresji uzależnione od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych), ale również trudności wynikających z przyjętych definicji wykorzystywanego wskaźnika (np. zmiany przerzutowe w kościach, inne zmiany niemierzalne).

Krótkoterminowe wykazanie korzyści w zakresie PFS nie zawsze wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego, w szczególności w przypadku terapii indukujących oporność na kolejne linie leczenia. Rozwój oporności jest procesem stopniowym, co oznacza, że każda kolejna linia leczenia może indukować mutacje, ale także wyzwała odpowiedź kompensacyjną [[i], [ii]], która zmniejsza podatność na leczenie. Z drugiej strony, niski wskaźnik PFS nie musi oznaczać braku istotnych statystycznie różnic w zakresie OS. Zastosowana terapia może przyczynić się do uwrażliwienia nowotworu na kolejne linie leczenia.

Aby zapobiec tym ograniczeniom, a tym samym poprawić przejrzystość wyników PFS, aktualne wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zalecają wykorzystanie pośredniego punktu końcowego dla PFS i OS, czyli **PFS dla kolejnej linii leczenia (PFS2)**.

1.2.2. Zastępcze punkty końcowe

Surogaty są stosowane kiedy klinicznie istotne punkty końcowe wymagają zbyt długiego okresu obserwacji lub gdy korzyści kliniczne wynikające z poprawy w zakresie surogatowego punktu końcowego są dobrze znane. Zastępcze punkty końcowe umożliwiają prowadzenie badań klinicznych na mniejszej populacji oraz w krótszym okresie obserwacji. Do zalet badań klinicznych z wykorzystaniem surogatów należą również: powtarzalność, możliwość prowadzenia częstszych i tańszych pomiarów efektu interwencji, jak również uwzględnienie farmakologii klinicznej i mechanizmów działania leku.

Zastępcze punkty końcowe mają istotne znaczenie z punktu widzenia procesu rozwoju nowych cząsteczek. Ocena surogatów umożliwia wprowadzenie na rynek leków w ramach skróconej procedury rejestracyjnej (ang. EMA: *accelerated assessment*, FDA[5]: *accelerated approval*), w schorzeniach wymagających długiego okresu obserwacji oraz w chorobach zagrażających życiu, dla których nie ma alternatyw terapeutycznych.

Na poniższym rysunku przedstawiono korzyści wynikające z zastosowania zwalidowanych krótkoterminowych punktów końcowych:



Opracowanie własne na podstawie Gupta, FDA, EMA

RYСУNEK 2. KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA ZWALIDOWANYCH KRÓTKOTERMINOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH

Spśród zastępczych punktów końcowych na uwagę zasługują powszechnie stosowane w onkologii surogaty przeżycia całkowitego. Są to punkty końcowe zależne od czasu (ang. *time-dependent*), m. in. przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*), oraz związane z odpowiedzią (ang. *response-based*) m. in.: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*).

Poniżej zestawiono definicje najczęściej raportowanych punktów końcowych (Tabela 1).

Szczególny rodzaj surogatów stanowią **biomarkery**, inaczej znaczniki biologiczne, będące obiektywnie mierzalnymi wskaźnikami odzwierciedlającymi przebieg procesów biologicznych (czynniki predykcyjne lub rokownicze) lub odpowiedź farmakologiczną. Biomarkery są powszechnie wykorzystywane w medycynie, należą do nich np. wyniki badań laboratoryjnych. Niekiedy określa się je mianem „*proxy of health*”, co podkreśla to, że zastępują odległy lub trudno mierzalny punkt końcowy.

Biomarkery są powszechnie wykorzystywane w badaniach klinicznych I i II fazy, oraz we wczesnej ocenie bezpieczeństwa. Umożliwiają szybkie eksplorowanie możliwych efektów klinicznych, co ma szczególne znaczenie w rozwoju terapii spersonalizowanych. Zastosowanie tych surogatów w badaniach III fazy jest przedmiotem ciągłej debaty.

Biomarkery nowotworowe to dowolne, wiarygodnie mierzalne parametry, substancje bądź procesy fizjologiczne, które świadczą o obecności nowotworu w organizmie. W przypadku stosowania biomarkerów w badaniach klinicznych, mowa jest o zastępczym punkcie końcowym, czyli pewnej obiektywnej wartości, odzwierciedlającej konkretny proces biologiczny. Wartość ta jest niezależna od samopoczucia i odczuć pacjenta. Istotne jest, aby dana metoda pomiarowa była zwalidowana.

Obecny wzrost zainteresowania wykorzystaniem biomarkerów w badaniach klinicznych wynika nie tylko z ich zalet (do których należą łatwość pomiaru, krótszy okres obserwacji i czas oczekiwania na wyniki, mniejsza liczebność prób, krótszy okres obserwacji badania i niższe koszty badań), ale także z dynamicznego rozwoju branży

TABELA 1. DEFINICJE ORAZ OGRANICZENIA PUNKTÓW KOŃCOWYCH NAJCZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄCYCH W ONKOLOGICZNYCH I BADANIACH KLINICZNYCH

Punkt końcowy	Definicja	Zalety	Ograniczenia
PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)	czas od randomizacji* do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	powszechnie akceptowalny bezpośredni pomiar korzyści klinicznych łatwość pomiaru precyzja pomiaru	może wymagać skonstruowania dużego badania (liczebność próby) wpływ cross-over oraz terapii sekwencyjnej na wynik uwzględnia zgonu z przyczyn nieonkologicznych wymaga długiego czasu badania (follow-up)
JAKOŚĆ ŻYCIA (QOL)	subiektywna ocena pacjenta w zakresie samopoczucia fizycznego, psychicznego i społecznego wynikającego z wdrożonego leczenia	bezpośrednia miara korzyści klinicznych z perspektywy pacjenta ocena skuteczności z udziałem mniejszej próby pacjentów w porównaniu do badań oceniających skuteczność w zakresie OS.	zaślepienie w badaniu trudne do osiągnięcia duże ryzyko błędu oceny, głównie w badaniach niezaslepionych poszczególne definicje różnią się w zależności od badania niekompletność danych wielowymiarowość analiz brak zwalidowanych narzędzi pomiaru
PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)	czas od randomizacji* do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	mniejsza próba oraz krótszy okres follow-up w porównaniu do badań z OS miara uwzględnia okres stabilizacji choroby; brak wpływu cross-over oraz terapii sekwencyjnej na wynik	brak walidacji PFS/DFS dla większości wskazań onkologicznych ryzyko wystąpienia błędu (bias), szczególnie w badaniach niezaslepionych różnie definiowane w badaniach często wymaga oceny radiologicznej
CZAS DO PROGRESJI (TTP)	czas od randomizacji* do wystąpienia progresji choroby; nie obejmuje zgonu	oparte na obiektywnej ocenie ilościowej	konieczność oceny w różnych przedziałach czasowych dla poszczególnych ramion badania
PRZEŻYCIE WOLNE OD DRUGIEJ PROGRESJI (PFS2)	czas od randomizacji* do wystąpienia progresji choroby w kolejnej linii leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	możliwe zaprojektowanie badania klinicznego o mniejszej próbie oraz o krótszym okresie obserwacji w porównaniu do badań z OS uwzględnia dynamikę terapii pomiędzy kolejnymi liniami leczenia umożliwia obserwację wpływu pierwszej terapii na wyniki kolejnej (np. uwrażliwienie/oporność nowotworu na kolejną linię leczenia)	walidacja może być trudna w niektórych typach leczenia konieczność oceny w różnych przedziałach czasowych dla poszczególnych ramion badania
PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY (DFS)	czas od randomizacji* do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	mniejsza próba oraz krótszy okres follow-up w porównaniu do badań z OS bazuje na obiektywnej ocenie ilościowej	brak walidacji DFS jako surogatu dla przeżycia nieprecyzyjna miara, ryzyko wystąpienia błędu (bias) szczególnie w badaniach niezaslepionych różnie definiowane w badaniach uwzględnia zgonu z przyczyn nieonkologicznych
PRZEŻYCIE WOLNE OD ZDARZEŃ (EFS)	czas od randomizacji* do wystąpienia predefiniowanego niekorzystnego zdarzenia (np. brak osiągnięcia CR, progresja, nawrót choroby, zgon lub zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny)	zbliżony do PFS; może być użyteczny w ocenie wysoko toksycznych terapii mniejsza próba oraz krótszy okres follow-up w porównaniu do badań z OS bazuje na obiektywnej ocenie ilościowej	łączy skuteczność, toksyczność i utratę pacjenta z badania uwzględnia zgonu z przyczyn nieonkologicznych

Punkt końcowy	Definicja	Zalety	Ograniczenia
ODSETEK ODPOWIEDZI OGÓLEM (ORR)	odsetek pacjentów z wykazaną redukcją guza o predefiniowaną wielkość (przy użyciu standardowych kryteriów) i przez minimalny czas, zazwyczaj mierzony od momentu rozpoczęcia leczenia do udokumentowanego postępu choroby	możliwość pomiaru w badaniach jednoramiennych łatwiejszy pomiar i mniejsza próba w porównaniu do badań z OS zależny od działania leku, nie od naturalnego przebiegu choroby bazuje na obiektywnej ocenie ilościowej	niebezpośrednia miara korzyści klinicznych definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami niepełna miara działania leku nie zawsze koreluje z OS uwzględnia jedynie pacjentów, którzy odnieśli predefiniowaną korzyść z leczenia
CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI (DOR)	czas od wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do progresji choroby		
CZAS DO NASTĘPNEGO LECZENIA (TTNT)	czas od zakończenia leczenia do rozpoczęcia następnej terapii	w przypadku chorób nieuleczalnych może stanowić punkt końcowy mający znaczenie dla pacjentów	nie jest powszechnie stosowanym punktem końcowym zmienny w zależności od wzorców praktyki klinicznej
ODPOWIEDŹ CAŁKOWITA	brak wykrywalnych dowodów wskazujących na obecność guza (ang. no detectable evidence of tumor)	łatwiejszy pomiar i mniejsza próba w porównaniu do badań z OS zależny od działania leku, nie od naturalnego przebiegu choroby bazuje na obiektywnej ocenie ilościowej (na podstawie diagnostyki obrazowej, np. tomografii komputerowej lub na podstawie oceny histopatologicznej, np. biopsja szpiku kostnego lub próbki pobrane podczas zabiegu mastektomii).	definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami konieczność częstego przeprowadzania oceny (radiologiczna lub inna) nie zawsze koreluje z OS

*W przypadku badań nierandomizowanych jest to czas od inicjacji leczenia.

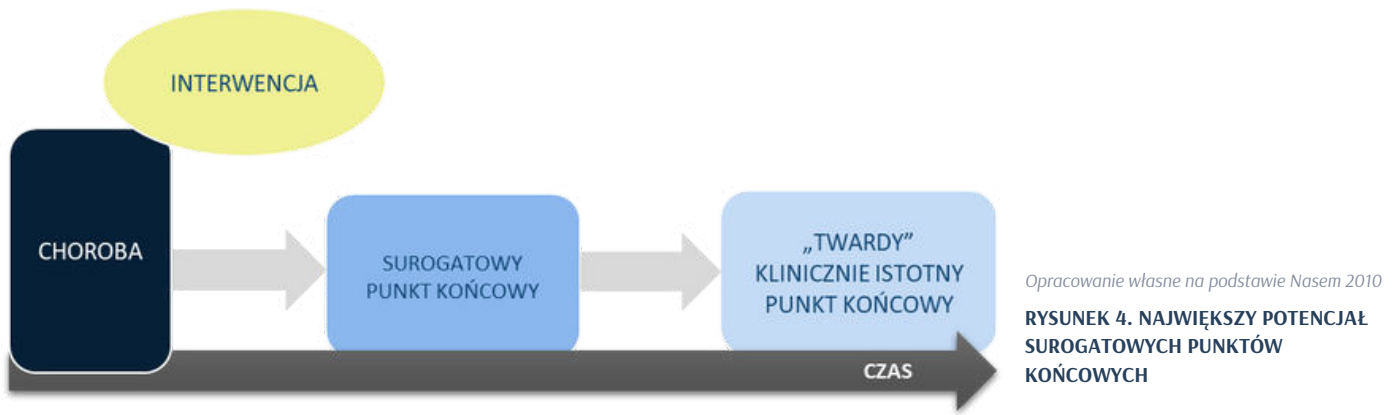
DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), TTNT – czas do następnego leczenia/następnej terapii antynowotworowej (ang. time to next treatment).

Opracowanie własne na podstawie: Managed Care 2016, Osoba 2011, FDA 2018, EMA 2013, Booth 2012, Brentice 1998



Opracowanie własne na podstawie FDA 2015

RYСУNEK 3. ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI RODZAJAMI PUNKTÓW KOŃCOWYCH



biotechnologicznej, dzięki któremu nieustannie wzrasta liczba potencjalnie użytecznych parametrów i metod analitycznych.

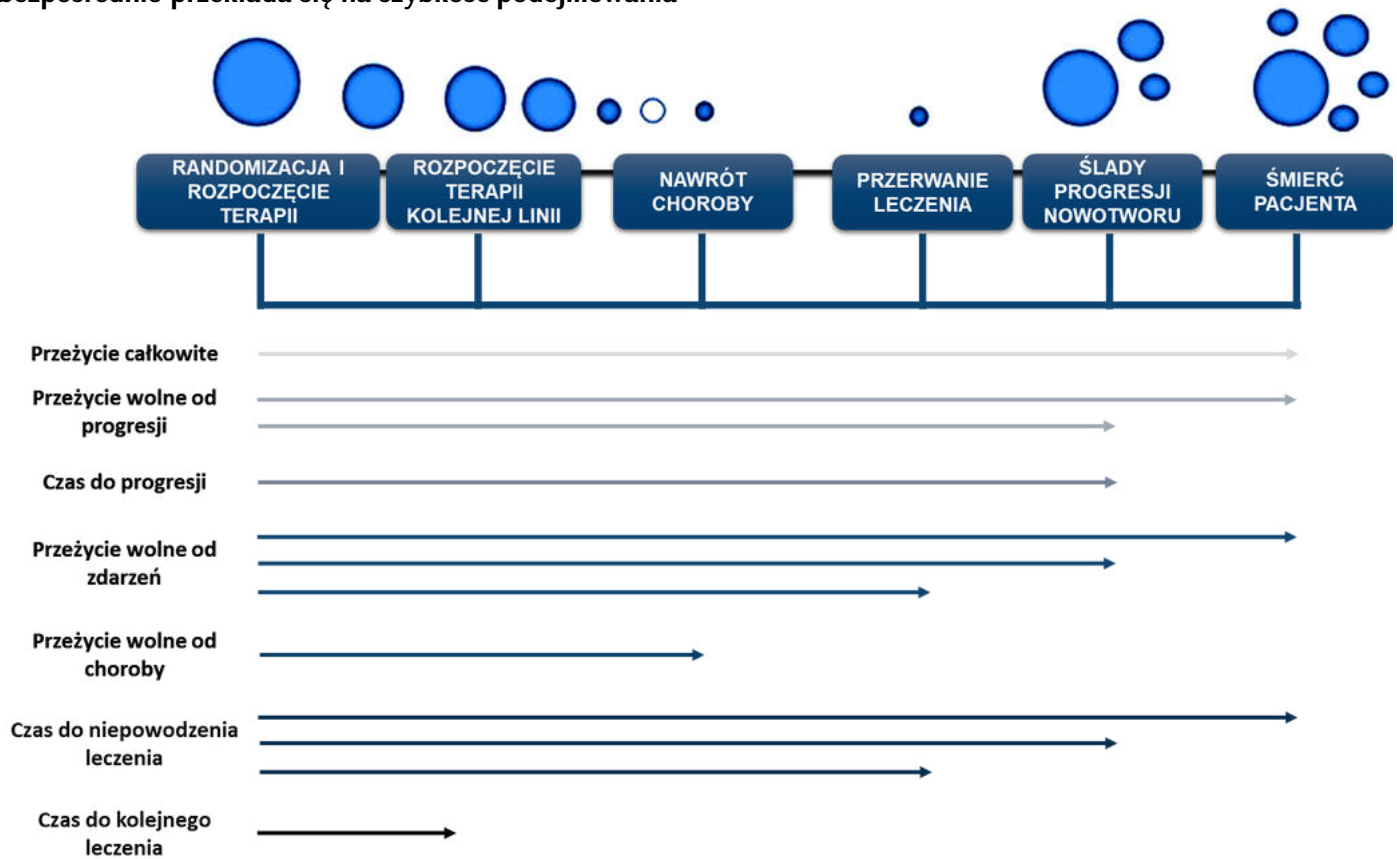
Potencjał biomarkerów zależy od **czułości** (prawdopodobieństwo stwierdzenia wyniku dodatniego u pacjenta, u którego **występuje** stan, który ma być rozpoznany z wykorzystaniem biomarkera) oraz **swoistości** (prawdopodobieństwo stwierdzenia wyniku ujemnego u pacjenta, u którego **nie występuje** stan, który ma być rozpoznany z wykorzystaniem biomarkera) testów przeprowadzanych z ich użyciem.

Możliwość wykonywania czułych i swoistych pomiarów bezpośrednio przekłada się na szybkość podejmowania

decyzji klinicznych, co jest szczególnie ważne u pacjentów ze złym rokowaniem. Biomarkery mogą przyczynić się do szybszego dopuszczenia leku do obrotu, przy jednoczesnym zachowaniu bądź podniesieniu standardów etycznych i bezpieczeństwa pacjentów.

Pojęcia „biomarker” i „zastępczy punkt końcowy” nie są synonimami. Na poniższych schematach przedstawiono zależności pomiędzy poszczególnymi rodzajami punktów końcowych. (Rysunek 3, Rysunek 4)

Zależność między czasem obserwacji niezbędnym do oceny poszczególnych punktów końcowych a wielkością guza zmieniającą się na osi czasu przedstawia Rysunek 5.



RYSUNEK 5. OŚ CZASU ILUSTRUJĄCA RELACJĘ POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH WYRAŻANYCH JAKO CZAS DO ZDARZENIA WZGLĘDEM WIELKOŚCI GUZA

1. Ellis M.L. et al., American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *J Clin Oncol*, 2014, 32(12): 127780.
<http://jco.ascpubs.org/content/early/2014/03/14/JCO.2013.53.8009.full.pdf+html>.
2. Fiteni F., Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg*, 2014, 151(1): 1722.
3. Oncology Endpoints in a Changing Landscape, Suppl. *Managed Care*, January 2016.
4. Wilson M.K. et al., Outcomes and end-points in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): e4352.
5. Osoba D., Health-related quality of life and cancer clinical trials, *Ther Adv Med Oncol*. 2011; 3(2):57–71.
6. Wilson M.K et al., Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): e3242.
7. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012.
8. EUnetHTA, Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints, EUnetHTA 2015.
9. EUnetHTA, Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints, EUnetHTA 2015.
10. Hygino da Cruz L.C. et al., Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(11): 1978-1985.
11. Werewka-Maczuga A. et al., Characteristics of computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and related diagnostic problems. *Pol J Radiol*, 2011, 76(3): 3848.
12. Chow L.Q.M., Exploring Novel Immune-Related Toxicities and Endpoints with Immune-Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer, ASCO Educational Book, 2013, 280285.
13. Chan J.K. et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*, 2012, 122, 27112719.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI62423>.
14. Oronsky B. et al., The war on cancer: a military perspective. *Front Oncol*, 26(4), 387.
15. Oronsky B., Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man—PF52: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance, *Neoplasia* (2015) 17, 716-722.
16. EMA, Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 1 April 2018.
17. FDA, Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development, online: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm606684.htm>
18. Gupta K. et al., Surrogate Endpoints: How Reliable Are They? *J Clin Res Best Pract*, 2010, Vol. 6, No. 5,.
19. Guideline on clinical trials in small populations. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005. London, 27 July 2006.
20. FDA, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics, May 2007, online: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
21. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2013, online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128
22. Booth C.M. et al., Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol*, 2012, 30, 10301033.
23. Prentice R.L., Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria, *Stat Med*, 1989, 8, 431440.
24. Cochrane Handbook 19. Report on the Surrogate to Final Outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
25. Moynihan R., Surrogates under scrutiny: fallible correlations, fatal consequences, *BMJ*, 2011, 343: d5160.
26. Shi Q., Sargent D.J., Meta-analysis for the evaluation of surrogate endpoints in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14: 102111.
27. Alonso A. et al., Surrogate endpoints: Hopes and Perils, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2008, 8(3): 255259.
28. Woodcock J., A Framework for Biomarker and Surrogate Endpoint Use in Drug Development, 2004.
29. Lamparska-Żmuda M., Biomarkery w chorobach nowotworowych. *Biotechnologia.pl*, <https://biotechnologia.pl/biotechnologia/biomarkery-w-chorobach-nowotworowych,16991>
30. De Gruttola V.G. et al., Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials* 2001;22:485-502.
31. FDA Consumer Bulletin – July 2015.
32. The National Academies of Sciences Engineering and Medicine (NASEM), Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease (2010). Chapter 2: Review: Evaluating and Regulating Biomarker Use.
33. Delgado A. et al., Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 11211131.

1.3. Walidacja surogatowych punktów końcowych

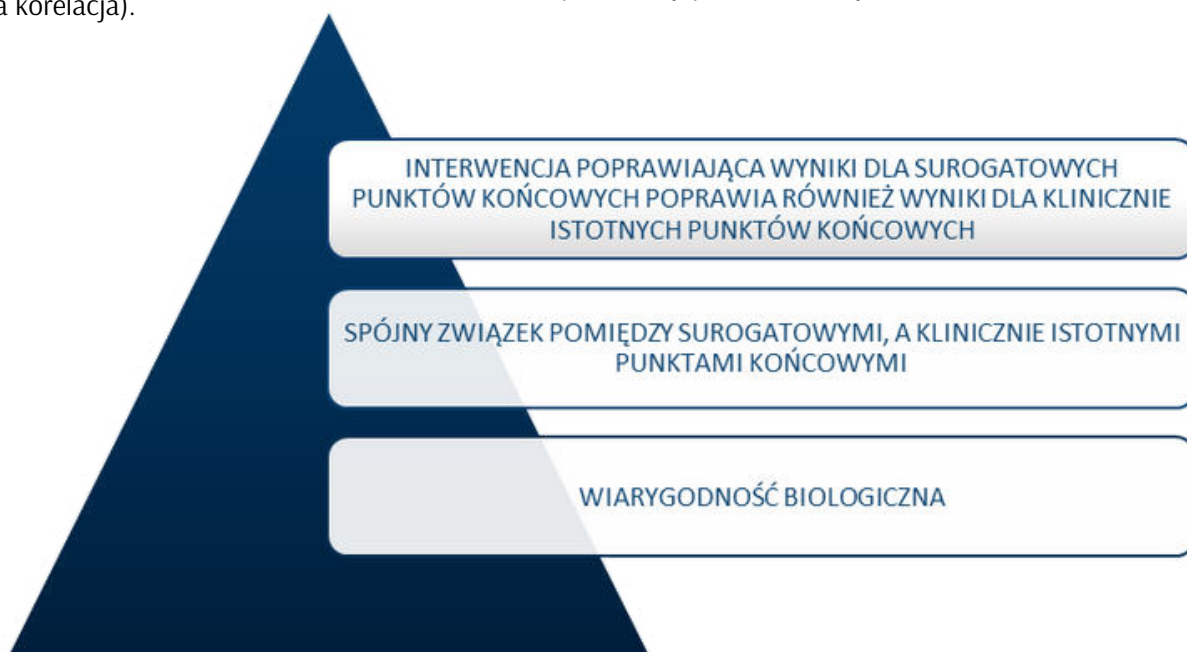
Zastosowanie surogatu zależy od jego relacji z klinicznie istotnym punktem końcowym. Walidacja wymaga podania uzasadnienia na poziomie biologicznym (związek z patomechanizmem choroby), jak również zademonstrowania w oparciu o dane epidemiologiczne wartości prognostycznej surogatu w odniesieniu do klinicznie istotnego punktu końcowego. Uzupełnieniem powinny być dowody z badań klinicznych potwierdzające, że wpływ interwencji na surogat faktycznie koreluje ze zmianą klinicznie istotnego punktu końcowego. Surogatowe punkty końcowe, które przejdą taką oceną nazywane są **zwalidowanymi zastępczymi punktami końcowymi** (ang. *validated surrogate endpoints*).

W 1999 roku Bucher zaproponował wprowadzenie kryteriów oceny wpływu interwencji badanej na zastępcze punkty końcowe w praktyce klinicznej. Kryteria zostały dostosowane w 2005 roku przez Elstona i Taylora którzy zaproponowali 3 stopniową hierarchię dowodów. Zgodnie z założeniami autorów, Poziom 1 odpowiada randomizowanym badaniom klinicznym (RCTs, ang. *randomised controlled trials*), w ramach których wykazano **skuteczność kliniczną** leczenia w zakresie zastępczych oraz klinicznie istotnych punktów końcowych (udowodniona korelacja).

Poziom 2, obejmuje dowody naukowe (co najmniej badania epidemiologiczne oraz obserwacyjne) wskazujące na zależność pomiędzy wynikami zastępczych oraz klinicznie istotnych punktów końcowych. Poziom 3 obejmuje doniesienia naukowe wskazujące na biologiczną zależność pomiędzy wynikami surogatowych, a klinicznie istotnych punktów końcowych (Rysunek 6)

W 2005 roku Fleming wskazał, że walidacja surogatowych punktów końcowych powinna opierać się zarówno na badaniach klinicznych, jak i dowodach empirycznych. Proponuje, aby podczas hierarchizacji punktów końcowych ustrukturyzować je z zachowaniem 4 poziomów. Opis poszczególnych poziomów wraz z przykładami zestawiono w Tabeli 2.

W 2006 roku Burzykowski i Buyse przedstawili koncepcję pomiaru minimalnego efektu leczenia (STE, ang. *surrogate threshold effect*). Zgodnie z koncepcją autorów, STE wyznacza statystycznie istotną zdolność do prognozowania wyników OS na podstawie wyników zastępczych punktów końcowych. Aby obliczyć STE, wykreśla się linię regresji na podstawie regresji liniowej oraz 95% przedział ufności. Wartość na osi x, efekt leczenia (surogatowego punktu końcowego) przy którym dolna granica przedziału predykcji (górną granicą w przypadku względnego efektu leczenia) spotyka się z punktem odpowiadającym 0 na osi y (efekt zerowy na prawdziwy punkt końcowy) to STE.



Opracowanie własne na podstawie Bucher 1999

RYСУNEK 6. HIERARCHIA DOWODÓW DLA SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH ORAZ ICH ZWIĄZEK Z PARAMETREM PRZEŻYWCIE CAŁKOWITE (OS)

TABELA 2. KATEGORYZACJA PUNKTÓW KOŃCOWYCH ZGODNIE Z POZIOMEM DOWODÓW NAUKOWYCH

Poziom 1 Rzeczywisty pomiar skuteczności klinicznej w zakresie zastępczych oraz surogatowych punktów końcowych
zgon zgon z powodu hospitalizacji
Poziom 2 Zwalidowany surogat (dla specyficznej choroby i typu zastosowanej interwencji)
zgon lub nawrót nowotworu w raku jelita grubego
Poziom 3 Niezwalidowany zastępczy punkt końcowy, czynnik predykcyjny (rozpatrywany w odniesieniu do specyficznej choroby i typu zastosowanej interwencji)
·trwała całkowita odpowiedź w niektórych liniach leczenia hematologicznego ·duży wpływ na PFS w niektórych schematach leczenia nowotworów litych
Poziom 4 Korelacja, która jest miarą aktywności biologicznej, ale nie została ustalona na wyższym poziomie
·poziom PSA lub biopsja raka prostaty w prewencji nowotworu lub śmierci ·poziomy hematokrytu, w niedokrwistości indukowanej chemioterapią lub w końcowym stadium choroby nerek.

*PSA - Antygen specyficzny gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)

Opracowanie własne na podstawie Fleming 2005, Fleming 2012

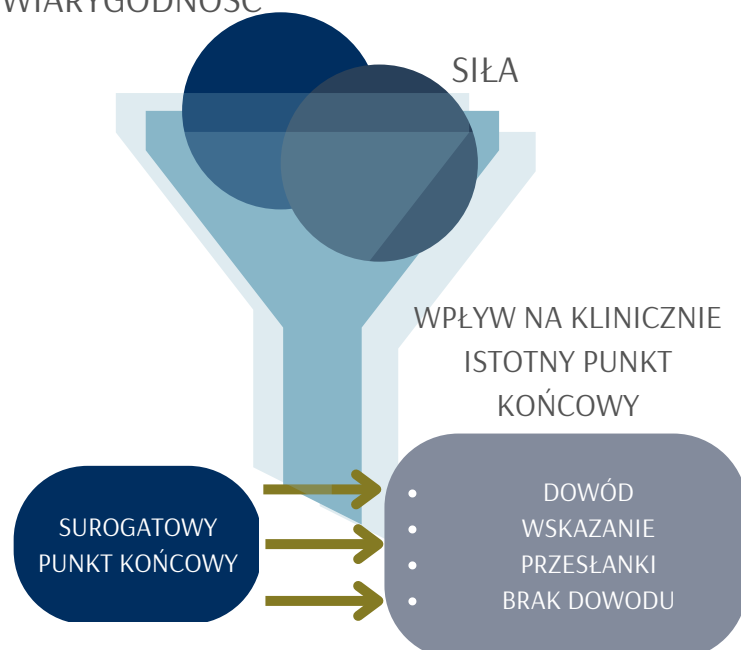
W 2011 roku niemiecka agencja oceny technologii medycznych – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (IQWiG, ang. Institute of Quality and Efficiency in Health Care), opublikowała strukturę surogatowych punktów końcowych stosowanych w onkologii. **Zgodnie z założeniami IQWiG ocena zastępczych punktów końcowych powinna być dokonywana z uwzględnieniem dwóch aspektów: wiarygodności (wysoka, ograniczona, umiarkowana lub niska) oraz siły dowodów.**

Kryterium siły dowodów, uwzględniające stopień korelacji surogatów oraz klinicznie istotnych punktów końcowych, odnosi się do predefiniowanych wartości progowych. Na podstawie dwóch analizowanych aspektów można wnioskować o wpływie zastępczego punktu końcowego na istotny klinicznie punkt końcowy i nadać mu rangę: dowodu, wskazania, przesłanki lub braku dowodu. (Rysunek 7)

Walidacja wymaga z jednej strony zastosowania zaawansowanych metod statystycznych, z drugiej zaś wyników odpowiednich badań patofizjologicznych i molekularnych, a w przypadku surogatów niebędących biomarkerami (jak np. hospitalizacja czy surogaty przeżycia całkowitego) - poznania historii naturalnej choroby i tzw. ścieżek klinicznych (ang. *clinical pathways*).

W wytycznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH, ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) uważa się surogat za zwalidowany, jeżeli wyjaśnia więcej niż 70% zmienności dla istotnego klinicznie punktu końcowego w analizie regresji.

WIARYGODNOŚĆ



Opracowanie własne na podstawie IQWiG 2011

RYSUNEK 7. OCENA ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH ZGODNIE Z ZAŁOŻENIAMI IQWiG 2011

Rozwój metod walidacji jest „wąskim gardłem” zastosowania biomarkerów i surogatów w badaniach klinicznych oraz w strategii *market access*. Należy zwrócić uwagę, że pełna walidacja wymaga kosztownych i długotrwałych badań, które zastosowanie surogatów miało wyeliminować. **Wymagane jest przeprowadzenie oceny zależności w ramach dużych badań obserwacyjnych (albo dużego liczebnie badania eksperymentalnego lub kilku takich badań), w których mierzony jest wpływ interwencji, zarówno na zastępcze, jak i na klinicznie istotne punkty końcowe.** Wykorzystanie metod metaanalizy wg Buysego wymaga dostępności danych z wielu badań randomizowanych.

Mając na uwadze trudności metodologiczne oraz aspekty kosztowe, pełna walidacja została przeprowadzona tylko dla niewielkiej liczby surogatów (zwalidowano pojedyncze markery przeżycia całkowitego, jak np. PFS w niektórych wskazaniach onkologicznych) W rezultacie, często okazuje się, że łatwiej jest bezpośrednio wykazać wpływ interwencji na punkt końcowy (skuteczność kliniczną) niż dokonać faktycznej walidacji punktów zastępczych.

Badania dotyczące walidacji surogatowych punktów końcowych zostały zapoczątkowane we wczesnych latach 90. Nie ma obecnie jednego standardu w tym zakresie. Pierwotne kryterium walidacji Prentice’a (wpływ interwencji na surogat miał w pełni wyjaśniać wpływ interwencji na klinicznie istotny punkt końcowy [38]), okazało się niemożliwe do zastosowania w praktyce. Obecnie stosuje się wiele bardziej pragmatycznych metod (m. in. metody korelacyjne i metaanalizy, model PTE Freedmana, czy teoria asocjacji Alonso i Molenberga, spośród których wiele ma charakter eksperymentalny i wywołuje kontrowersje związane z aspektem statystycznym).

Równolegle postuluje się bardziej pragmatyczny i mniej rygorystyczny stosunek do walidacji surogatów, biorąc pod uwagę liczbę wskazań, terapii i heterogeniczność zależności surogatu z klinicznie istotnym punktem końcowym dla różnych interwencji. Wskazuje się na możliwość zastąpienia koncepcji walidacji ideą ustalenia stopnia pewności w jej wielu wymiarach, w zależności od interwencji, schorzenia i kontekstu klinicznego (Woodcock 2004, Fleming 1996).

Warto zauważyć, że niektóre z powszechnie akceptowanych i niekwestionowanych surogatów (jak np. DFS) nie zostały nigdy formalnie zwalidowane, gdyż ich relacja z klinicznie istotnymi punktami końcowymi była tak „oczywista”, że uznano je za „właściwe” surogaty.

W sytuacji gdy istnieją silne przesłanki patofizjologiczne o wpływie surogatu na efekt kliniczny, pomiar skuteczności klinicznej interwencji z wykorzystaniem zastępczego punktu końcowego uznaje się za wiarygodny. W takim wypadku ocena nowego leku w badaniu z wykorzystaniem OS może nie być wymagana.

W przypadku niezwalidowanych surogatowych punktów końcowych wykorzystywanych w ramach programu przyspieszonej rejestracji EMA oraz FDA, podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przedłożyć wyniki badań porejestacyjnych, które potwierdzają deklarowaną skuteczność kliniczną danej technologii.

Wykorzystanie surogatów w badaniach klinicznych nadal jest tematem szeroko dyskutowanym. Podnosi się zarówno negatywne przykłady z przeszłości, jak i niewielką liczbę surogatów, dla których poprawnie wykazano wysoką jakość asocjacji z klinicznie istotnym punktem końcowym. W tej sytuacji istnieje ryzyko zaniżania lub zawyżania wielkości efektu w badaniu klinicznym, co może prowadzić do zaniedbania wpływu interwencji na bezpieczeństwo albo uznania interwencji dającej w istocie pozytywny efekt kliniczny za nieskuteczną.

Poniżej zestawiono przykłady procesów rejestracyjnych z wykorzystaniem zastępczych punktów końcowych. Weryfikacja efektywności klinicznej terapii w dłuższym okresie obserwacji potwierdziła słuszność podjętej decyzji rejestracyjnej lub stanowiła podstawę do wycofania leku z obrotu.

TABELA 3. PRZYKŁADY WYKORZYSTANIA ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH W CELACH REJESTRACYJNYCH

Substancja czynna	Wskazanie	Surogaty punkt końcowy	Agencja regulatorowa (data dopuszczenia)	Historia
Gemtuzumab ozogamicin	CD33+ AML u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby	ORR, CR, CRp	FDA (2000)	2010: nie potwierdzono korzyści wynikających z leczenia, wycofanie z ryku przez producenta; 2017: ponowne dopuszczenie do obrotu na podstawie badania (ALFA-2701), we wskazaniu: nowo zdiagnozowana AML CD33+ oraz leczenie nawrotowej lub opornej CD33+ AML u dorosłych i u dzieci w wieku 2 lat i starszych
Gefitinib	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii	TTR	FDA (2003 Accelerated approval)	2005: nie potwierdzono korzyści w zakresie OS, zawężenie wskazania na wniosek producenta 2015: ponowne dopuszczenie do obrotu we wskazaniu: przerzutowy NSCLC, EGFR 19 lub 21
Imatinib	Ph+ CML, faza przewlekła, akceleracji i kryzy blastycznej, progresja po leczeniu INFalfa	CyR, HRR	FDA (2001 Accelerated approval)	2003: Potwierdzono skuteczność leku
Crizotinib	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC z rearanżacją ALK+	ORR	FDA/EMA (2011)	2013: pełne dopuszczenie do obrotu 2017: obecne wskazanie: przerzutowy NSCLC ALK+ lub ROS1+
Selineksor	w skojarzeniu z DEX u dorosłych pacjentów ze MM, u których zastosowano <4 wcześniejsze terapie i których choroba jest oporna na <2 inhibitory proteasomu, 2 środki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anty-CD38, a podczas ostatniej terapii wykazano progresję choroby	ORR	FDA/EMA (2019 Accelerated approval; 2021 conditional marketing authorization)	Aby potwierdzić jego skuteczność, wnioskodawca jest proszony o przedstawienie końcowych wyników randomizowanego, otwartego, wielośrodkowego badania fazy 3 (BOSTON) (EMA)
Reguroliks	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego	Osoczowy poziom testosteronu (poziom kastracyjny)	FDA/EMA (2020; 2022)	

ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego, CyR - wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej (ang. cytogenetic response rate), HRR - odpowiedź hematologiczna (ang. hematologic response rate), INFalfa - interferon alfa, NSCLC - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer), Ph - Chromosom Philadelphia, ROS1+ - receptor kinaz tyrozynowych, CRp - (ang. complete remission without platelet count recovery); MM- szpiczak plazmocytowy; DEX - deksametazon

Opracowanie własne na podstawie FDA 2017, Cohen 2003, Dagher 2004, Amiri-Kordestani 2014

- Bucher HC. et al., Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group, JAMA, 1999, 282: 771778.
- Elston J. et al., Use of surrogate outcomes in cost-effectiveness models: A review of United Kingdom health technology assessment reports. Int J Technol Assess Health Care, 2009, 25: 6-13.
- Fleming T., Biomarkers and Surrogate Endpoints In Clinical Trials. Stat Med, 2012, 31(25): 2973-2984.
- Fleming TR, Surrogate Endpoints And FDA's Accelerated Approval Process. Health Affairs, 2005, 24, no. 1: 6778.
- Buyse M, Molenberghs G. Criteria for the validation of surrogate endpoints in randomized experiments. Biometrics. 1998 Sep;54(3):1014-29.
- Burzykowski T. et al., Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat, 2006, 5(3): 17386.
- IQWiG. Validity of surrogate endpoints in oncology. Executive Summary. Cologne, Germany: IQWiG; 2011. Online: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Executive_Summary_v1-1_Surrogate_endpoints_in_oncology.pdf
- ICH: Harmonised Tripartite Guideline, Statistical Principles for Clinical Trials E9, 5. 02. 1998, online: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf
- Saad E.D. et al., Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol, 2010, 21: 712.
- Sidhu R. et al., Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. Clin Cancer Res, 2013, 19(5): 969976.
- Woodcock J., A Framework for Biomarker and Surrogate Endpoint Use in Drug Development, 2004
- Prentice R.L., Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med, 1989, 8, 431440.
- Ghosh D., Composite endpoint analysis for assessing surrogacy with censored data. http://works.bepress.com/debashis_ghosh/27
- Alonso A. et al., Surrogate endpoints: Hopes and Perils. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2008, 8(3): 255259.
- Cleophas J.T., Novel Procedures for Validating Surrogate Endpoints in Clinical Trials. Cur Clin Pharmacol, Vol: 2 Issue: 2: 123128(6).
- Fleming T.R. et al, Surrogate End Points in Clinical Trials: Are We Being Misled? Ann Intern Med, 1996, 125: 605613.
- Ciani O., Surrogates under scrutiny: fallible correlations, fatal consequences, Rapid response to Disease Markers: Surrogates under scrutiny: fallible correlations, fatal consequences Ray Moynihan, BMJ, 2011, 343.
- Ciani O. et al: Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. BMJ, 2013, 346: f457.
- EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2013, online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128
- Gupta K. et al., Surrogate Endpoints: How Reliable Are They? J Clin Res Best Pract, 2010, Vol. 6, No. 5.
- Sobel E. B. , Surrogates, Semantics, and Sensible Public Policy, Circulation. 1997, 95: 16611663. <http://circ.ahajournals.org/content/95/6/1661.full>
- Tassinari D et al., Outcome research in palliative care: could it represent a new dimension of clinical research or clinical practice? Support Care Cancer. 2005, 13(3): 176181.
- EMA, Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man.. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 1 April 2018.
- FDA, FDA Facts: Biomarkers and Surrogate Endpoints, online: <https://www.fda.gov/aboutfda/innovation/ucm512503.htm>
- FDA, FDA Approves Gemtuzumab Ozogamicin for CD33-positive AML, Last Updated: 09/01/2017.
- Cohen M. et al., FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. Oncologist, 2003, 8(4): 303306.
- Dagher R., et al. Accelerated Approval of Oncology Products: A Decade of Experience, J Natl Cancer Inst, 2004, 96: 15001509.
- Amiri-Kordestani L. et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Cancer Res, 2014, 20(17): 44364441.
- Kazandjian D. et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements, Oncologist. 2014 Oct;19(10):e5-11.

1.4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie

Podczas gdy mediana przeżycia całkowitego jest trudna do osiągnięcia, ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem analizy rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Wraz z oceną tolerancji leczenia i jakości życia w klinicznej praktyce umożliwia ona podjęcie decyzji o możliwości kontynuowania lub konieczności przerwania terapii.

W 1981 roku, w związku z rosnącą koniecznością wymiany doświadczeń na temat wyników postępowania między ośrodkami, opublikowano rekomendacje dotyczące kryteriów oceny i raportowania wyników leczenia chorych na nowotwory, opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Jednym z elementów publikacji były kryteria oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie badań radiologicznych. Z uwagi na niedoskonałości kryteriów WHO i skomplikowany matematycznie sposób obliczania wielkości zmian wraz ze wzrostem liczby badań klinicznych, w których głównym punktem końcowym była ocena stopnia odpowiedzi na leczenie, w 2000 roku opracowano kryteria oceny odpowiedzi w nowotworach litych (RECIST, ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) w wersji 1.0.

Dalszy rozwój technik radiologicznych, a także pojawiające się problemy i niejasności związane z dotychczasowym systemem oceny, spowodowały, że w 2009 roku Eisenhauer i wsp. opublikowali uaktualnioną i obecnie zalecaną wersję 1.1 kryteriów RECIST. Podstawowym celem tej modyfikacji było uproszczenie systemu, jego optymalizacja i standaryzacja.

Aktualne kryteria RECIST opracowano na podstawie wyników prospektywnej analizy porównawczej wpływu różnych metod oceny odpowiedzi na decyzje terapeutyczne w grupie ponad 6 500 chorych, u których wykonano ponad 18 000 badań obrazowych. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe, ang. *target lesions*) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany niedocelowe, ang. *non-target lesions*). Pierwszy pomiar (badanie wyjściowe, ang.

baseline) należy wykonać możliwie najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia i nie wcześniej niż cztery tygodnie przed początkiem terapii. Kolejne badania przeprowadzane są w zależności od standardu postępowania w danej chorobie, przeciętnie co 6–9 tygodni.

Zauważono, że u części pacjentów poddawanych immunoterapii, u których zgodnie z kryteriami RECIST występuje progresja choroby (wzrost sumy wymiarów zmian mierzalnych, jednoznaczne powiększenie się zmian niemierzalnych lub pojawienie się nowych zmian) następuje głęboka i trwała odpowiedź na leczenie. W związku z tym, w 2009 roku zmodyfikowano podstawowe kryteria RECIST i utworzono irRC (ang. *immune-related response criteria*) inaczej nazywane iRECIST. Zostały opracowane w oparciu o duże międzynarodowe badania, w których uczestniczyło 487 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, leczonych ipilimumabem.

W tabeli 4 przedstawiono najważniejsze różnice pomiędzy RECIST, RECIST 1.1 oraz iRECIST.

-
1. Miller A.B., et al., Reporting results of cancer treatment, *Cancer*, 1981, 47: 207214.
 2. Therasse P. et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205216.
 3. Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, *Nowotwory. J Oncol*, 2014, 64(4): 331335.
 4. Eisenhauer E.A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228247.
 5. Walchok J.D et al., Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 74127420.
 6. Ciani O. et al., Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health*, 2017, 20: 487495.

TABELA 4. PORÓWNANIE RECIST, RECIST 1.1 ORAZ IRECIST

Kryterium	RECIST	RECIST 1.1	iRECIST
ZMIANA MIERZALNA	≥20 mm średnicy	≥10mm średnicy (≥15 mm dla zmian w węzłach chłonnych)	jak w RECIST 1.1, jednak nowa zmiana jest zapisywana oddzielnie, nie jako suma zmian
ZMIANA NIEMIERZALNA	wszystkie pozostałe zidentyfikowane ogniska nowotworowe	jak w RECIST	j.w.
POTWIERDZENIE CR LUB PR (PO 4 TYG.)	Wymagane	wymagane jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie	jak w RECIST 1.1
POTWIERDZENIE SD	Wymagane	nie wymagane	jak w RECIST 1.1
CR	ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych (dla węzłów chłonnych wymiar w osi krótkiej <10 mm)	jak w RECIST	jak w RECIST
PR	zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30% w stosunku do wartości wyjściowej	jak w RECIST	jak w RECIST
SD	utrzymywanie się sumy ognisk w wartościach zbliżonych do wyjściowych, także nie są spełnione ani kryteria PR ani PD	jak w RECIST	jak w RECIST
PD	zwiększenie wymiarów ognisk ocenianych o >20% w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach; także obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych	zwiększenie wymiarów ognisk ocenianych o >20% w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach, przy czym zwiększenie sumy musi wynosić minimum 5 mm w wartościach bezwzględnych; także obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych	jak w RECIST
NOWE ZMIANY	zapisywane i mierzone	wynik progresji; zapisywane, ale nie mierzone	wynik iUPD, ale iCPD jest przypisywany tylko na podstawie tej kategorii, jeśli w kolejnej ocenie pojawi się dodatkowa nowa zmiana lub widoczny jest wzrost rozmiaru nowej zmiany (≥5 mm dla sumy zmian mierzalnych lub jakiegokolwiek wzrost dla zmian niemierzalnych)
POMIAR WĘZŁÓW CHŁONNYCH	w osi długiej	w osi krótkiej	jak w RECIST 1.1
LICZBA OCENIANYCH OGNISK	10 (maksymalnie 5 w jednym narządzie)	5 (maksymalnie 2 w jednym narządzie)	jak w RECIST 1.1
NIEZALEŻA KONTROLA I CENTRALNE GROMADZENIE SKANÓW	zalecana w badaniach klinicznych, gdzie odpowiedź na leczenie jest pierwszorzędnym punktem końcowym	rekomendowana w niektórych przypadkach – np. przy badaniach klinicznych z punktami końcowymi opartymi na progresji	gromadzenie skanów (ale nie niezależna kontrola) zalecane dla wszystkich badań
POTWIERDZENIE PROGRESJI	wymagane	niewymagane	wymagane

iUPD – niepotwierdzona progresja dla odpowiedzi immunologicznej, iCPD – potwierdzona progresja dla odpowiedzi immunologicznej, iCR – całkowita odpowiedź dla odpowiedzi immunologicznej, iPR – częściowa odpowiedź dla odpowiedzi immunologicznej, iSD – choroba stabilna dla odpowiedzi immunologicznej, CR – pełna odpowiedź (ang. complete response), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

Opracowanie własne na podstawie Miller 1981, Therasse 2000, Płużański 2014, Eisenhauer 2009, Walchok 2009, Ciani 2017

1.5. Skale oceny wartości nowych leków przy wykorzystaniu klinicznie istotnych i surogatowych punktów końcowych

1.5.1. Skala ESMO-MCBS (update v1.1 - 2017)

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) w 2015 roku opracowało pierwszą wersję narzędzia (v. 1.0), mającego na celu stratyfikację korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii antynowotworowych – ESMO-MCBS (ang. ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).

Skala ESMO-MCBS może być wykorzystywana do porównywania wyników badań, oceniających relatywną korzyść kliniczną z wykorzystaniem takich punktów końcowych, jak OS, QoL, surogaty dla OS i QoL oraz bezpieczeństwo terapii. Należy zaznaczyć, że wersja 1.0 skali jest przeznaczona do oceny wartości leków stosowanych jedynie w nowotworach litych.

Autorzy skali ESMO-MCBS w wersji 1.0. wskazywali na ograniczenia narzędzia, jakim jest m.in. możliwość wykorzystania wyłącznie do oceny wyników badań porównawczych. W związku z powyższym, skala nie miała zastosowania, gdy dowody naukowe pochodziły z badań jednoramiennych.

Odpowiedzią na powyższe ograniczenia jest wydana w 2017 roku wersja 1.1 skali ESMO-MCBS, która stanowi update poprzedniej wersji. ESMO-MCBS v.1.1 zawiera 10 poprawek względem v.1.0 i umożliwia ocenę technologii medycznych w oparciu o badania jednoramienne.

Wskazano następujące ograniczenia w wersji 1.0 (uwzględnione w v.1.1):

- niewystarczająca przejrzystość instrukcji dotyczących analiz w podgrupach (Formularz 1);

- **brak możliwości oceny terapii adjuwantowych zatwierdzonych w oparciu o wskaźnik patologicznej remisji całkowitej (pCR, ang. *pathological complete remission*)** (Formularz 1);
- niewystarczające ograniczenie progowe dla bezwzględnego przyrostu w zakresie mediany OS (w podsekcji dla pacjentów z medianą OS >12 mies.), w przypadku badań klinicznych, w których wykazano bardzo długą medianę OS (Formularz 2a);
- badania dla terapii z wykazaniem długoterminowym plateau na krzywej przeżycia (np. ipilimumab w czerniaku) nieuwzględniane jako mające potencjał leczniczy (Formularz 2a);
- odstępstwa w zakresie kryteriów bezwzględnego przyrostu dla oceny 2 (terapię, których celem nie jest całkowite wyleczenie), uniemożliwiające uzyskanie punktów w przypadku niektórych badań (Formularz 2a);
- brak odpowiedniego uzasadnienia statystycznego w przypadku oceny na poziomie 1 i 2 dla poprawy o niskiej wartości w zakresie 2- i 3-letniego przeżycia, odpowiadającej <10% przyrostowi (Formularz 2a);
- brak mechanizmu punktowania dla krzywych PFS osiagających plateau - niska ocena dla terapii z niewielkim przyrostem mediany PFS, przy równoczesnej znacznej poprawie w zakresie czasu trwania odpowiedzi (DOR) (Formularz 2b);
- brak możliwości punktowania poprawy w zakresie OS, w przypadku badań oceniających PFS z wczesnym cross-over z powodu wykazania przewagi w OS w analizie śródterminowej, z brakiem wykazanych korzyści długoterminowych (wyników dojrzałych) w OS (Formularz 2b);
- brak wyraźnego wskazania warunku występowania danych dojrzałych w zakresie OS, w przypadku obniżenia oceny dla badań wykazujących przewagę jedynie w zakresie PFS (bez wykazania przyrostu w OS lub QoL) (Formularz 2b);
- **brak mechanizmu oceny dla technologii medycznych zatwierdzonych w oparciu o badania jednoramienne** (nowododany Formularz 3).

Narzędzie ESMO-MCBS v. 1.1. składa się z 5 formularzy (tabela 5) Formularz 1 odnosi się do oceny korzyści klinicznych związanych z wdrożeniem terapii, których celem jest wyleczenie nowotworów (ang. *curative intent*) w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym stadium

zaawansowania (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa). Technologie medyczne są oceniane w skali A, B i C. Oceny A i B reprezentują wysoki poziom korzyści klinicznej z zastosowania wdrożonego leczenia. W przypadku technologii medycznych, dla których nie ma jeszcze dojrzałych danych w zakresie OS, skala obejmuje również ocenę skuteczności z wykorzystaniem DFS. W porównaniu z wersją 1.0, wersja 1.1 umożliwia przeprowadzenie oceny w formularzu 1 na podstawie wyniku pCR.

Formularz 2 został opracowany dla badań klinicznych prowadzonych z udziałem nowych technologii medycznych, których celem nie jest całkowite wyleczenie (ang. *non-curative intent*). Skala umożliwi uzyskanie od 1 do 5 punktów, gdzie 4 i 5 reprezentują najwyższy poziom korzyści klinicznej. Formularz 2a jest stosowany w przypadku, gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest OS. W ocenie uwzględniane są także HR, QoL i bezpieczeństwo terapii. Formularz 2b jest wykorzystywany, gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS. W ocenie uwzględniane są także OS, QoL i bezpieczeństwo terapii. Formularz 2c ma zastosowanie w przypadku badań typu *non-inferiority* oraz w sytuacji, gdy pierwszorzędnym punktem końcowym są inne punkty niż OS lub PFS.

Zaktualizowane narzędzie (ESMO-MCBS v. 1.1.) zostało uzupełnione o Formularz 3, który pozwala na ocenę

technologii lekowych na podstawie badań jednoramiennych w przypadku leków sierocych oraz stanowiących odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Ocena za pomocą formularza 3 uwzględni wyniki PFS lub ORR, gdy stanowiły one pierwszorzędną punkt końcowy.

Jak wskazują autorzy, narzędzie może wspomóc decydentów polityki zdrowotnej, poprzez wskazanie terapii do przyspieszonej oceny wartościującej oraz opłacalności kosztowej (terapię, których celem jest wyleczenie: ocena A i B; terapię, których celem nie jest całkowite wyleczenie: ocena 4 i 5), jak również w racjonalizacji wydatków przeznaczonych na terapię onkologiczne. Według autorów ESMO-MCBS będzie narzędziem rozwijającym się dynamicznie. Planowane są ciągłe aktualizacje narzędzia, w oparciu o rosnące potrzeby oraz ewentualne niedociągnięcia lub braki zidentyfikowane od czasu ostatniego przeglądu.

W 2020 roku Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (EHA; ang. *European Hematology Association*) dokonało ewaluacji przydatności skali ESMO-MCBS w odniesieniu do złośliwych nowotworów hematologicznych (Kiesewetter i wsp.). Eksperti oddelegowani z odpowiednich grup roboczych EHA zweryfikowali wykonalność stosowania narzędzia na przykładzie 80 badań we wskazaniach obejmujących ostre i przewlekłe białaczki, chłoniaki, szpiczaki i zespoły mielodysplastyczne.

TABELA 5. FORMULARZE OCENY ESMO-MCBS V1.1

Formularz	Wskazanie	Skala ocen	Możliwa ocena	
Formularz 1	-	Dla technologii, których celem jest wyleczenie lub w terapiach adjuwantowych	C-A	C-A
Formularz 2	2a	Dla terapii, których celem nie jest wyleczenie. Gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest OS. Odrębne arkusze oceny dla technologii, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • Mediana OS przy zastosowaniu standardowej terapii wynosi <12 mies., • Mediana OS przy zastosowaniu standardowej terapii wynosi >12 mies., <24 mies, • Mediana OS przy zastosowaniu standardowej terapii wynosi >24 mies. 	1-5	1-5
Formularz 2	2b	Dla terapii, których celem nie jest wyleczenie. Gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS. Odrębne arkusze oceny dla technologii, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • Mediana PFS przy zastosowaniu standardowej terapii wynosi ≤6 mies., • Mediana PFS przy zastosowaniu standardowej terapii wynosi >6 mies. 	1-5	1-4
	2c	Dla terapii, których celem nie jest wyleczenie. Gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest inny punkt końcowy niż OS lub PFS (badania typu <i>non-inferiority</i>).		1-4
Formularz 3	-	Dla badań jednoramiennych oceniających leki sieroce (stosowane w chorobach rzadkich „ <i>orphan diseases</i> ” oraz we wskazaniach z wysoką niezaspokojoną potrzebą zdrowotną („ <i>high unmet need</i> ”). Gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR.	1-5	1-4

Ogólnie stwierdzono, że ESMO-MCBS v1.1 ma szerokie zastosowanie w badaniach klinicznych prowadzonych we wskazaniach hematologicznych i pozwala generować wyniki ocenione jako uzasadnione przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA). W oparciu o analizę przystępności punktacji (ang. *scorability*) i zasadności uzyskanych wyników, zidentyfikowano sześć niedociągnięć w aktualnej wersji ESMO-MCBS, które będą wymagały poprawy, aby dopasować skalę ESMO-MCBS do specyfiki złośliwych nowotworów hematologicznych:

ESMO-MCBS v1.1 nie oferuje odpowiedniego formularza, który pozwoliłby na adekwatną ocenę jednoramiennych badań nad technologiami, których celem jest całkowite wyleczenie, takich jak terapie ratunkowe CAR-T.

- Dla stosunkowo łagodnych chorób z bardzo długim PFS (lub EFS) lub OS, takie jak przewlekłe białaczki limfatyczne (CLL; ang. *chronic lymphocytic leukemia*), przewlekłe białaczki szpikowe (CML; ang. *chronic myeloid leukemia*), wolno rozwijające się chłoniaki i szpiczak mnogi (MM; ang. *multiple myeloma*), nie przewidziano mechanizmu oceny silnych okresowych korzyści, gdy mediana ramienia kontrolnego nie została jeszcze osiągnięta.
- Ustalenie wartości PFS przy maksymalnej wstępnej ocenie 3 pkt, z możliwością uaktualnienia na podstawie ogona krzywej tylko wtedy, gdy w ramieniu z badanym lekiem występuje plateau, może zaniżyć wartość leczenia skutkującego znacznym późnym wzrostem PFS, ale bez zauważalnej fazy plateau na krzywej.
- Jeśli chodzi o standardowe molekularne zastępcze punkty końcowe stosowane we wskazaniu CML, należy potwierdzić i uwzględnić wartość całkowitej odpowiedzi cytogenicznej (CCyR, ang. *complete cytogenetic response*) i trwałej odpowiedzi molekularnej (MMR; ang. *major molecular response*) na poziomie 4–5.
- Skala nie uwzględnia oceny badań typu *non-inferiority* w oparciu o kryteria odsetka odpowiedzi.
- W badaniach oceniających odsetek odpowiedzi jako pierwszorzędowy punkt końcowy nie przewiduje się premii za poziom QoL, jeśli poprawa QoL jest wykazana jako drugorzędowy punkt końcowy

Eksperti EHA wraz z zespołem ESMO pracują nad rozwojem wersji narzędzia, która uwzględniłaby wskazane wyżej potrzeby.

1.5.2. Skala ASCO Value Framework (update 2016)

W 2015 roku Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology*) opracowało narzędzie ASCO Value Framework służące do oceny wartości konkretnego schematu leczenia przeciwnowotworowego.

W 2016 roku grupa ASCO Value in Cancer Care Task Force opracowała i wdrożyła zaktualizowaną wersję narzędzia. Aktualizacja bazowała na przeglądzie ponad 400 komentarzy odnoszących się do koncepcji schematu wartościującego ze strony szerokiego grona interesariuszy - pacjentów i ich rzeczników, lekarzy, przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego oraz innych członków społeczności onkologicznej. Zaktualizowany mechanizm oceny będzie w przyszłości stanowić podstawę narzędzia softwarowego, dedykowanego lekarzom w celu ułatwienia procesu decyzyjnego (również z udziałem pacjenta).

Ocena wartości nowych leków dokonywana jest na podstawie korzyści klinicznych w zakresie skuteczności, profilu bezpieczeństwa, jak również poprawy w zakresie symptomów pacjenta (łagodzenia objawów) lub jakości życia w zestawieniu z kosztami terapii.

Względem poprzedniej wersji narzędzia, aktualne ASCO Value Framework (2016) uwzględnia następujące zmiany:

- modyfikację sposobu określenia korzyści zdrowotnej netto (NHB, ang. *net health benefit*), aby lepiej odzwierciedlić rzeczywiste różnice między terapiami. W ramach skuteczności leczenia uwzględnia się współczynniki ryzyka (HR), a nie bezwzględne wartości w zakresie przeżycia; uwzględniono również mechanizm definiowania terapii, które potencjalnie poprawiają długotrwałą kontrolę choroby dla znacznej części pacjentów;
- poszerzenie oceny w zakresie toksyczności – biorąc pod uwagę opinie zgłaszane przez pacjentów, uwzględniono toksyczności każdego stopnia, rozszerzając tym samym wcześniejsze podejście oceniające wyłącznie, toksyczność ciężką (toksyczność stopnia 3. i 4.).

Terapie ocenia się wciąż jedynie w oparciu o prospektywne, porównawcze badania randomizowane (brak zmian względem poprzedniej wersji narzędzia).

Aktualna wersja schematu ASCO Value Framework obejmuje ocenę wartościującą w dwóch modułach – dla chorób zaawansowanych oraz terapii o potencjale leczniczym (których celem jest wyleczenie, w tym terapii adjuwantowych). Schemat wartościujący został skonstruowany jako model pojęciowy, obejmujący elementy korzyści klinicznej w zakresie skuteczności, toksyczności oraz łagodzenia objawów. Powyższe elementy rozważane są łącznie w ramach tzw. korzyści klinicznej netto (NHB). Należy zaznaczyć, że **w schemacie wartościującym w przypadku oceny skuteczności terapii (OS, PFS) preferowany jest współczynnik ryzyka (HR), gdyż umożliwia kompletne oszacowanie względnej skuteczności** (chyba że brak HR). Narzędzie wartościujące podkreśla znaczenie osiągnięcia istotnej poprawy w zakresie OS lub PFS poprzez przyznawanie punktów dodatkowych, przy spełnieniu określonych kryteriów. Dodatkowo premiiowane są również terapie wykazujące poprawę w zakresie QoL. Profil bezpieczeństwa oceniany jest w zależności od ciężkości oraz częstości występowania toksyczności, uwzględniając również łagodne działania niepożądane, które mogą mieć wpływ na jakość życia pacjentów. Ponadto preferowane są terapie, które mają wpływ na łagodzenie objawów (ang. *symptom palliation*). Zaznacza się, że w przyszłych wersjach narzędzia dołączony zostanie komponent dotyczący wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs) w ramach QoL.

Ograniczeniem narzędzia *ASCO Value Framework* jest brak uwzględnienia szczegółów dotyczących protokołu badania klinicznego stanowiącego podstawę oceny wartościującej technologii (ramię kontrolne, metodyka oceny wyników itp.). Prowadzić to może do osiągnięcia lepszych wyników terapii, dla których komparatorem w badaniu była minimalnie aktywna terapia lub placebo, w porównaniu do badań, w których grupa kontrolna poddana została leczeniu wykazującemu dobrą skuteczność. W związku z powyższym autorzy narzędzia nie zalecają porównywania wyników NHB pomiędzy próbami, gdyż służą one jako wskaźniki klinicznego wpływu terapii w porównaniu ze schematem kontrolnym. Ogranicza to użyteczność schematu wartościującego ASCO w ramach procesu podejmowania decyzji.

1.5.3. Algorytm oceny stopnia innowacyjności AIFA (update 2017)

Pierwszy algorytm oceny innowacyjnych leków został opracowany przez Włoską Agencję ds. Leków (AIFA, ang. *Italian Medicines Agency*, wł. *Agenzia Italiana del Farmaco*) w 2007 roku. Był to system punktowy, opierający się na dostępności istniejących metod leczenia, innowacji technologicznych i farmakologicznych oraz dowodach w zakresie porównawczej korzyści klinicznej wyrażonej przez kliniczne istotne punkty końcowe.

W kwietniu 2017 roku AIFA opublikowała nowy algorytm oceny statusu/stopnia innowacyjności nowych leków. Zaktualizowany mechanizm został wdrożony w celu zapewnienia pacjentom szybszego dostępu do innowacyjnych leków oraz zachęcenia do rozwoju innowacji lekowych. Zgodnie z nowymi zasadami postępowania, innowacyjne produkty lecznicze są finansowane w ramach Funduszu Leków Innowacyjnych, o wartości 1 miliarda EURO, z czego połowa przeznaczona zostanie na finansowanie innowacyjnych leków onkologicznych.

Komitet Techniczny i Naukowy AIFA (CTS, ang. *Technical and Scientific Committee*, wł. *Commissione Tecnico-Scientifica*) przeprowadza ocenę stopnia innowacyjności leku, biorąc pod uwagę trzy aspekty:

- niezaspokojone potrzeby terapeutyczne – uwzględnia dostępność innych terapii w rozpatrywanym obszarze terapeutycznym i potrzebę wprowadzenia innowacyjnego leku;
- terapeutyczna wartość dodana – określa zakres korzyści klinicznych w porównaniu z odpowiednimi komparatorami; uwzględnia wyniki/punkty końcowe określone jako klinicznie istotne i zwalidowane, jak również profil bezpieczeństwa leku. Jest to szczególnie ważne w leczeniu chorób, postrzeganych jako potencjalnie śmiertelne, powodujących powtarzające się hospitalizacje lub niepełnosprawność, czy znacząco pogarszających jakość życia;

- jakość dowodów naukowych z badań klinicznych – oceniana zgodnie z klasyfikacją GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); dla leków sierocych jakość dowodów odgrywa mniejszą rolę, zważywszy na trudność w prowadzeniu badań w zakresie chorób rzadkich (gdy lek sierocy stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną, może uzyskać status leku innowacyjnego, pomimo niskiej jakości dowodów).

W ramach każdego z powyższych modułów technologia medyczna oceniana jest według cztero lub pięciostopniowych skal. Ocena przy użyciu przedstawionego algorytmu AIFA skutkuje przyznaniem stopnia innowacyjności leku (innowacyjny – „*innovative*”, innowacyjny warunkowo – „*conditionally innovative*”, nieinnowacyjny – „*not innovative*”).

Status innowacyjności nadany zostaje na maksymalnie 36 miesięcy (dla leków o statusie „innowacyjny”, oraz 18 mies. o statusie „innowacyjny warunkowo”), a po upływie tego czasu zostaje ponownie oceniany na wypadek zmian w

zakresie dostępnych dowodów. Jeżeli w oparciu o nowe dowody i aktualną sytuację refundacyjną status nie zostaje potwierdzony, powiązane implikacje wygasają, przez co konieczne są renegecje refundacyjne.

Należy zaznaczyć, że dla terapii w chorobach rzadkich ocena jakości dowodów naukowych jest modyfikowana. Brane są pod uwagę trudności w przeprowadzeniu badań klinicznych. W takich przypadkach, gdy istnieje duża niezaspokojona potrzeba terapeutyczna i wysoka terapeutyczna wartość dodana, możliwe jest nadanie statusu „innowacyjny”, pomimo iż jakość dowodów została oceniona jako niska.

TABELA 6. ALGORYTM STOPNIA INNOWACYJNOŚCI AIFA

	Moduł oceny			Uzyskany status	
	Niezaspokojone potrzeby terapeutyczne	Terapeutyczna wartość dodana	Jakość dowodów naukowych	Status	Komercyjne implikacje
Ocena	MAKSYMALNA brak alternatywnych opcji terapeutycznych	MAKSYMALNA wyższa skuteczność / działanie lecznicze względem opcji alternatywnej	WYSOKA	INNOWACYJNY	<ul style="list-style-type: none"> • finansowany w ramach Funduszu Leków Innowacyjnych; • brak mechanizm paybacku; • natychmiastowe włączenie w formułach regionalnych; • obowiązuje 36 mies.
	ZNACZNA opcje alternatywne nie mają istotnego znaczenia klinicznego	ZNACZNA wyższa skuteczność / lepszy stosunek korzyści do ryzyka			
	UMIARKOWANA opcje alternatywne z niepewnym profilem bezpieczeństwa / znaczeniem klinicznym	UMIARKOWANA umiarkowanie wyższa skuteczność w subpopulacjach / wykorzystano zastępcze punkty końcowe	UMIARKOWANA	INNOWACYJNY WARUNKOWO	<ul style="list-style-type: none"> • natychmiastowe włączenie w formułach regionalnych; • obowiązuje 18 mies.
	SŁABA dostępna opcja alternatywna o dużym znaczeniu klinicznym	SŁABA minimalnie wyższa skuteczność; wykorzystano nieodpowiednie / mało znaczące punkty końcowe	NISKA	NIEINNOWACYJNY	-
	BRAK dostępna opcja alternatywna mająca decydujący wpływ na historię choroby	BRAK brak wyższej skuteczności względem opcji alternatywnej	BARDZO NISKA		

1.5.4. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych PTOK/PTO (2015)

W celu zobiektywizowania procesu oceny Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) – na podstawie systemu stosowanego w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii – opracowały algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych, który w sposób kompleksowy uwzględnia kluczowe aspekty dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, jakości dowodów naukowych oraz efektywności kosztowej.

Zdaniem autorów opracowane narzędzie powinno znaleźć zastosowanie w mechanizmie wczesnego dostępu, skracającym czas oczekiwania chorych na leki o największej wartości dodanej, a także ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących refundacji tych leków w procesie ich oceny przez AOTMiT, przy zachowaniu przejrzystości, obiektywizmu i powtarzalności procesu oceny.

Algorytm PTOK/PTO oceny wartości dodanej leku względem aktualnie refundowanego standardu postępowania uwzględnia:

- wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia chorych;
- profil bezpieczeństwa;
- aspekty ekonomiczne leczenia oraz
- jakość dowodów naukowych.

Suma punktów uzyskanych w wymienionych obszarach pozwala na przypisanie leku do jednej z pięciu kategorii określających zasadność jego refundacji.

Ocenie ilościowej poddawana jest poprawa przeżycia całkowitego (OS) oraz poprawa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Za minimalną istotną klinicznie i skutkującą przyznaniem punktów korzyść terapeutyczną uważa się zwiększenie mediany PFS oraz mediany OS o 2 miesiące (wynik OS punktowany podwójnie względem PFS). Maksymalna możliwa do przyznania liczba punktów przyznawana jest w przypadku OS o przynajmniej 12 miesięcy.

TABELA 7. ILOŚCIOWA OCENA KORZYŚCI TERAPEUTYCZNEJ ZWIĄZANEJ Z POPRAWĄ PRZEŻYCIA

Zwiększenie mediany PFS, DFS lub TTP		Zwiększenie mediany OS	
zakres wyniku	punkcja	zakres wyniku	punkcja
do 2 mies.	0	do 2 mies.	0
2-3 mies.	1	2-3 mies.	2
4-5 mies.	1,5	4-5 mies.	3
6-7 mies.	2	6-7 mies.	4
8-9 mies.	2,5	8-9 mies.	5
10-11 mies.	3	10-11 mies.	6
≥ 12 mies.	3,5	≥ 12 mies.	7

Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2015

W odniesieniu do informacji dotyczących poprawy PFS, pochodzących z porównawczych badań II fazy, przyznawana jest połowa wartości punktowej odpowiedniej dla uzyskanego wyniku. Punkty za wydłużenie OS nie są przyznawane, jeśli informacje pochodzą wyłącznie z badań II fazy bez losowego doboru.

Alternatywnym wskaźnikiem dla PFS uwzględnianym w algorytmie może być czas przeżycia do progresji (TTP) lub czas przeżycia wolnego od choroby (DFS).

W przypadku gdy dane dotyczące wartości bezwzględnych dla median OS i PFS są niedostępne, ilościowej ocenie poddawana jest wartość hazardu względnego (HR, ang. hazard ratio). Punktację za zmniejszenie względnego ryzyka zgonu, progresji lub nawrotu choroby oraz zmniejszenie ryzyka względnego zgonu określa Tabela 8. Nie przyznaje się punktów w przypadku wyników nieistotnych statystycznie.

W ramach ilościowej oceny przyznawane są punkty za poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL) uzyskaną podczas terapii ocenianym lekiem. (Tabela 9)

Na liczbę uzyskanych punktów ma wpływ jakość dowodów naukowych (im wyższa jakość tym więcej punktów), jak również sposób pomiaru jakości życia w badaniach (wyższa ocena dla zwalidowanych skal pomiaru). W przypadku pogorszenia HR-QoL w związku z zastosowaniem ocenianego leku, przyznawane są punkty ujemne.

TABELA 8. ILOŚCIOWA OCENA ZMNIEJSZENIA RYZYKA WZGLĘDNEGO PROGRESJI, NAWROTU LUB ZGONU*

Zmniejszenie ryzyka względnego progresji lub nawrotu (PFS, DFS lub TTP)		Zmniejszenie ryzyka względnego zgonu (OS)	
HR	punktacja	HR	punktacja
<0,1	0	<0,1	0
0,1-0,19	1	0,1-0,19	2
0,2-0,29	2	0,2-0,29	4
0,3-0,39	3	0,3-0,39	6
≥ 0,4	4	≥ 0,4	8

*Punkty za zmniejszenie ryzyka względnego (HR) przyznawane są wyłącznie w przypadku braku danych dotyczących wartości bezwzględnych dla OS i PFS

Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2015

TABELA 9. ILOŚCIOWA OCENA POPRAWY JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANEJ ZE ZDROWIEM (HR-QoL)

Kryterium	punktacja
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na całkowitą, istotną poprawę HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem	3
Opublikowano wiarygodne dowody na znaczącą poprawę HR-QoL, której nie zmierzono zwalidowanym narzędziem (np. Klinicznie istotna redukcja liczby przetoczeń krwi)	2
Opublikowano wiarygodne dowody naukowe wskazujące na istotną poprawę niektórych aspektów HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem lub dowody na brak pogorszenia HR-QoL	1
Niskiej jakości dowody naukowe lub brak w badaniach danych dotyczących wpływu leku na HR-QoL, lub wykazano poprawę hr-qol względem komparatora, który nie stanowi aktualnego standardu postępowania	0
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na umiarkowane pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzono z użyciem zwalidowanego narzędzia	-1
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzono z użyciem zwalidowanego narzędzia (np. Klinicznie istotny wzrost liczby incydentów gorączki neutropenicznej)	-2
Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, której pomiaru dokonywano z użyciem zwalidowanego narzędzia	-3

Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2015

W zakresie profilu bezpieczeństwa ocenie ilościowej podlega odsetek zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia wg CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) niższy o przynajmniej 15% w porównaniu z refundowanym standardem terapeutycznym. Jako znaczącą określa się poprawę o co najmniej 30% w porównaniu z komparatorem. Analogiczne postępowanie stosuje się w przypadku pogorszenia profilu bezpieczeństwa. (Tabela 10)

TABELA 10. ILOŚCIOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Kryterium	punktacja
Znacząca poprawa ($\geq 30\%$ w zakresie działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia)	2
Poprawa ($\geq 15\%$ w zakresie działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia)	1
Równorzędna toksyczność	0
Pogorszenie ($\geq 15\%$ w zakresie działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia)	-1
Znaczące pogorszenie ($\geq 30\%$ w zakresie działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia)	-2

Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2015

Kolejny moduł składowy algorytmu PTOk/PTO obejmuje ocenę ilościową ekonomicznych aspektów terapii. W ramach efektywności kosztowej ocenia się dodatkowy koszt jaki należy ponieść za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life year*). Należy zaznaczyć, że koszt inkrementalny QALY zostaje uwzględniony w ocenie wyłącznie, gdy został zatwierdzony przez AOTMiT. W przeciwnym przypadku ilościowej ocenie podlega średni koszt leczenia. Kalkulacje w zakresie kosztów leczenia powinny bazować na koszcie produktu leczniczego ponoszonego przez świadczeniodawcę oraz uwzględnić średni czas leczenia.

W zakresie ilościowej oceny korzyści terapeutycznych uwzględnia się również jakość (poziom) dowodów naukowych stanowiących podstawę wnioskowania. Dowodom wyższego poziomu przyznaje się wyższą wartość punktową. Ponadto w przypadku terapii wykazującej co najmniej dwumiesięczną korzyść w zakresie PFS i OS, dla której brak jest refundowanej alternatywy terapeutycznej w rozpatrywanym wskazaniu przyznaje się dodatkowe 2 punkty. (Tabela 11)

TABELA 11. SIŁA DOWODÓW NAUKOWYCH

Kryterium	punktacja
Opublikowano wyniki dwóch lub większej liczby wysokiej jakości badań III fazy	3
Opublikowano wyniki jednego wysokiej jakości badania III fazy	2
Opublikowano wyniki badania II fazy z losowym doбором chorych	1
Opublikowano wyniki badania II fazy bez losowego doboru chorych lub wyniki badania obserwacyjnego	0
Brak publikacji pełnotekstowej – dostępne jedynie doniesienie z renomowanej konferencji poddającej recenzji zgłaszane prace	-1
Brak publikacji pełnotekstowej – dostępne jedynie doniesienie z konferencji niepoddającej recenzji zgłaszanych prac	-2
Opublikowano serię przypadków (ang. case series)	-3

Opracowanie własne na podstawie Krzakowski 2015

Całkowita punktacja stanowi sumę punktów przyznanych ocenianej technologii lekowej na podstawie: przewidywanej poprawy czasu przeżycia i jakości życia chorego, profilu bezpieczeństwa, wskaźników ekonomicznych i jakości dowodów naukowych. W zależności od uzyskanej liczby punktów lek zostaje przyporządkowany do jednej z pięciu kategorii – A, B, C, D, E. Kategorie A (≥ 9 pkt) i B (7-8 pkt) wskazują na największe korzyści terapeutyczne i uzasadniają finansowanie leku. Kategoria C (5-6 pkt) oznacza umiarkowaną wartość dodaną leku, co uzasadnia rozważenie wykorzystania instrumentu dzielenia ryzyka. Kategorię D (3-4 pkt) uzyskują leki o niskiej wartości dodanej, których finansowanie może być rozważane wyłącznie w sytuacji zaproponowania przez producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego w Polsce prognozy efektywności kosztowej. Kategoria E odpowiada znikomej wartości dodanej i oznacza, że finansowanie leku nie jest uzasadnione.

Należy podkreślić, iż przypisanie leku do określonej kategorii nie ma charakteru ostatecznego i może być modyfikowane w przypadku pojawienia się nowych dowodów naukowych wskazujących na większe lub mniejsze korzyści terapeutyczne w stosunku do wyjściowej oceny. Ponadto, gdy technologia oceniana jest w różnych wskazaniach, może zostać przypisana do różnych kategorii w obrębie poszczególnych wskazań.

1. Cherny N.I. et al., A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*, 2015, 26: 15471573.
2. Cherny N.I. et al., ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 23402366.
3. Kiesewetter B. et al., EHA evaluation of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open*, 2020, 5(1): e000611.
4. Schnipper L.E. et al., American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 25632577.
5. Schnipper L.E. et al., Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 29252534.
6. <https://www.asco.org/practice-guidelines/cancer-care-initiatives/value-cancer-care>
7. AIFA – Italian Medicines Agency, Criteria for ranking therapeutic innovation of new drugs and elements for supplementing the dossier for admission to the reimbursement system, 2007, Dostępność online (maj 2019): http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/integral_document.pdf
8. AIFA – Italian Medicines Agency, Dostępność online (maj 2019): http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determina_519-2017.pdf
9. <http://cbpartners.com/blog/new-aifa-algorithm-assessing-innovativeness-new-products-italy.html>
10. Krzakowski M., Wysocki P., Jassem J., Krzemieniecki K., Potemski P., Zyśk R., Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych – propozycja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, 2015.

WYTYCZNE I ZALECENIA
AGENCJI
REGULATOROWYCH
DOTYCZĄCE DOBORU
PUNKTÓW KOŃCOWYCH
W BADANIACH
KLINICZNYCH

SIERPIEŃ 2022

2.1. Wytyczne i zalecenia EMA i FDA

W celu określenia aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących stosowania istotnych klinicznie oraz surogatowych punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej technologii lekowych, przeszukano strony agencji EMA oraz FDA.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 26 dokumentów zawierających zalecenia dotyczące punktów końcowych w badaniach klinicznych:

- 12 dokumentów wydanych przez EMA,
- 14 dokumentów wydanych przez FDA.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

TABELA 12. WYTYCZNE I ZALECENIA EMA I FDA DOTYCZĄCE STOSOWANIA ISTOTNYCH KLINICZNIE ORAZ SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH W OCENIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ TECHNOLOGII LEKOWYCH

Lp	EMA: tytuł wytycznych	rok
1.	Załącznik 3 do Wytycznych w sprawie oceny klinicznej przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego przeciwnowotworowego produktu leczniczego – model 4.8	2022
2.	Draft wytycznych dotyczących oceny onkologicznych technologii lekowych (wersja 6)	2019
3.	Wytyczne dotyczące oceny onkologicznych technologii lekowych (wersja 5)	2018
4.	Załącznik nr 2 do wytycznych dotyczących oceny onkologicznych technologii lekowych - wykorzystanie PROs w badaniach onkologicznych.	2016
5.	Wytyczne dotyczące badań klinicznych prowadzonych z udziałem małych populacji pacjentów (CHMP).	2016
6.	Załącznik nr 4 do wytycznych dotyczących oceny onkologicznych technologii lekowych - wykorzystanie PROs w badaniach onkologicznych.	2015
7.	Wytyczne dotyczące oceny onkologicznych technologii lekowych (wersja 4).	2012
8.	Załącznik nr 1 do wytycznych dotyczących oceny onkologicznych technologii lekowych. Metodologiczne rozważania dla wykorzystania PFS lub DFS w badaniach potwierdzających skuteczność kliniczną technologii.	2012
Przykłady wytycznych dla specyficznych dla danej jednostki chorobowej punktów końcowych (EMA)		
9.	Wytyczne dotyczące wykorzystania MRD jako punktu końcowego w badaniach klinicznych we wskazaniu szpiczaka plazmocytozy.	2018 szczegółowa analiza MRD w rozdziale 4.2.4
10.	Rola pCR jako punktu końcowego w neoadjuwantowych badaniach klinicznych we wskazaniu raka piersi.	2018 szczegółowa analiza pCR w rozdziale 4.1.1.
11.	Wytyczne dotyczące wykorzystania MRD jako punktu końcowego w badaniach klinicznych we wskazaniu PBL.	2014 szczegółowa analiza MRD w rozdziale 4.2.1
12.	Badania kliniczne hematopoetycznych czynników wzrostu w profilaktyce infekcji po leczeniu mielosupresyjnym lub mieloablacyjnym	2007 punkty końcowe omówione w rozdziałach 3.3; 4.4; 4.5; 4.6;
Lp.	FDA: tytuły wytycznych	rok
1.	Główne PROs w badaniach klinicznych nad nowotworami. Projekt wytycznych dla przemysłu	2021
2.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu. Punkty końcowe w badaniach rejestracyjnych dla leków onkologicznych oraz biologicznych.	2018
Przykłady wytycznych dla specyficznych dla danej jednostki chorobowej punktów końcowych (FDA)		
3.	Rak prostaty oporny na kastrację bez przerzutów: rozważania dotyczące punktu końcowego przeżycia wolnego od przerzutów w badaniach klinicznych. Wytyczne dla przemysłu	2021
4.	Ocena leków przeciwnowotworowych u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wytyczne dla przemysłu	2021

Lp	FDA: tytuł wytycznych	rok
5.	Kobiety przed menopauzą z rakiem piersi: opracowywanie leków do leczenia. Wytyczne dla przemysłu	2021
6.	Rak pęcherza moczowego: opracowywanie leków i środków biologicznych do leczenia adiuwantowego Projekt wytycznych dla przemysłu	2020
7.	Rak piersi u mężczyzn: opracowywanie leków do leczenia Wytyczne dla przemysłu	2020
8.	Całkowita odpowiedź patologiczna w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium: zastosowanie jako punkt końcowy wspierający przyspieszoną akceptację	2020
9.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu – terapia neoadjuwantowa rak nerkowokomórkowy (draft)	2020
10.	Wytyczne dotyczące wykorzystania MRD w procesie rozwoju leków oraz produktów biologicznych we wskazaniach hematologicznych.	2020 szczegółowa analiza MRD w rozdziale 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3 oraz 4.2.4
11.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu – Zaawansowany rak prostaty: rozwój analogów gonadoliberyny (draft)	2019 szczegóły w rozdziale 4.2.4
12.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu dla technologii lekowych oraz biologicznych we wskazaniu: nieodpowiadający na leczenie z użyciem BCG NMIBC.	2018 szczegółowa analiza MRD w rozdziale 4.1.3
13.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu – przeżycie wolne od przerzutów w leczeniu nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.	2018
14.	Wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu – niedrobnokomórkowy rak płuc.	2015

2.1.1. Europejska Agencja Leków (EMA)

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono porównanie wytycznych *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Revision 4)* z 2012 r. z najnowszymi wytycznymi *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Revision 5)* z 2018 r. Przy czym warto zaznaczyć, że obecnie trwają już prace nad kolejną aktualizacją wytycznych. W 2019 roku ukazał się draft wersji 6 dokumentu, dla którego etap konsultacji zamknięto w lutym 2021 roku. W odniesieniu do zaleceń dotyczących wyboru punktów końcowych. Nie stwierdzono istotnych zmian dotyczących doboru punktów końcowych w badaniach oceniających efektywność kliniczną leków onkologicznych. **Zgodnie z wytycznymi, powinna istnieć wystarczająca ilość dowodów naukowych wskazujących, że wybrany pierwszorzędowy punkt końcowy może stanowić aktualną i wiarygodną miarę korzyści klinicznych w populacji pacjentów, opisywanej kryteriami włączenia.**^[6]

Istnieje szereg klinicznych punktów końcowych, które są uważane za adekwatne pierwszorzędowe punkty

końcowe w badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność terapii. Należą do nich zazwyczaj: OS, PFS, EFS i DFS. Wybrane PROs, takie jak kontrola nasilenia objawów, mogą również stanowić klinicznie istotne i ważne pierwszorzędowe punkty końcowe, pod warunkiem zapewnienia wysokiej jakości danych. W niektórych sytuacjach za właściwe uznawano również inne pierwszorzędowe punkty końcowe, takie jak umożliwienie dalszego leczenia, o którym wiadomo, że jest korzystne (np. przeszczep komórek macierzystych) lub uniknięcie leczenia uważanego za związane z wysoką zachorowalnością lub śmiertelnością (np. chirurgia inwazyjna). **Podsumowując, udowodniony korzystny wpływ na czas przeżycia nadal jest najbardziej przekonującym wynikiem badania klinicznego zarówno z perspektywy klinicznej, jak i metodologicznej.**

Wpływ na wydłużenie PFS o wystarczającym natężeniu i pod warunkiem, że można wykluczyć szkodliwe oddziaływanie na inne ważne punkty końcowe, jest uważany sam w sobie za klinicznie istotny efekt, ponieważ ogólnie zakłada się, że udokumentowana progresja choroby jest związana z późniejszym wystąpieniem lub pogorszeniem objawów, pogorszeniem jakości życia i konieczności kolejnych

[6] Przedmiotem rozważań są badania typu superiority (zaprojektowanych na wykazanie korzyści (przewagi) klinicznych w porównaniu do komparatora.

terapii, ogólnie związanych z niższą skutecznością i gorszym profilem toksyczności.

Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego powinien być dokonywany w oparciu o względną toksyczność terapii eksperymentalnej, przy czym należy również wziąć pod uwagę m.in. spodziewane przeżycie po progresji, dostępne terapie kolejnej linii leczenia oraz rozpowszechnienie choroby. Niezależnie od wybranego głównego punktu końcowego, podkreśla się, że wielkość efektu terapeutycznego uzależniona jest od wszystkich istotnych miar punktów końcowych, które stanowią podstawę oceny korzyści do ryzyka. Metodyka badania oraz dobór punktów końcowych powinny być uzależnione od zidentyfikowanych czynników zakłócających.

Podkreśla się znaczenie oceny OS w większości wskazań onkologicznych, przy czym wybór OS na pierwszorzędowy punkt końcowy wiąże się z koniecznością raportowania danych w zakresie PFS/DFS (drugorzędowe punkty końcowe). PFS/DFS mogą stanowić również pierwszorzędowe punkty końcowe, przy jednoczesnym raportowaniu OS jako drugorzędowego punktu końcowego.

W przypadku wykazania istotnego wpływu terapii na PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, dokładna ocena OS może nie być konieczna do uzyskania rejestracji. **Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology*), poprawa w zakresie PFS jest mniej ważnym względem OS, jednak ciągle klinicznie istotnym punktem końcowym.**

Zaleca się aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet w przypadku, gdy nie udokumentowano poprawy w odniesieniu do OS, pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem przeżycia całkowitego.

Gdy OS jest zgłaszany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, oczekuje się spójności pod względem wpływu na PFS. Jeśli nie przewiduje się tego, np. w przypadku

niektórych terapii immunomodulujących należy to wyraźnie zaznaczyć już w protokole badania.

W przypadku określenia PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach potwierdzających skuteczność danej technologii istnieje ryzyko, że terapia ma wpływ na profil oporności nowotworu w kolejnych liniach leczenia. W szczególności ryzyko takie występuje w obszarach, w których stosuje się terapię podtrzymującą lub zwiększoną liczbę cykli indukcyjnych. W przypadku uznania PFS za klinicznie istotny punkt końcowy dla ocenianej linii leczenia, konieczne jest wykluczenie ryzyka związanego ze skróceniem oczekiwanego przeżycia całkowitego. **Jeśli nie jest to możliwe jako alternatywny punkt końcowy należy przyjąć PFS dla kolejnej linii leczenia (tzw. PFS2).**

W niektórych przypadkach przeżycie bez objawów progresji może być również odpowiednią podstawową miarą korzyści dla pacjenta. HRQoL/PRO mogą zapewnić ważne spojrzenie pacjenta na chorobę i otrzymane leczenie. Zachęca się, aby badania kliniczne wspierające wnioski regulacyjne zawierały pomiary PRO, jako drugorzędowe lub rozpoznawcze (ang. *exploratory endpoints*) wyniki lub jako pierwszorzędowe wyniki, gdy jest to uzasadnione, przy użyciu starannie zwalidowanych narzędzi.

W ramach wytycznych EMA 2018 (Appendix 2) określa się kryteria zastosowania punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) w badaniach klinicznych. Ocena PROs jest zasadna w przypadku kiedy analizowane są parametry, które mogą być najlepiej ocenione z perspektywy pacjenta, m.in. objawy choroby, przestrzeganie zaleceń lekarskich czy ocena satysfakcji z leczenia.

Badania mające stanowić podstawę do rejestracji produktu leczniczego we wskazaniach onkologicznych mogą uwzględniać PROs jako drugorzędowe punkty końcowe lub tzw. *exploratory outcomes*, rzadko jako pierwszorzędowe punkty końcowe. Ocena PROs dostarcza dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii, ale również pozwala na ocenę zależności pomiędzy klinicznie istotnymi punktami końcowymi a PROs.

W ramach raportowania PROs istotne jest uwzględnienie

objawów zgłaszanych przez pacjenta, które są specyficzne dla populacji badanej, interwencji oraz celu badania.

Podobnie jak w przypadku wszystkich PROs, uwzględnienie oceny jakości życia (HRQL) w badaniu klinicznym powinno mieć uzasadnienie naukowe, a badacze powinni korzystać z istniejących, zwalidowanych narzędzi, o ile są dostępne. HRQL stanowi, obok innych wskaźników, źródło informacji na temat zarówno pozytywnych, jak i negatywnych doświadczeń pacjenta.

Należy podkreślić brak jednolitych standardów w zakresie gromadzenia danych PROs, ich analizy oraz interpretacji. Zalecenia w zakresie metodyki badań przedstawiono w Tabeli 13.

W badaniach, których punktem końcowym jest czas do progresji lub czas do remisji, istotne jest ustalenie odpowiednio długiego okresu follow-up. Warunek ten jest możliwy do spełnienia w ramach RCTs lub w niezaślepionej fazie *extension*.

Poprawa objawów może być użytecznym punktem końcowym, nawet jeśli nie wykazano korzyści w odniesieniu do PFS lub OS.

Zgodnie z wytycznymi, w badaniach jednoramiennych ORR może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy. Odsetek odpowiedzi ogółem powinien być raportowany zgodnie z aktualnymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO). W określonych sytuacjach dopuszczalna jest modyfikacja tych kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia.

Ocena jakości życia jako punktu końcowego jest istotna w sytuacji, gdy pacjenci pozostają w znacznym stopniu niepełnosprawności (np. stan po resuscytacji lub krwotoku wewnątrzczaszkowym). Jakość życia należy oceniać przy pomocy zwalidowanych skal właściwych dla konkretnego wskazania. **Poprawa wyłącznie w odniesieniu do jakości życia nie jest wystarczająca do uzyskania rejestracji danej technologii. Powinna być rozpatrywana jedynie jako dodatkowy dowód potwierdzający skuteczność kliniczną.**

TABELA 13. ZALECENIA DOTYCZĄCE STOSOWANIA PROs W BADANIACH KLINICZNYCH

Zalecenia dotyczące stosowania PROs w badaniach klinicznych	
Zalecenia ogólne	
<ul style="list-style-type: none">Należy uzasadnić w jakim zakresie PROs mogą dostarczyć dodatkowych informacji w badaniu klinicznym, na etapie projektowania badania oraz oceny jego wykonalności należy wziąć pod uwagę zaangażowanie pacjenta; W przypadku wykorzystania PROs, należy w protokole badania sprecyzować szczegółowo cel badania oraz plan statystycznej analizy wyników;PROs powinny być raportowane w określonych punktach czasowych, w których istnieją wyraźne i uzasadnione przesłanki do ich wykorzystania;Dane raportowane przez pacjentów powinny być w adekwatny sposób zbierane, np. zgodnie z CONSORT PROPROs powinny mieć taką samą wagę jak inne dane gromadzone w procesie monitorowania stanu klinicznego pacjenta, przy czym gromadzenie danych PROs wymaga przyjęcia odmiennej metodyki – PROs powinny być raportowane w miarę możliwości na bieżąco, w przeciwieństwie do innych punktów końcowych, które mogą być oceniane retrospektywnie (np. OS).	
Zalecenia dotyczące metodyki	
<ul style="list-style-type: none">Zaleca się ograniczenie czasu zbierania danych od pacjenta w zakresie PROs do 20 minut przy ocenie wyjściowej (at baseline) i do 10-15 minut przy kolejnych ocenach;Należy zwrócić uwagę na odpowiednie zarządzanie procesem zbierania danych. .Z racji wielu możliwości interpretacji wyników, konieczne jest określenie a priori celów badania oraz metod analizy PROs;Istotny jest dobór właściwego narzędzia zbierania danych i użycie go w odpowiednim czasie; Zaślepienie pacjentów jest kluczową metodą redukcji ryzyka błędu (bias) w RCTs;Kluczowy jest dobór odpowiednio długiego okresu obserwacji (przy uwzględnieniu m.in naturalnego przebiegu choroby) oraz częstotliwości oceny PROs. Częstotliwość przeprowadzanej oceny może znacząco wpłynąć na otrzymane wyniki;Częstotliwość oceny PRO powinna zależeć od: naturalnego przebiegu choroby, metod analizy danych, testowanej hipotezy, specyfiki stosowanej terapii (dawkowanie, czas stosowania terapii, potrzebny do wykazania zmiany lub wystąpienie działań niepożądanych) czy stopnia współpracy pacjenta podczas zbierania danych;Kontynuowanie oceny PROs po progresji i podczas kolejnej linii leczenia może dostarczać dodatkowych informacji na temat efektywności klinicznej danej interwencji, co jest szczególnie istotne dla terapii paliatywnej lub podtrzymującej.	

W kontekście chorób rzadkich, zrekrutowanie do badania wystarczającej liczby pacjentów dającej możliwość oceny klinicznie istotnego lub zwalidowanego surogatowego punktu końcowego może okazać się niemożliwe lub może wymagać zbyt długiego (ang. *an unreasonable length of time*) okresu obserwacji. W powyższym przypadku należy rozważyć użycie zastępczych markerów jako „zamienników” klinicznie istotnego punktu końcowego. Należy jednocześnie podkreślić, że termin "surogatowy punkt końcowy" (ang. *surrogate endpoint*) powinien być stosowany wyłącznie w przypadku biomarkerów, które zostały poddane walidacji.

Wyboru markera zastępczego jako punktu końcowego w badaniu należy dokonać w taki sposób, aby był on możliwie najbardziej wiarygodnym miernikiem korzyści klinicznych (w oparciu o dane epidemiologiczne, patofizjologiczne lub inne dane naukowe).

Należy zaznaczyć, że zastępcze markery nie mogą stanowić ostatecznego dowodu potwierdzającego efektywność kliniczną lub korzyści długoterminowe wynikające z zastosowania danej technologii. W sytuacji kiedy mają one stanowić podstawę do uzyskania rejestracji (o ile nie zostały poddane właściwej walidacji), wymagane jest uzupełnienie wyników w zakresie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz stosunku korzyści do ryzyka dla danej technologii.

W tabeli 17 zestawiono szczegółowe zalecenia EMA w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach oceniających skuteczność kliniczną leków onkologicznych. Wytyczne odnoszą się do zastosowania przyjętych w onkologii punktów końcowych. Precyzują również możliwości zastosowania specyficznych dla jednostki chorobowej punktów końcowych (np. pCR w terapii neoadjuwantowej raka piersi, MRD w PBL).

2.1.2. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

Zgodnie z wytycznymi, surogatowe punkty końcowe rozpatrywane na rzecz przyspieszonej rejestracji powinny z wysokim prawdopodobieństwem przekładać się na korzyści kliniczne.

W latach 70. FDA dopuszczała do obrotu nowe leki onkologiczne, zazwyczaj w oparciu o ORR, mierzony zmianą wielkości guza w badaniach radiologicznych lub badaniu fizykalnym. We wczesnych latach 80., kryteria oceny zmieniono na bardziej bezpośrednie wskaźniki efektywności klinicznej, takie jak: OS, QoL, punkty końcowe związane z oceną guza.

W kolejnej dekadzie, w celu oceny efektywności klinicznej leków wykorzystywano wiele surogatowych punktów końcowych. Powyższe wiąże się z wprowadzeniem w 1992 roku procedury przyspieszonej rejestracji (ang. *accelerated approval*), która umożliwia szybsze wprowadzenie na rynek technologii lekowych. Procedura *accelerated approval* stosowana jest w odniesieniu do technologii, które wykazują znamienne większe korzyści kliniczne w stosunku do aktualnych standardów leczenia. Stosuje się ją w leczeniu schorzeń ciężkich bądź zagrażających życiu (ang. *serious or life-threatening diseases*) lub będących innowacyjną terapią przeznaczoną do stosowania we wskazaniach z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną. Uzyskanie poprawy w zakresie DFS mogło wpłynąć na szybszą rejestrację leku stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego. W tabeli 14 zamieszczono zmieniające się wymagania rejestracyjne FDA w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych.

TABELA 14. EWOLUCJA WYMAGAŃ REJESTRACYJNYCH FDA W ZAKRESIE DOBORU PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

Czas	Wymagania FDA w zakresie punktów końcowych
1970-1979	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (ocena guza), badanie radiologiczne, badanie fizykalne
1980-1989	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność wykazania korzyści klinicznych • OS, QoL, symptomy guza
1990-1999	<ul style="list-style-type: none"> • przyspieszona rejestracja (<i>accelerated approval</i>) leków przy wykorzystaniu surogatowych punktów końcowych • ORR, TTP, DFS, PFS
2000-2009	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja wykorzystania OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego • PFS uwzględniony jako pierwszorzędowy punkt końcowy • Pojawienie się MRD jako surogatowego punktu końcowego

Opracowanie własne na podstawie Owen 2017, McCain 2010

Wytyczne FDA wskazują, że obecnie punkty końcowe związane z oceną guza są znacznie bardziej istotne klinicznie w stosunku do np. biomarkerów. W wielu typach nowotworów, ocena radiograficzna guza stanowi punkt

wyjściowy do podejmowania kolejnych decyzji terapeutycznych. W przypadku gdy pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest punkt bazujący na ocenie guza, jego ocena powinna być zweryfikowana przez centralną, zaślepioną komisję w celu zminimalizowania ryzyka błędu oceny (*assessment bias*). Centralna, niezależna weryfikacja przeprowadzonej oceny punktów końcowych (w szczególności PFS i DFS) może nie być konieczna, gdy badanie jest zaślepione (chyba, że profil zdarzeń niepożądanych może spowodować odsłepienie badania) bądź wielkość efektu jest znaczna i została już wykazana w dużym randomizowanym badaniu. Co więcej, analiza wrażliwości nie powinna być obciążona błędem badacza (ang. *lack of investigator bias*).

Wystąpienie trwałej CR jest przyjęte jako punkt końcowy w ocenie efektywności klinicznej u pacjentów z białaczką. **W procesie oceny leku na rzecz rejestracji, należy brać pod uwagę, oprócz ORR, również czas trwania odpowiedzi, czas wolny od objawów choroby oraz toksyczność leku.** ORR jest używany np. w badaniach klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność terapii hormonalnych u pacjentów z rakiem piersi. **W wielu przypadkach leki otrzymały rejestrację w tym wskazaniu w przypadku wykazania poprawy w zakresie ORR oraz objawów związanych z nowotworem i odpowiednio długiego DOR.**

Z uwagi na bezpośredni wpływ działania leku na ORR, uznaje się, że badania jednoramienne w populacji pacjentów z guzami opornymi na leczenie, dla których nie ma dostępnej terapii, dostarczają wiarygodnych wyników w zakresie ORR.

W tabeli 15 zestawiono informacje w zakresie rekomendowanej metodyki badań klinicznych w onkologii.

TABELA 15. PORÓWNANIE NAJWAŻNIEJSZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH WYKORZYSTYWANYCH W BADANIACH ONKOLOGICZNYCH

punkt końcowy	wartość w procesie rejestracji	konstrukcja badania
OS	Potwierdzenie korzyści klinicznej na potrzeby rejestracji	<ul style="list-style-type: none"> konieczna randomizacja; zaślepienie nie jest wymagane
PROS	Potwierdzenie korzyści klinicznej na potrzeby rejestracji	<ul style="list-style-type: none"> RCT z zaślepieniem
DFS, PPS oraz TTP	Surogatowy punkt końcowy na potrzeby przyspieszonej lub standardowej rejestracji*	<ul style="list-style-type: none"> konieczna randomizacja preferowane zaślepienie zalecana ocena przez niezależny komitet
ORR oraz CR	Surogatowy punkt końcowy na potrzeby przyspieszonej lub standardowej rejestracji	<ul style="list-style-type: none"> badania jednoramienne lub randomizowane preferowane zaślepienie w badaniach z grupą kontrolną zalecana ocena przez niezależny komitet

*Wpływ na wybór przyspieszonej lub standardowej rejestracji leku mają także inne czynniki, jak np. wielkość efektu, czas trwania odpowiedzi oraz korzyści z innych dostępnych terapii
Opracowanie własne na podstawie FDA 2017

FDA zwraca uwagę na możliwość wykorzystania oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) jako biomarkera w procesie ubiegania się o dopuszczenie do obrotu nowych leków. MRD może odzwierciedlać odpowiedź pacjenta na leczenie lub być wykorzystywane jako narzędzie prognostyczne w celu oceny nawrotu choroby. Wytyczne FDA podkreślają, że zastępczy punkt końcowy, który z dużym prawdopodobieństwem będzie przewidywał korzyść kliniczną (ang. *endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit*), może być wykorzystany do uzyskania dopuszczenia do obrotu w procedurze *accelerated approval*, natomiast zwalidowany surogatowy punkt końcowy może wspierać dopuszczenie do obrotu na podstawie tradycyjnej ścieżki. Ocena MRD może stanowić odpowiedni punkt końcowy dla uzyskania przyspieszonego dopuszczenia do obrotu technologii stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Na stronie FDA znajduje się przygotowana z myślą o podmiotach zajmujących się rozwojem produktów leczniczych tabela demonstrująca surogatowe punkty końcowe, które były dotychczas podstawą do wydania zezwolenia na dopuszczenie do obrotu. (tabela 16)

W tabeli 17 natomiast, zaprezentowano porównanie wytycznych EMA i FDA dotyczących stosowania punktów końcowych w badaniach klinicznych.

TABELA 16. PORÓWNANIE NAJWAŻNIEJSZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH WYKORZYSTYWANYCH W BADANIACH ONKOLOGICZNYCH

	Populacja docelowa	Surogaty punkt końcowy	Typ decyzji o dopuszczeniu do obrotu
Wskazania hematologiczne	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną	Asparaginaza osoczowa	Tradycyjne
	Pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową	MHR*	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z ostrą białaczką szpikową i limfoblastyczną	dCRR	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną; choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne; przewlekła białaczka szpikowa	MHR i CR	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z ostrą prekursorową białaczką limfoblastyczną z komórek B w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji	MRD, RR	Przyspieszone
	Przewlekła białaczka szpikowa	Trwała MMR	Tradycyjne
	Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B	EFS	Tradycyjne
	Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B; białaczka włochatokomórkowa; chłoniak grudkowy	dCRR**	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim; chłoniak z komórek płaszczka; klasyczny chłoniak Hodgkina; chłoniak grudkowy; chłoniak z komórek B; uogólniony chłoniak anaplastyczny z dużych komórek; przewlekła białaczka szpikowa; przewlekła białaczka limfocytowa; skórny chłoniak z komórek T; wszystkie inne chłoniaki nieziarnicze; przewlekła białaczka limfocytowa; Ziarniniak grzybiasty	PFS	Tradycyjne
	Pacjenci z chłoniakiem z komórek T; chłoniak z komórek B; chłoniak z komórek płaszczka; klasyczny chłoniak Hodgkina; anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy i mycosis fungoides; chłoniak nieziarniczy; szpiczak mnogi; przewlekła białaczka szpikowa; ostra białaczka limfoblastyczna; przewlekła białaczka limfocytowa; ostra białaczka szpikowa; mały chłoniak limfocytowy; makroglobulinemia Waldenströma; chłoniak strefy brzeżnej; chłoniak grudkowy; amyloidoza lekkich łańcuchów	ORR	Przyspieszone / tradycyjne
Wskazania onkologiczne	Pacjenci z rakiem sutka	pCR	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z nieprzerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację	MFS	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z zaawansowanym rakiem prostaty	Osoczowy poziom testosteronu	Tradycyjne
	Pacjenci z rakiem piersi; rak jajnika; rak nerkowokomórkowy; złośliwy guz neuroendokryny trzustki; rak jelita grubego; rak głowy i szyi; niedrobnokomórkowy rak płuca; czerniak; podwyżściółkowy gwiaździatek olbrzymiokomórkowy związany ze stwardnieniem guzowatym i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerek; rak z komórek Merkla; nieoperacyjny lub przerzutowy skórny rak podstawnokomórkowy; rak urotelialny; rak szyjki macicy; rak endometrium; rak wątrobowokomórkowy; rak jajowodu; rak o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej; rak żołądka; rak połączenia żołądkowo-przelykowego; rak tarczycy; gwiaździatek; mięsak Kaposiego; nieoperacyjny lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy skóry; fuzja genu kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego (NTRK) bez znanej nabytej mutacji oporności; rak gruczołu krokowego; rak przelyku; guzy lite o wysokim obciążeniu mutacyjnym guza; rak dróg żółciowych; rak pęcherza; nerwiak zarodkowy: neuroblastoma;	ORR	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z rakiem piersi; rak nerkowokomórkowy; guz neuroendokryny trzustki; mięsak tkanek miękkich; rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej; rak prostaty; rak tarczycy; rak jelita grubego; niedrobnokomórkowy rak płuca; rak głowy i szyi; stwardnienie guzowate; rak z komórek Merkla; rak podstawnokomórkowy; rak urotelialny; rak szyjki macicy; rak endometrium; rak wątrobowokomórkowy; rak jajowodu; czerniak; gwiaździatek; nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego	PFS	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci otrzymujący leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji chirurgicznej raka okrężnicy; rak jelita grubego; czerniak; rak nerkowokomórkowy; nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; rak piersi i terapia uzupełniająca niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium III	DFS	Przyspieszone / tradycyjne
	Pacjenci z rakiem sutka, neuroblastoma	EFS	Przyspieszone / tradycyjne

* Głęboka odpowiedź hematologiczna (ang. Major hematologic response); ** Współczynnik trwałych odpowiedzi całkowitych (ang. Durable complete response rate)

TABELA 17. PORÓWNANIE WYTYCZNYCH EMA I FDA DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

Punkt końcowy	EMA	FDA
OS	<p>Rekomendowany pierwszorzędowy punkt końcowy;</p> <p>Jeżeli OS jest pierwszorzędowym punktem końcowym, PFS/DFS powinien być raportowany jako drugorzędowy punkt końcowy. Należy oczekiwać spójności z efektami zdrowotnymi wyrażonymi w postaci PFS (w sytuacji gdy jest to niemożliwe, np. w przypadku niektórych terapii immunomodulujących, należy powyższe zaznaczyć w protokole badania);</p> <p>Gdy OS jest raportowany jako drugorzędowy punkt końcowy, szacunkowa wielkość efektu wyrażona w OS powinna zapewnić brak istotnych, negatywnych skutków leczenia.</p>	<p>Uważany za najbardziej wiarygodny punkt końcowy w onkologii. Zawsze kiedy jest to możliwe, należy w taki sposób zaprojektować badanie kliniczne, aby możliwa była ocena OS. Stanowi precyzyjny i łatwy do zmierzenia punkt końcowy;</p> <p>Wykazana statystycznie istotna poprawa w odniesieniu do OS może być uważana za istotną klinicznie (pod warunkiem, że toksyczność leku jest na akceptowalnym poziomie), tym samym często przekłada się na uzyskanie pozytywnej decyzji rejestracyjnej.</p>
PFS/DFS	<p>Rekomendowane pierwszorzędowe punkty końcowe;</p> <p>Jeżeli PFS/DFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym, OS powinien być raportowany jako drugorzędowy punkt końcowy;</p> <p>W przypadku wykazania istotnego wpływu terapii na PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, dokładna ocena OS może nie być konieczna do uzyskania rejestracji;</p> <p>Stwierdzenie progresji powinno odbywać się zgodnie z kryteriami, m.in. RECIST, WHO, EBMT, RANO; kryteria definiowania progresji powinny być możliwie najbardziej obiektywne, a definicja progresji jasna, określona w protokole badania;</p> <p>Z uwagi na złożoną definicję PFS (wystąpienie zdarzeń m.in. takich jak: wystąpienie nowych zmian, progresja istniejących zmian lub postęp choroby, zgon) zaleca się sporządzanie oddzielnych analiz dla poszczególnych rodzajów zdarzeń przy wykorzystaniu opisowych tabel.</p>	<p>PFS odzwierciedla wzrost guza i może być oceniany przed osiągnięciem mediany OS. Dodatkowo, nie jest zakłócany przez kolejne linie leczenia. Stanowi częściej wykorzystywany punkt końcowy niż TTP, ponieważ oprócz progresji uwzględnia także zgony, a tym samym bardziej koreluje z OS. Należy jednak zauważyć, że badania kliniczne w chorobach nowotworowych są przeprowadzane na niewielkiej liczbie pacjentów, dlatego też wykazanie korzyści związanych z przeżyciem może być utrudnione. PFS jest wykorzystywany jako surogatowy punkt końcowy zarówno w przypadku tradycyjnej, jak i przyspieszonej rejestracji. Wyniki w zakresie PFS mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania interwencji badanej. Należy wziąć przy tym pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, cel zastosowanego leczenia, wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego, dostępne alternatywne terapie oraz stosunek ryzyka do uzyskiwanych korzyści.</p> <p>Ważne jest, aby w protokole dokładnie określić kryteria progresji nowotworu. Nie ma standardowych kryteriów regulacyjnych określających progresję. Dotychczas wnioskodawcy zastosowali szereg różnych kryteriów, w tym RECIST. Ogólny zarys przedstawiony w większości publikowanych kryteriów PFS należy uzupełnić dodatkowymi szczegółami w protokole i planie analizy statystycznej.</p> <p>DFS jest najczęściej wykorzystywany w terapiach adjuwantowych, po leczeniu operacyjnym lub radioterapii. DFS jest ważnym punktem końcowym w momencie, gdy wysoki odsetek pacjentów osiąga CR przy użyciu chemioterapii. DFS może być ważnym punktem końcowym w sytuacji, gdy uzyskanie OS jest oddalone w czasie (ocena OS nieuzasadniona). Przeżycie wolne od choroby może stanowić główny punkt końcowy na rzecz rejestracji adjuwantowej terapii hormonalnej lub cytotoksycznej raka piersi lub adjuwantowej terapii raka okrężnicy. W przypadku standardowej procedury rejestracyjnej, DFS jest wykorzystany w badaniach dot. raka piersi, jelita grubego i odbytnicy, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, szpiczaka i raka nerki.</p> <p>DFS może stanowić odpowiedni surogatowy punkt końcowy, wykorzystywany zarówno w procedurze accelerated approval, jak i w ramach tradycyjnej ścieżki dopuszczenia do obrotu. Co więcej, wyniki w zakresie DFS mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania interwencji badanej. Należy wziąć przy tym pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, cel zastosowanego leczenia, wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego, dostępne alternatywne terapie oraz stosunek ryzyka do uzyskiwanych korzyści.</p>
PFS DLA KOLEJNEJ LINII LECZENIA (PFS2)	<p>W sytuacji gdy nie jest możliwe wykazanie skuteczności klinicznej technologii badanej w zakresie OS, należy określić PFS2;</p> <p>Należy zaprojektować badanie w taki sposób aby uzgodniona kolejna linia/linie leczenia były stosowane po progresji zarówno w ramieniu eksperymentalnym, jak i ramieniu kontrolnym;</p> <p>Metodyka badania ma na celu nie tylko ocenę efektywności klinicznej terapii badanej, ale całej sekwencji leczenia przy uwzględnieniu potencjalnego wpływu terapii na skuteczność/tolerancję/toksyczność kolejnych linii leczenia oraz stosowanych terapii podtrzymujących;</p> <p>Zwraca się uwagę na kwestię oporności nowotworu. Może to mieć istotne znaczenie dla skuteczności terapii kolejnej linii. Stopień oporności krzyżowej w odniesieniu do terapii następnej linii może różnić się między ramieniem eksperymentalnym a ramieniem kontrolnym;</p> <p>W celu potwierdzenia korzyści klinicznych z zastosowania ocenianej technologii lekowej, należy wykazać istotnie dłuższy czas od randomizacji do PFS2 w ramieniu eksperymentalnym w porównaniu do ramienia kontrolnego. Przyjmuje się, że na etapie projektowania protokołu badania niemożliwe może okazać się zdefiniowanie terapii kolejnej linii i kontynuowanie obserwacji pacjentów do czasu PFS2;</p> <p>Czas terapii z wykorzystaniem kolejnej linii leczenia może być w takich przypadkach stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla PFS2. W analizie porównawczej PFS2 w grupie eksperymentalnej vs PFS2 w grupie kontrolnej należy wziąć pod uwagę prawdopodobnie większą zmienność w ocenie PFS2; Wybór terapii kolejnej linii może być uzależniony np. od stanu pacjenta w czasie progresji. Ponieważ ma to znaczenie również w praktyce klinicznej, zaleca się, aby w większości badań stosować kolejną linię leczenia, a nie tylko w badaniach, w których stosuje się terapię podtrzymującą. W takich przypadkach CRF (ang. case report form) powinien zawierać uzasadnienie wyboru określonej terapii kolejnej linii.</p>	

TABELA 17. C.D.

Punkt końcowy	EMA	FDA
ORR	<p>ORR uznaje się za właściwy wskaźnik w badaniach mających na celu ustalenie dawki leku. Mimo ograniczeń związanych z selekcją pacjentów, ORR uznano za przekonującą miarę aktywności przeciwnowotworowej leku;</p> <p>Raportowanie zgodne z aktualnymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO); w określonych sytuacjach dopuszczalna modyfikacja kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia; w ocenie ORR zaleca się analizę wyników ITT. W badaniach jednoramiennych może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy (przy analizie <i>per protocol</i>); zaleca się ocenę odpowiedzi guza przez niezależnego, zewnętrznego badacza, zgodnie z przyjętym celem badania.</p>	<p>ORR może być oceniany w badaniach jednoramiennych, jako bezpośrednia miara działania przeciwnowotworowego leku. ORR stanowi sumę odpowiedzi częściowych oraz odpowiedzi całkowitych. Należy zaznaczyć, że miara ORR nie powinna obejmować okresu stabilnej choroby, z uwagi na fakt, że może ona odzwierciedlać zmiany związane z naturalnym przebiegiem choroby, a nie skutecznością terapii (w przypadku choroby stabilnej odpowiedniejszym punktem końcowym może być PFS lub TTP). O ile jest to możliwe, zalecane jest stosowanie standaryzowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (np. RECIST). Kryteria odpowiedzi powinny być predefiniowane w protokole badania;</p> <p>Istotność poprawy w zakresie ORR ocenia się na podstawie jej wielkości i czasu trwania oraz odsetka CR</p> <p>Najczęściej wykorzystywany surogatowy punkt końcowy na potrzeby przyspieszonej lub standardowej rejestracji.</p> <p>ORR może stanowić odpowiedni surogatowy punkt końcowy, wykorzystywany zarówno w procedurze <i>accelerated approval</i>, jak i w ramach tradycyjnej ścieżki dopuszczenia do obrotu. Co więcej, wyniki w zakresie ORR mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania interwencji badanej. Należy wziąć przy tym pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, cel zastosowanego leczenia, wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego, dostępne alternatywne terapie oraz stosunek ryzyka do uzyskiwanych korzyści. ORR to bezpośrednia miara aktywności przeciwnowotworowej leku, którą można ocenić w badaniu jednoramiennym)</p>
Odpowiedź całkowita (CR)	<p>CR, jako przykład wskaźnika korzyści klinicznej (ang. clinical benefit response rate) w raku piersi jest powszechnie uznana miarą aktywności przeciwnowotworowej i może być użyta do porównania wyników badań;</p> <p>W terapii ostrej białaczki, brak osiągnięcia CR, nawrót choroby, bądź zgon bez wcześniejszego nawrotu choroby są klasyfikowane jako zdarzenia w ramach analizy EFS. U tych pacjentów, którzy nie osiągnęli CR podczas wstępnej fazy indukcyjnej, czas do wystąpienia zdarzenia będzie wynosił 0.</p>	<p>Odpowiedź całkowita może stanowić surogatowy dodatkowy punkt końcowy w przypadku przyspieszonej rejestracji lub tradycyjnej procedury rejestracyjnej. Może zostać wykorzystany również aby dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania interwencji badanej (biorąc pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, cel zastosowanego leczenia, wielkość i czas trwania uzyskanego efektu zdrowotnego, dostępne alternatywne terapie oraz stosunek ryzyka do uzyskiwanych korzyści) Pomiar CR jako składowej ORR, prowadzony jest za pomocą metod obrazowych (np. tomografii komputerowej), bądź oceny histopatologicznej, np. biopsji szpiku kostnego bądź analizy wycinka tkanki pochodzącej z guza.</p> <p>CR w ramach tradycyjnej procedury rejestracyjnej jest stosowany w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego, np. ostrej białaczki. W przypadku wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku, wykorzystuje się całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) na potrzeby przyspieszonej rejestracji.</p>
Wskaźnik częstości nawrotów w określonym, uzasadnionym punkcie czasu	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku wolno postępujących, onkologicznych jednostek chorobowych, kiedy częste wizyty oceniające stan zdrowia stanowią dodatkowe obciążenie dla pacjenta; W analizie wyników zaleca się uwzględnić wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (ITT);</p> <p>PFS powinien być raportowany jako drugorzędowy punkt końcowy, podczas gdy ocena w konkretnym punkcie czasu (ang. <i>fixed time-point assessment</i>) powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	-
Czas do progresji (TTP) lub czas do niepowodzenia terapii (ang. time to treatment failure, TTF)	<p>Opcjonalnie jako pierwszorzędowe punkty końcowe (konieczne uzasadnienie w protokole badania).</p> <p>TTP, podobnie jak PFS, stanowi odzwierciedlenie progresji guza oraz aktywności przeciwnowotworowej leku, dlatego też przy udokumentowanej chorobie postępującej jako kryterium włączenia do badania, wskaźnik wzrostu guza może być trudny do zdefiniowania u większości pacjentów, dane mogą być trudne do interpretacji. Dlatego interpretacja TTP/PFS bez odpowiednich punktów odniesienia może być utrudniona.</p>	<p>W przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z nowotworem, TTP może być lepszym punktem końcowym niż PFS;</p> <p>TTF, stanowiący złożony punkt końcowy, nie jest rekomendowany w procesie ubiegania się o rejestrację leku, ponieważ nie odzwierciedla efektywności klinicznej danego leku;</p> <p>W przypadku gdy wyniki w zakresie punktów końcowych związanych z oceną guza stanowią jedyny dowód potwierdzający efektywność kliniczną leku, na rzecz wnioskowania o rejestrację konieczne może być potwierdzenie efektywności w ramach innego badania.</p> <p>Podobnie jak w przypadku PFS, ważne jest, aby w protokole dokładnie określić kryteria progresji nowotworu.</p>
Czas do wystąpienia objawowej progresji nowotworu	<p>U objawowych pacjentów onkologicznych, kontrola objawów, w przypadku kiedy jest związana z działaniem terapeutycznym leku, jest istotną miarą skuteczności interwencji i może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, pod warunkiem zminimalizowania ryzyka błędu identyfikacji stanu progresja;</p> <p>W niektórych przypadkach czas do wystąpienia objawowej progresji nowotworu może być adekwatnym pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii.</p>	<p>Punkt końcowy podobny do TTP. Ponieważ niewiele badań klinicznych we wskazaniach onkologicznych jest zasłепionych, ocena objawów jest narażona na występowanie błędów. Ponadto, może pojawić się opóźnienie między progresją guza a pojawieniem się objawów. Trudności może także sprawić odróżnienie objawów progresji od występującej toksyczności leku.</p>
Jakość życia	<p>Ocena jakości życia jako punkt końcowy istotna w sytuacji, gdy pacjenci pozostają w znacznym stopniu niepełnosprawni. Jakość życia należy oceniać przy pomocy zwalidowanych skal opracowanych dla konkretnego wskazania. Poprawa wyłącznie w odniesieniu do jakości życia nie jest wystarczającą do uzyskania rejestracji danej technologii.</p> <p>Powinna być rozpatrywana jedynie jako dodatkowy dowód potwierdzający skuteczność kliniczną.</p>	-

TABELA 17. C.D.

Punkt końcowy	EMA	FDA
Minimalna choroba resztkowa	Wskazywana jako surogatowy punkt końcowy stosowany w szpiczaku plazmocytowym, umożliwiającą ocenę skuteczności nowych terapii w krótszym czasie.	Stanowi surogatowy punkt końcowy w przypadku przyspieszonej rejestracji leków stosowanych w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej
Przeżycie wolne od przerzutów (ang. Metastasis-free survival, MFS)	-	<p>Surogatowy punkt końcowy wykorzystywany w standardowej rejestracji leków w nieprzerzutowym raku prostaty opornym na kastrację (nmCRPC, ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer).</p> <p>Planując badanie wykorzystujące MFS jako punkt końcowy w nmCRPC, należy zaniechać analizy śródkresowych w zakresie tego punktu końcowego, ponieważ mogą one skutkować niedoszacowaniem lub przeszacowaniem efektu. Aby przeprowadzić badanie uwzględniające śródkresowe analizy MPS, sponsor powinien przedyskutować projekt badania z Agencją przed jego rozpoczęciem.</p> <p>Uzyskany efekt w zakresie MFS niezbędny do rejestracji zależy przede wszystkim od projektu badania (np. w zależności od tego, czy badana interwencja stanowi dodatek do innego protokołu, a jeśli nie, czy w grupie kontrolnej podawane jest placebo), profilu toksyczności. uwzględnionej w badaniu populacji oraz łącznej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Chociaż wykazywanie korzyści w zakresie OS nie jest konieczne, jeśli to możliwe, należy przeprowadzić śródkresową analizę OS na etapie końcowej oceny MPS. W ten sposób należy wykazać brak negatywnego wpływu leczenia na OS.</p> <p>Możliwe jest uwzględnienie oceny PROs, przy czym zachęca się sponsorów do przedyskutowania z Agencją strategii rozwoju związane z PROs. Sponsorzy mogą rozważyć dodatkową analizę PFS aby wesprzeć wnioski wynikające z analizy MPS.</p>
Poprawa/łagodzenie objawów	-	<p>Stanowi w większym stopniu miarę korzyści zdrowotnych niż surogatowy punkt końcowy. Jej zastosowanie jest możliwe jedynie w przypadku, gdy pacjenci na początku badania (baseline) mają chorobę objawową.</p> <p>Zmniejszenie ciężkości objawów towarzyszących przebiegowi nowotworu może być wykorzystywane jako dodatkowy punkt końcowy w tradycyjnej rejestracji leków, w przypadku których zaobserwowano aktywność przeciwnowotworową.</p>

Opracowanie własne na podstawie EMA 2018, EMA 2012, FDA 2017, FDA 2018, FDA 2021

- Ciani O. et al., Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. Value Health, 2017, 20: 487495.
- Appendix 3 to the Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. The Summary of Product Characteristics for an Anticancer medicinal product – mock-up of 4.8. EMA/631612/2021
- EMA, Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.6.
- EMA, Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man.. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 1 April 2018
- Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 1 November 2016
- Guideline on clinical trials in small populations. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005. London, 27 July 2006.
- Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2; 17 December 2015
- Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 13 December 2012
- Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. 13 December 2012
- Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies (draft). EMA/CHMP/459559/2018, 26 July 2018
- EMA, The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies, 20 March 2014
- EMA, Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies, 23 October 2014.
- EMA, Clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy. CPMP/EWP/555/95 Rev. 1. 2007
- FDA, Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials, 2021
- FDA, Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, FDA, December 2018
- FDA, Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials, 2021
- FDA, Evaluating Cancer Drugs in Patients with Central Nervous System Metastases, 2021
- FDA, Premenopausal Women with Breast Cancer: Developing Drugs for Treatment, 2021
- FDA, Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment, 2020
- FDA, Male Breast Cancer: Developing Drugs for Treatment, 2020
- FDA, Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval, 2020
- FDA, Renal Cell Carcinoma: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE, 2020.
- [109] Food and Drug Administration (FDA), Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry, January 2020
- FDA, Advanced Prostate Cancer: Developing Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Guidance for Industry (draft), 2019
- FDA, BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry, 2018
- Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials, 2018 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer-considerations-metastasis-free-survival-endpoint>
- FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics, 2015 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-non-small-cell-lung-cancer-drugs-and-biologics>
- Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012
- Owen C., Use of minimal residual disease assessment in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma, 2017, 58(12): 27772785.
- McCain J., The ongoing evolution of endpoints in oncology, Managed Care, 2010.
- FDA, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics, May 2007, online: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
- Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure FDA, 08.01.2018, <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
- FDA: Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. online: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [dostęp:02.06.2022]

PRAKTYKA REJESTRACYJNA EMA I FDA

WRZESIEŃ 2022

3.1. EMA

Cechy punktów końcowych, takie jak: rodzaj punktu końcowego, wartość oraz istotność statystyczna uzyskanych wyników, odgrywają ważną rolę w określaniu korzyści klinicznych z zastosowania danej technologii medycznej.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy, której celem było określenie praktyki rejestracyjnej EMA w zakresie wykorzystania punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej leków stosowanych w poszczególnych wskazaniach onkologicznych, w tym hematologicznych. Odniesiono się również do istotności statystycznej wyników stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej rozpatrywanych technologii medycznych (dane ujęte w analizowanych wnioskach o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAAs, ang. *marketing authorization applications*) zaakceptowanych przez EMA w latach 2009-2022).

Metodologia

W ramach analizy przeszukano bazę Europejskich Publicznych Sprawozdań Oceniających (EPARs, ang. *European Public Assessment Reports*) opublikowanych przez EMA, dostępną na stronie www.ema.europa.eu. Do analizy włączono wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla leków we wskazaniach onkologicznych, które zostały po raz pierwszy zatwierdzone (ang. *first-time approved*) przez EMA pomiędzy 1 stycznia 2009, a 31 grudnia 2022. W analizie nie uwzględniono:

- leków generycznych (ang. *generic*), biopodobnych (ang. *biosimilar*) oraz hybrydowych (ang. *hybrid*);
- leków, które stanowią leczenie wspomagające (np. leki przeciwwymiotne).

Ponadto dla włączonych leków onkologicznych przeszukano ich historię oceny prowadzonej przez EMA (ang. *assessment history*), dzięki czemu możliwe było zidentyfikowanie rozszerzeń (ang. *extension*) wskazań onkologicznych analizowanych leków. W związku z powyższym rozróznilo następujące rodzaje dopuszczenia do obrotu:

- *first-time approved*, dotyczące nowych substancji aktywnych, niedostępnych do tej pory na rynku europejskim;

- *extension*, dotyczące leków dostępnych już na rynku europejskim, ale zatwierdzone w nowym wskazaniu.

Ze względu na szeroki zakres wskazań onkologicznych, dokonano ich podziału na 29 grup – chłoniak (ang. *lymphoma*), szpiczak plazmocytowy (ang. *multiple myeloma*), białaczka (ang. *leukemia*), inne nowotwory hematologiczne, rak płuca (ang. *lung cancer*), rak piersi (ang. *breast cancer*), rak skóry (ang. *skin cancer*), rak pęcherza (ang. *urothelial cancer*), rak nerki (ang. *renal cell carcinoma*), rak gruczołu krokowego (ang. *prostate cancer*), rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*), nowotwór żołądka (ang. *stomach neoplasm*), nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour*), rak przełyku (ang. *oesophageal cancer*), rak trzustki (ang. *pancreatic cancer*), rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*), rak dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma*), rak tarczycy (ang. *thyroid cancer*), nowotwór jajnika (ang. *ovarian neoplasm*), mięśniak gładkowokomórkowy (ang. *leiomyoma*), mięsak (ang. *sarcoma*), nowotwór neuroendokryny (ang. *neuroendocrine tumour*), rak głowy i szyi (ang. *cancer of the head and neck*), nerwiak zarodkowy (ang. *neuroblastoma*), nerwiakowłókniak (ang. *neurofibroma*), rak endometrium (ang. *endometrial neoplasm*), nowotwór błony naczyniowej oka (ang. *uveal neoplasm*), złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*), różne guzy lite (ang. *solid tumours*). Wyniki przedstawiano w podziale na wyodrębnione grupy wskazań, w podziale na dwie grupy wskazań: hematologicznie i pozostałe onkologiczne (guzy lite) oraz łącznie dla wszystkich wskazań onkologicznych.

W analizie oceniono pod względem skuteczności klinicznej I- i II-rzędowe punkty końcowe, które zdefiniowano w protokołach badań klinicznych stanowiących podstawę wnioskowania w ramach dopuszczenia do obrotu (sekcja „Main study” w EPAR). Przedstawione w ramach EPAR jako predefiniowane punkty końcowe weryfikowano dodatkowo pod względem raportowanych wyników, tak aby analiza obejmowała jedynie te I- i II-rzędowe punkty końcowe, których wyniki stanowiły rzeczywistą podstawę dopuszczenia do obrotu. Prezentacje wyników ograniczono do wybranych punktów końcowych, które występowały w co najmniej 10-ciu wnioskach o dopuszczenie do obrotu, dzięki czemu można uznać je za reprezentatywne dla wszystkich wyodrębnionych wskazań.

Wyniki

Analiza szczegółowa obejmowała 316 MAAs, przy czym 146 wniosków (71%) zatwierdzono pierwszorazowo (*first-time approved*), w tym większość w trybie standardowym (83%), natomiast 25 MAA w trybie warunkowym (*ang. conditional authorization*). Z kolei 170 MAA (83%) stanowiły rozszerzenia (*extension*) wskazań onkologicznych. 7 wniosków po uzyskaniu zatwierdzenia zostało odrzuconych bądź wycofanych, w tym 3 we wskazaniu białaczka i po jednym w raku płuca, raku jelita grubego, mięsaku oraz nerwiaku zarodkowym. W analizie punktów końcowych uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania pochodzące z ww. wniosków.

Najwięcej wniosków o dopuszczenie do obrotu w latach 2009-2022 zaakceptowano w grupach wskazań: rak płuca (47 MAAs), białaczka (39 MAAs) oraz chłoniak (39 MAAs), które stanowiły odpowiednio 15%, 12% i 12% wszystkich zaakceptowanych wniosków.

Pojedyncze MAA zostały zatwierdzone w rozpatrywanym okresie w grupach: rak dróg żółciowych (pemigatynib), rak głowy i szyi (niwolumab), nerwiakowłókniak (selumetynib) oraz nowotwór błony naczyniowej oka (tebentafusp), a także różne guzy lite (larotrektytib). Najwięcej MAAs zaakceptowanych w trybie warunkowym wystąpiło w grupach: chłoniak (6 wniosków – brentuksymab vedotin, mosunetuzumab, tafasitamab, polatuzumab vedotin, terapia CAR-T, tagraksofusp), rak płuca (5 wniosków – entrektytib, pralsetynib, lorlatynib, selperkatynib, amiwantamab) oraz szpiczak plazmocytowy (4 wnioski – iksazomib, ciltakabtagen autoleucel, idekabtagen wikleucel, belantamab mafodotin). Z kolei wnioski będące rozszerzeniem (*ang. extension*) stanowiły całość MAAs spośród zatwierdzonych w danej grupie dla wskazań: rak przełyku, rak wątrobowokomórkowy, nowotwór neuroendokryny oraz rak głowy i szyi.

TABELA 18. PODSUMOWANIE LEKÓW ORAZ WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTÓW LECZNICZYCH WE WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH, KTÓRE ZOSTAŁY ZAREJESTROWANE PRZEZ EMA W LATACH 2009-2022 W PODZIALE NA WSKAZANIA

GRUPA WSKAZAŃ	LEKI [N]	LEKI SIEROCE [N]	WSZYSTKIE MAA [N (%)]	FIRST-TIME APPROVED [N (%)]	TRYB STANDARDOWY [N (%)]	TRYB WARUNKOWY [N (%)]	EXTENSION [N (%)]
CHŁONIAK	28	11	39 (12,3)	17 (11,6)	11 (9,1)	6 (24,0)	22 (12,9)
SZPICZAK PLAZMOCYTOWY	20	8	28 (8,9)	14 (9,6)	10 (8,3)	4 (16,0)	14 (8,2)
BIAŁACZKA	11	11	39 (12,3)	20 (13,7)	20 (16,5)	0 (0,0)	19 (11,2)
INNE NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE	3	2	5 (1,6)	3 (2,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,2)
RAK PŁUCA	26	0	47 (14,9)	18 (12,3)	13 (10,7)	5 (20,0)	29 (17,1)
RAK PIERSI	25	0	25 (7,9)	13 (8,9)	12 (9,9)	1 (4,0)	12 (7,1)
RAK SKÓRY	26	0	26 (8,2)	14 (9,6)	13 (10,7)	1 (4,0)	12 (7,1)
RAK PEČHERZA	6	0	6 (1,9)	3 (2,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	3 (1,8)
RAK NERKI	16	0	16 (5,1)	6 (4,1)	6 (5,0)	0 (0,0)	10 (5,9)
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	18	0	18 (5,7)	10 (6,8)	10 (8,3)	0 (0,0)	8 (4,7)
RAK JELITA GRUBEGO	8	0	8 (2,5)	3 (2,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,9)
NOWOTWÓR ŻOŁĄDKA	4	0	4 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)
NOWOTWÓR PODŚCIELISKOWY PRZEWODU POKARMOWEGO	1	2	3 (0,9)	2 (1,4)	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,6)
RAK PRZEŁYKU	7	0	7 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,1)
RAK TRZUSTKI	2	1	3 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,2)
RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY	4	1	5 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,9)
RAK DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	0	1	1 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
RAK TARCZYCY	3	2	5 (1,6)	4 (2,7)	1 (0,8)	3 (12,0)	1 (0,6)
NOWOTWÓR JAJNIKA	7	2	9 (2,8)	4 (2,7)	3 (2,5)	1 (4,0)	5 (2,9)
MIEŚNIAK GŁADKOWOKOMÓRKOWY	4	0	4 (1,3)	3 (2,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
MIEŚSAK	3	1	4 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)
NOWOTWÓR NEUROENDOKRYNNY	2	0	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
RAK GŁOWY I SZYI	1	0	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

TABELA 18. C.D.

GRUPA WSKAZAŃ	LEKI [N]	LEKI SIEROCE [N]	WSZYSTKIE MAA [N (%)]	FIRST-TIME APPROVED [N (%)]	TRYB STANDARDOWY [N (%)]	TRYB WARUNKOWY [N (%)]	EXTENSION [N (%)]
NERWIAK ZARODKOWY	0	1	1 (0,3)	1 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
NERWIAKOWŁÓKNIAK	0	1	1 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
RAK ENDOMETRIUM	4	0	4 (1,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	3 (1,8)
NOWOTWÓR BŁONY NACZYNIOWEJ OKA	0	1	1 (0,3)	1 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
RÓŻNE GUZY LITE	1	0	1 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	0 (0,0)
ZŁOŚLIWY MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ	3	0	3 (0,9)	1 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,2)
ŁĄCZNIE			316	146	121	25	170

Klinicznie istotne i surogatowe punkty końcowe stanowiące podstawę wnioskowania o skuteczności klinicznej

Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi (I- lub II-rzędowymi) w badaniach były PFS (w 89,9% MAAs), OS (w 89,6% MAAs) oraz ORR (w 77,2% MAAs). Należy zwrócić uwagę na przewagę PFS jako częściej występującego punktu końcowego w porównaniu z OS, co stanowi różnicę w danych dostępnych w czasie aktualizacji raportu w 2017 roku. Podkreśla to znaczenie przeżycia wolnego od progresji w badaniach prowadzonych w ostatnich latach. PFS, OS i ORR we wszystkich wnioskach stanowiły I-rzędowe punkty końcowe w odpowiednio 49,1%, 29,7% oraz % przypadków oraz II-rzędowe w 60,1%, 74,7% i 63,9% przypadków. Należy zaznaczyć, że EMA wydaje wytyczne, które wskazują jakie punkty końcowe powinny być przedmiotem oceny w badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych, co więcej, dla wybranych wskazań definiuje właściwe I- i II-rzędowe punkty końcowe. Wytyczne określają również w jakich przypadkach PFS może stanowić I-rzędowy punkt końcowy, przy jednoczesnej obecności OS jako II-rzędowego punktu końcowego.

Z analizy MAAs wynika, że PFS raportowany był w podobnym udziale jako I- i II-rzędowy punkt końcowy, z kolei OS oraz ORR częściej stanowiły II-rzędowe punkty końcowe dla wskazań onkologicznych. Podsumowanie punktów końcowych (I- oraz II-rzędowych) stosowanych w badaniach stanowiących podstawę wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zaakceptowanych przez EMA w latach 2009-2022 sumarycznie dla wszystkich wskazań onkologicznych przedstawiono w Tabeli 19.

Raportowanie wyników w zakresie poszczególnych punktów końcowych zależy od badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu. Aż 75,7% MAAs (56), dla których I-rzędowym punktem końcowym był ORR, bazowało na wynikach badań jednoramiennych (SA, ang. single arm). Jednocześnie w badaniach jednoramiennych odnotowano stosunkowo częste raportowanie PFS oraz OS jako II-rzędowych punktów końcowych (odpowiednio 31,1% i 26,7% wszystkich MAAs, w których raportowano ww. punkty końcowe).

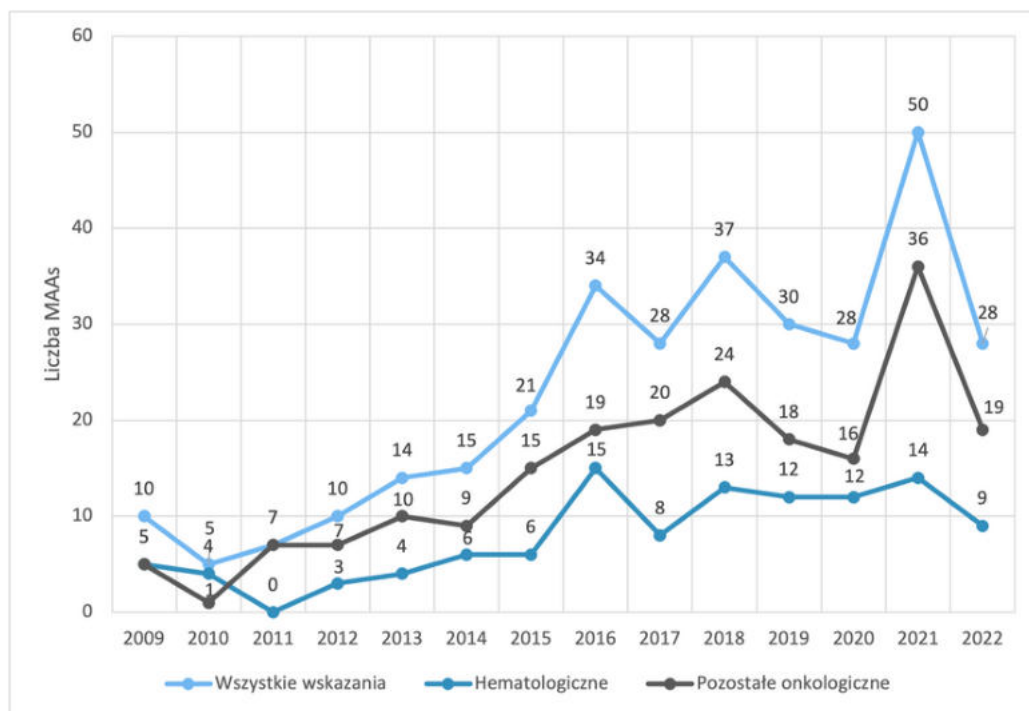
Trendy w ocenie skuteczności klinicznej – zmiany w I- i II-rzędowych punktach końcowych

Warto również przyjrzeć się jak zmieniały się stosowane punkty końcowe w badaniach stanowiących podstawę decyzji o dopuszczeniu do obrotu przez EMA na przestrzeni lat. Trend ten ze względu na specyfikę poszczególnych grup wskazań wydaje się być szczególnie istotny w podziale na wskazania hematologiczne oraz pozostałe onkologiczne. Rozkład liczby MAAs zaakceptowanych przez EMA w poszczególnych latach przedstawia Wykres 1.

W ostatnich latach zaobserwować można wzrost liczby zaakceptowanych MAAs we wskazaniach onkologicznych. W okresie 2009-2016 zaakceptowano 116 MAAs (43 MAAs we wskazaniach hematologicznych oraz 73 MAAs w pozostałych wskazaniach onkologicznych), natomiast w latach 2017-2022 zaakceptowano prawie 2-krotnie więcej wniosków (łącznie 201 MAAs: 68 we wskazaniach hematologicznych i 133 w pozostałych wskazaniach onkologicznych). Rozwój nowych leków onkologicznych prowadzi do wzrostu liczby MAAs składanych przez podmioty odpowiedzialne do EMA, a tym samym do

TABELA 19. PODSUMOWANIE PUNKTÓW KOŃCOWYCH STOSOWANYCH W BADANIACH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ZAAKCEPTOWANYCH PRZEZ EMA W LATACH 2009-2022 WE WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH Z UWZGLĘDNIENIEM TYPU BADANIA ORAZ DOSTĘPNOŚCI WYNIKÓW

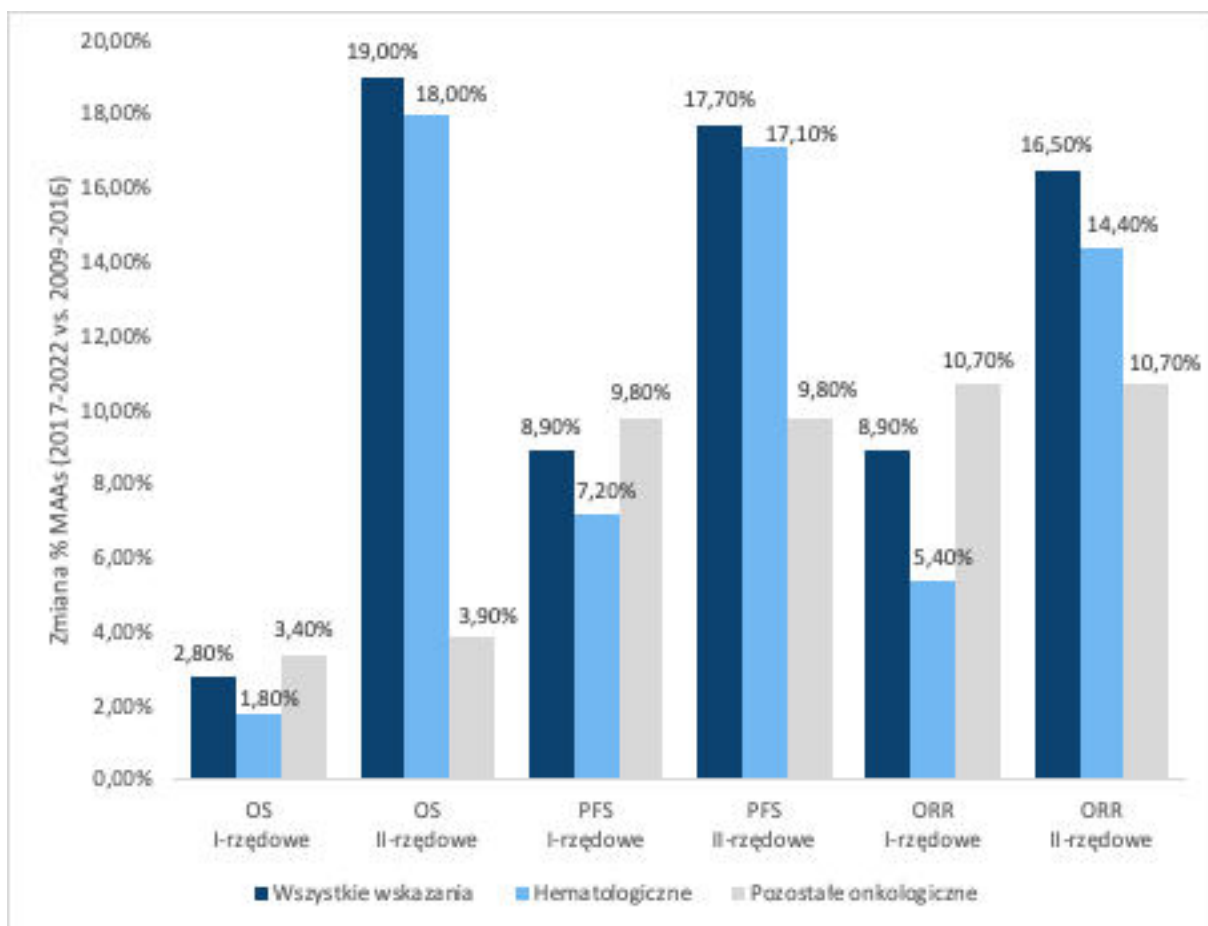
PUNKT KOŃCOWY	I-RZĘDOWY			II-RZĘDOWY		
	RAPORTUJĄCY PK[N (%)A]	W BADANIACH SA [N (%)B]	W BADANIACH RCT [N (%)B]	RAPORTUJĄCY PK[N (%)A]	W BADANIACH SA [N (%)B]	W BADANIACH RCT [N (%)B]
OS	94 (29,7)	2 (2,1)	92 (97,9)	236 (74,7)	63 (26,7)	169 (71,6)
PFS	155 (49,1)	3 (1,9)	151 (97,4)	190 (60,1)	59 (31,1)	128 (67,4)
QOL	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	117 (37,0)	13 (11,1)	104 (88,9)
ORR	74 (23,4)	56 (75,7)	16 (21,6)	202 (63,9)	27 (13,4)	170 (84,2)
DOR	10 (3,2)	3 (30,0)	5 (50,0)	176 (55,7)	54 (30,7)	119 (67,6)
TTR	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	62 (19,6)	21 (33,9)	40 (64,5)
DCR	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	54 (17,1)	15 (27,8)	36 (66,7)
TTP	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	40 (12,7)	7 (17,5)	33 (82,5)
CR	20 (6,3)	7 (35,0)	13 (65,0)	112 (35,4)	29 (25,9)	80 (71,4)
BIOMARKERY	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	10 (3,2)	1 (10,0)	9 (90,0)



WYKRES 1. LICZBA MAAS ZAAKCEPTOWANYCH PRZEZ EMA W POSZCZEGÓLNYCH LATACH ROZPATRYWANEGO OKRESU WE WSZYSTKICH WSKAZANIACH ŁĄCZNIE ORAZ W PODZIALE NA WSKAZANIA HEMATOLOGICZNE I POZOSTAŁE ONKOLOGICZNE

wzrostu liczby zaakceptowanych wniosków we wskazaniach onkologicznych. Na przestrzeni lat pojawiały się wzrosty i spadki w liczbie zatwierdzanych wniosków, jednak ogólnie utrzymuje się tendencja wzrostowa. W MAAs składanych we wskazaniach hematologicznych zanotować można znaczny skok liczby zaakceptowanych wniosków w 2016 roku do kilkunastu, natomiast w pozostałych wskazaniach onkologicznych istotny wzrost wystąpił w 2021 roku, kiedy zaakceptowano niemal 40 wniosków.

Analiza punktów końcowych, określonych w protokołach badań klinicznych stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu przez EMA na przestrzeni 13 lat (2009-2022), prowadzi do wniosku, że najczęściej oceniano OS, PFS oraz ORR. Wykres 2 prezentuje zmiany odsetków MAAs, których podstawę stanowiły badania raportujące jako I- lub II-rzędowy punkt końcowy OS, PFS lub ORR, jakie zaszły w latach 2017-2022 względem lat wcześniejszych, w odniesieniu do wszystkich wskazań onkologicznych łącznie oraz w podziale na 2 grupy: wskazania hematologiczne i pozostałe onkologiczne (guzy lite).



WYKRES 2. ZMIANY W ODSETKACH MAAs, W KTÓRYCH RAPORTOWANO OS, PFS I ORR JAKO I- I II-RZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE WE WSZYSTKICH WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH ŁĄCZNIE ORAZ W PODZIALE NA WSKAZANIA HEMATOLOGICZNE I POZOSTAŁE ONKOLOGICZNE (2017-2022 VS 2009-2016)

Analiza wskazuje na nieznaczny wzrost znaczenia OS jako I-rzędowego punktu końcowego dla wszystkich wskazań onkologicznych łącznie, w tym w szczególności dla wskazań nie hematologicznych (ponad 3% wzrost MAAs raportujących OS jako I-rzędowy punkt końcowy). Jednocześnie odnotowano wzrost odsetka MAAs raportujących OS jako II-rzędowy punkt końcowy na poziomie prawie 20%, szczególnie wysoki dla grupy wskazań hematologicznych. **Powyższe spostrzeżenia wynikają ze wzrostu znaczenia surogatowych punktów końcowych w praktyce rejestracyjnej.**

Wyraźną zmianę w praktyce rejestracyjnej EMA w zakresie punktów końcowych w badaniach klinicznych można zaobserwować dla PFS. We wskazaniach hematologicznych odnotowano ponad 7% wzrost odsetka MAAs raportujących PFS jako I-rzędowy punkt końcowy, przy jednoczesnym wzroście (ponad 17%) raportowania jako II-rzędowy punkt końcowy. Wysoki wzrost odsetka badań

raportujących PFS występuje także w przypadku pozostałych wskazań onkologicznych, stanowiąc taki sam procentowy wzrost zarówno jako I-rzędowy jak i II-rzędowy punkt końcowy. Wzrost znaczenia PFS wynika najpewniej ze zmiany podejścia agencji regulatorowych do oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wyników PFS. Zgodnie ze stanowiskiem CHMP Scientific Advisory Group for Oncology, PFS można uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.

W zakresie odpowiedzi na leczenie we wszystkich wskazaniach widoczny jest niemal 9% wzrost odsetków MAAs, których badania stanowiące podstawę dopuszczenia do obrotu raportowały ORR jako I-rzędowy punkt końcowy. Szczególne znaczenie odnotowuje się we wskazaniach nie hematologicznych (prawie 11% wzrost). Jeszcze większa zmiana występuje w raportowaniu ORR jako II-rzędowego punktu końcowego. W tym przypadku większy wzrost występuje dla wskazań hematologicznych,

w których odnotowano ponad 14%, natomiast dla pozostałych wskazań onkologicznych niemal 11%. Tak wysoki wzrost może być spowodowany pojawieniem się w ostatnich latach nowych wskaźników odpowiedzi specyficznych dla jednostek chorobowych. Przykład stanowić może CML, dla którego najnowsze wytyczne EMA wskazują nowe wskaźniki odpowiedzi molekularnej i cytogenetycznej (MMR - major molecular response, CCyR - complete cytogenetic response, MCyR - major cytogenetic response) jako pożądane I- lub II-rzędowe punkty końcowe. Konsekwencją powyższego może być zmiana w predefiniowaniu wskaźnika ORR w badaniach z I-rzędowego na II-rzędowy punkt końcowy.

Analiza trendów w zakresie wykorzystania punktów końcowych w ocenie technologii medycznych potwierdza wzrost znaczenia PFS oraz mniejszą rolę OS w praktyce rejestracyjnej EMA. Szczegółowe informacje przedstawia Tabela 20. Kolorem popielatym zaznaczone zostały wnioski dla leków wycofanych obecnie z obrotu.

TABELA 20. WNIOSKI O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTÓW LECZNICZYCH, KTÓRE ZOSTAŁY ZAREJESTROWANE PRZEZ EMA Z WYSZCZEGÓLNIENIEM RAPORTOWANYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
CHŁONIAK	pleriksafor	Genzyme Europe B.V.	2009-07-31	S		RCT	zasłepione	· odsetek pacjentów osiągających zakładaną liczbę komórek CD34+ w ≤4 dni od aferezy	· zakładana liczba komórek ≥ 2x10 ⁶ CD34+ komórek/kg w ≤4 dni od aferezy oraz wszczepienie PMN i PLT zakończone sukcesem; zakładana liczba komórek ≥5x 10 ⁶ CD34+ komórek/kg w ≤4 dni odaferezy oraz wszczepienie PMN i PLT zakończone sukcesem;
			2019-03-28	extension	N	RCT	niezasłepione	udana mobilizacja PB CD34+ (definiowana jako co najmniej podwojenie) obserwowana: od rana w dzień poprzedzający pierwszą zaplanowaną aferezę, do rana w dniu aferezy	ilość dni aferezy wymagana aby osiągnąć ≥2 x 10 ⁶ CD34+ cells/kg; ilość uzyskana z każdej aferezy, całkowita ilość uzyskanych CD34+, % pacjentów poddawanych przeszczepowi, % pacjentów u których przeszczep był udany, % pacjentów u których efekt przeszczepu utrzymywał się w 3,6, 12 i 25 mies po przeszczepie
	dimaleinian piksantronu	CTI Life Sciences Limited	2012-05-10	S	N	RCT	niezasłepione	· CR/CRu	· PFS, RR powyżej 4 miesięcy, OS

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
CHŁONIAK	brentuksymab vedotin	Takeda Pharma A/S	2012-10-25	W	T	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· PFS, OS
						jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, CR, PFS, OS
			2016-05-26	extension		RCT	zasłepione	· PFS	· OS
			2017-09-11	extension		RCT	niezasłepione	· ORR4 (odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (CR lub PR) trwającą co najmniej 4 miesiące)	· Kluczowe: CR, PFS, QoL · Inne: DOR, DOR w skórze, EFS, QOL
			2018-12-13	extension		RCT	niezasłepione	PFS (mPFS)	OS, CRR, EFS, DFS, ORR, DOR, DOCR, CR, QoL
			2020-03-26	extension		RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, PFS, CR,
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2016-10-13	extension	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, CR, czas trwania CR, PR, czas trwania PR, ORR, DOR
	idelalazyb	Gilead Sciences International Ltd	2014-09-18	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, TTR, LNR, PFS, OS, QoL
	ibrutinib	Janssen-Cilag International NV	2014-10-21	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, TTR, PFS, OS
			2015-05-21	extension		jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· MRR, DOR, TTR, PFS, OS,
			2019-06-27	extension		RCT	zasłepione	PFS	ORR, TTNT, wskaźnik trwałej poprawy Hgb, OS, QoL
	obinutuzumab	Roche Registration Ltd	2016-04-28	extension	T	RCT	niezasłepione	· PFS	· PFS, BOR, CR, ORR, OS, DFS, DoR, EFS, QoL
			2017-07-20	extension		RCT	niezasłepione	· PFS	· EFS, TTNT, DFS, DOR, OS
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	2017-03-23	extension	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· ORR, CRR, PFS, DOR, OS
			2021-01-28	extension		RCT	niezasłepione	PFS, OS	PFS, ORR, CRR,
	duwelisyb	Secura Bio Limited	2021-05-19	S	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	DOR, PFS, OS, TTR
	aktykabtagen cyloleucel	Kite Pharma EU B.V.	2018-08-23	S	T	jednoramienne	niezasłepione	ORR	ORR, DOR, PFS, OS
2022-04-22			extension	jednoramienne		niezasłepione	ORR	PFS, ORR, DOR, OS	
mosunetuzumab	Roche Registration GmbH	2022-06-03	W	T	RCT	niezasłepione	CRR	CRR, ORR, DOCR, DOR, PFS, OS	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
CHŁONIAK	tafasitamab	Incyte Biosciences Distribution B.V.	2021-08-26	W	T	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	DOR, PFS, DCR, TTNT, OS, TTP
	polatumumab vedotin	Roche Registration GmbH	2020-01-16	W	T	RCT	zaślepienie	PFS	kluczowe: EFSeff, CR, OSinne: CR, ORR, BOR, PFS24, DFS, DOR, EFS
						RCT	niezaślepienie	CR	CR, OR, BOR, DOR, PFS
			2022-03-24	extension		RCT	zaślepienie	PFS	kluczowe: EFSeff, CR, OSinne: CR, ORR, BOR, PFS24, DFS, DOR, EFSall, QoL
	maraleucel lizokaptagenu	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2022-04-04	S	N	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	CRR, DOR, PFS, OS, QoL
						jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	CRR, DOR, EFS, PFS, współczynnik PFS, OS, QoL
	tisagenlecleucel	Novartis Europharm Limited	2018-08-22	S	T	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	TTR, DOR, EFS, PFS, OS
			2022-03-24	extension		jednoramiennie	niezaślepienie	CRR	ORR, DOR, PFS, OS, QoL
	zanubrutynib	BeiGene Ireland Ltd	2021-11-22	S	N	RCT	niezaślepienie	VGPR lub CRR	MRR, VGPR lub CRR, DOR, PFS, TTR
	mogamulizumab	Kyowa Kirin Holdings B.V.	2018-11-22	S	T	RCT	niezaślepienie	PFS	ORR, DOR, TTR, PFS, BOR, QoL (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, Pruritus Likert scale)
autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie ex vivo przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chimerowy receptor antygenowy	Kite Pharma EU B.V.	2020-12-14	W	T	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	BOR, ORR, DOR, PFS, OS	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
CHŁONIAK	Rytuksymab	Roche Registration GmbH	2006-06-01	extension	N	RCT	niezaślepienie	PFS	OS
			2007-12-13	extension		RCT	niezaślepienie	TTF	OR, TTF, DR, TNT, OS
						RCT	niezaślepienie	ORR	PFS, OS, EFS, DOR, TTNT
						RCT	niezaślepienie	EFS	OR, EFS, OS
			2010-09-23	extension		RCT	niezaślepienie	PFS	EFS, OS, TTNT (time from randomisation to first documented administration of any new anti-lymphoma treatment), TTNT (time from randomisation to first documented administration of new chemotherapy or new cytotoxic agent), RR, QoL
	2020-01-30	extension	RCT	niezaślepienie	EFS	OS, CR			
	tagraksofusp	Stemline Therapeutics B.V.	2021-01-07	W (exceptional circumstances)	T	jednoramiennie	niezaślepienie	CR	kluczowe: CRRinne: DCR, OS, ORR, DOR, PFS
	temsirrolimus	Pfizer Europe MA EEIG	2009-07-23	extension	N	RCT	niezaślepienie	PFS	ORR, OS
	chlormetyna	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.	2017-03-03	S	T	RCT	niezaślepienie (third party (observer) blinded study)	RR	CR, TTFR, DOR, TTP
	Lenalidomid	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2016-01-28	extension	N	RCT	niezaślepienie	PFS	ORR, DOR, DOSD (Duration of stable disease), TTP, TTF, TTFR, TTBR, OS, QoL
2019-11-14			extension	RCT		zaślepienie	PFS	ORR, CRR, DOCR, DOR, OS, EFS, TTNT, TTNT, PFS, czas do transformacji histologicznej	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
SZPICZAK PLAZMOCYTOWY	pleriksafor	Genzyme Europe B.V.	2009-07-31	S	N	RCT	zaślepione	· odsetek pacjentów osiągających zakładaną liczbę komórek CD34+ w ≤ 2 dni od aferezy	· zakładana liczba komórek $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ komórek/kg w ≤ 2 dni od aferezy oraz wszczepienie PMN i PLT zakończone sukcesem; liczba PNM $\geq 0.5 \times 10^9/L$ przez 3 kolejne dni lub $\geq 1.0 \times 10^9/L$ przez 1 dzień oraz liczba PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ przez 7 kolejnych dni bez otrzymania transfuzji przez 7 pierwszych dni
			2019-03-28	extension		RCT	niezaślepione	udana mobilizacja PB CD34+ (definiowana jako co najmniej podwojenie) obserwowana: od rana w dzień poprzedzający pierwszą zaplanowaną aferezę, do rana w dniu aferezy	ilość dni aferezy wymagana aby osiągnąć $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ cells/kg; ilość uzyskana z każdej aferezy, całkowita ilość uzyskanych CD34+ , % pacjentów poddawanych przeszczepowi, % pacjentów u których przeszczep był udany, % pacjentów u których efekt przeszczepu utrzymywał się w 3, 6, 12 i 25 mies po przeszczepie
	pomalidomid	Celgene Europe Ltd	2013-05-08	S	T	RCT	niezaślepione	· PFS	· OS, OR, TTP, TTR, DOR, CBR, QoL,
			2019-03-28	extension		RCT	niezaślepione	PFS	OS, ORR, DOR
	panobinostat	Novartis Europharm Ltd	2015-08-28	S	T	RCT	zaślepione	· PFS	· OS, ORR, TTR, DOR, TTP, HRQoL
	karfilzomib	Amgen Europe B.V.	2015-11-19	S	T	RCT	niezaślepione	· PFS	· OS, ORR, DCR, DOR, czas trwania kontroli choroby, QoL (QLQ-C30, GHS/QoL)
			2016-05-26	extension		RCT	niezaślepione	· PFS	· OS, ORR, DOR
			2020-11-12	extension		RCT	niezaślepione	PFS	OS, MDR[-], CRR, ORR
	elotuzumab	Bristol-Myers Squibb	2016-05-11	S	N	RCT	niezaślepione	· PFS, ORR	· OS, QoL
			2019-07-25	extension		RCT	niezaślepione	PFS	ORR
						RCT	niezaślepione	· PFS	· ORR, OS

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
SZPICZAK PLAZMOCYTOTY	daratumumab	Janssen-Cilag International N.V.	2016-05-20	S	T	RCT	niezasłepione	· ORR	· DOR, OS, CBR, TTR, PFS, TTP
						jednoramiennie	niezasłepione	· ORR	TTR, TTBR, CBR, TTP, PFS, DOR, OS
			2017-02-23	extension		RCT	niezasłepione	· PFS	· TTP, ORR, VGPR RR, TTR, DOR, MRD(-), OS
						RCT	niezasłepione	· PFS	· TTP, ORR, VGPR RR, TTR, DOR, MRD(-), OS
			2018-07-26	extension		RCT	niezasłepione	PFS	ORR, wskaźnik VGPR, CRR, MDR, OS
			2019-10-17	extension		RCT	niezasłepione	PFS	TTP, CRR, MDR, PFS2, OS, TTNT, sCR, ORR, TTR, DOR
			2019-12-12	extension		RCT	niezasłepione	sCR	OS, MDR[-], CR, PFS2
			2021-05-20	extension		RCT	niezasłepione	PFS	ORR, OS, MDR[-]
	iksazomib	Takeda Pharma A/S	2016-11-21	W	T	RCT	zasłepione	· PFS	· OS, OS w populacji pacjentów z del(17p), CR, VGPR, TTP, ORR, DOR, QoL (QLQ-C30, MY-20)
	ciltakabtagen autoleucel	Janssen-Cilag International NV	2022-05-25	W	T	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	VGPR, CR, sCR, DOR, MRD (-), CBR, TTR, PFS, OS
	selineksor	Karyopharm Europe GmbH	2021-03-26	S	N	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	DOR, OS, CBR, DCB, DCR, PFS, TTP, TTNT, QoL
			2022-05-19	extension		RCT	niezasłepione	PFS	ORR, RR, OS, DOR
	liposomalny chlorowodorek doksorubicyny	Accord Healthcare S.L.U.	2022-05-31	S	N	-	-	-	-
	idekabtagen wikleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021-08-18	W	T	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	kluczowe: CRinne: TTR, DOR, PFS, TTP, OS, MRD, QoL
	belantamab mafodotin	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	2020-08-25	W	T	RCT	niezasłepione	ORR	kluczowe: DOR, TTR, PFS, OS inne: MRD(-)
	izatuksymab	Sanofi-Sventis Groupe	2020-05-30	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	ORR, OS
			2021-02-25	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	kluczowe: ORR, wskaźnik VGPR, MRD(-), CRR, OSinne: DOR, TTP, PFS2, TTR, TTBR, nerkowe CR
	Lenalidomid	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2007-06-14	S	N	RCT	zasłepione	TTP, PFS	OS, RR, SRE (skeletal-related events), czas do pierwszego pogorszenia (time-to-first worsening)
			2017-01-26	extension		RCT	zasłepione	PFS	OS, RR
			2019-03-28	extension		RCT	niezasłepione	PFS	OS, RR (CR, VGPR, PR, SD, PD)

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
BIAŁACZKA	ofatumumab	Novartis Europharm Ltd	2010-04-19			jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, PFS, TTNT, OS, redukcja wielkości guza, poprawa w statusie ECOG
			2014-05-22			RCT	niezasłepione	· PFS	· ORR, CR, CRi, OS, TTR, DOR, TTP, TTNT, EFS, MRD(-), zmiana wielkości guza, QoL, zmiana w statusie ECOG
			2016-10-11			RCT	niezasłepione	· PFS	· TTP, TTNT, ORR, TTR, DOR, OS, PRO
	decytabina	Janssen-Cilag International NV	2012-09-20	S	T	RCT	niezasłepione	· OS	· CR + CRp
	bosutynib	Pfizer Ltd	2013-03-27	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· MCyR (PCyR lub CCyR)	-
			2018-02-22	extension		RCT	niezasłepione	MMR	Czas trwania CCyR, czas trwania MMR, EFS, OS
	ponatynib	Ariad Pharma Ltd	2013-07-01	S	T	jednoramienne	niezasłepione	· MCyR, (CCyR lub PCyR)	· CHR, MCyR, MMR, TTR, DOR, PFS, OS
								· MaHR	· CCyR, PCyR, MCyR, MMRTTR, DOR, PFS, OS
								· MaHR	
	obinutuzumab	Roche Registration Ltd	2014-07-23	S	T	RCT	niezasłepione	· PFS	· EFS, DFS, DOR, TTNT, OS, ORR, BORR, remisja molekularna
	idelalizyb	Gilead Sciences International Ltd	2014-09-18	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· ORR, LNR, OS
			2016-02-25	extension		RCT	niezasłepione	· PFS	· ORR, LNR, OS, PFS w ppulacji pacjentów z del(17p) i/lub m(TP53), CR
	ibrutinib	Janssen-Cilag International NV	2014-10-21	S	T	RCT	niezasłepione	· PFS	PFS, ORR, OS, QoL
			2016-04-28	extension		RCT	niezasłepione	· PFS	· ORR, OS, EFS, poprawa wskaźników hematologicznych, MRD (-), QoL
			2016-07-21	extension		RCT	zasłepione	· PFS	· ORR, OS, MRD (-), QoL, Poprawa wskaźników hematologicznych, TTI
			2019-06-27	extension		RCT	niezasłepione	PFS	PFS, Tempo trwałej poprawy poziomu hemoglobiny, Tempo trwałej poprawy liczby płytek krwi, IRR, MRD, ORR, OS, QoL,
2020-07-23			extension	RCT		niezasłepione	PFS	OS, PFS, QoL, ORR	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
BIAŁACZKA	blinatumomab	Amgen Europe B.V.	2015-11-23	S	T	jednoramienne	niezasłepione	· CR/CRh	· ORR, RFS, TTHR, OS, odsetek leczonych pacjentów, którzy przeżyli HSCT
			2018-07-26	extension		jednoramienne	niezasłepione	CR w ciągu 2 cykli	AEs, udział pacjentów poddawanych alloHSCT, TTHR, czas trwania CR, OS, RFS, udział pacjentów wytwarzających ADA
			2018-11-15	extension		jednoramienne	niezasłepione	wskaźnik MRD	Wskaźnik RFS, OS, Śmiertelność w ciągu 100 dni po alloHSCT, TTHR, czas trwania całkowitej odpowiedzi MRD
			2020-10-15	extension		jednoramienne	niezasłepione	CR/CRh	Wskaźnik MRD, czas trwania CR i CRh, wskaźniki CR i CRh, CR + CRh, OS, alloHSCT i śmiertelność 100-dniowa, AEs
			2021-05-20	extension		RCT	niezasłepione	EFS	Kluczowy: OSPozostałe: MRD, AEs, AlloHSCT
	asparaginaza	Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	2016-01-14	S	N	RCT	zasłepione	· biomarkery	· biomarkery, AEs, RFS, EFS, CR, MRD(-)
	pegaspargaza	Baxalta Innovations GmbH	2016-01-14	S	N	RCT	niezasłepione	· EFS, OS	-
						RCT	niezasłepione	· EFS, OS	· biomarkery
						RCT	niezasłepione	· średni całkowity odsetek zniszczonych komórek in vitro, redukcja in vivo (%) w bezwzględnej liczbie blastów w krwi obwodowej, redukcja in vivo (%) w nacieku białaczkowym w szpiku kostnym, odsetek zniszczonych komórek białaczkowych, pacjenci ze zdarzeniami białaczkowymi / pacjenci w ciągłym CR	-
						RCT	niezasłepione	· EFS	-

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁĘPIONE / NIEZASŁĘPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
BIAŁACZKA	wenetoklaks	AbbVie Ltd	2016-12-04	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· ORR, CRR, PRR, DoR, PFS, EFS, TTP, czas do 50% redukcji w bezwzględnej liczbie limfocytów (ALC), OS, odsetek pacjentów którzy przejdą do przeszczepu komórek macierzystych
			2018-09-20	extension		RCT	niezasłepione	PFS	CR, ORR, OS, MRD, PFS QoLw podgrupie wydzielonej ze względu na status delecji 17p: CR, ORR, MRD
			2020-01-30	extension		RCT	niezasłepione	PFS	PFS, ORR, CRR, MRD, ORR po zakończeniu leczenia skojarzonego, MRD po zakończeniu leczenia skojarzonego, wskaźnik odpowiedzi MRD u pacjentów z CR, OS, DOR, TTNT, QoL
			2021-04-22	extension		RCT	zasłepione	OS, CRR	CR, CRh, DOR, MDR, PRO, EFS, udział pacjentów z całkowitą remisją przed rozpoczęciem 2giego cyklu
	inotuzumab ozogamicin	Pfizer Limited	2017-06-29	S	T	RCT	niezasłepione	CR/CRi, OS	· CR/CRi, MRD(-), DOR, odsetek HSCT, PFS, QoL
	midostauryna	Novartis Europharm Ltd	2017-09-18	S	T	RCT	zasłepione	· OS	· kluczowe: EFS, inne: CR, DOR, SCT rate, OS, EFS, DFS
						jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, OS, TTR, PFS, odpowiedź histopatologiczna
	gemtuzumab ozogamicyny	Pfizer Europe MA EEIG	2018-04-19	S	T	RCT	niezasłepione	EFS	OS, RFS, odpowiedź hematologiczna, MRD
	duwelisyb	Secura Bio Limited	2021-05-19	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	ORR, OS, LNRR, HIR (rate of haematologic improvement), DOR
	gilteryty nib	Astellas Pharma Europe B.V.	2019-10-24	S	T	RCT	niezasłepione	OS, CR/CRh	kluczowe: EFS, TF, CRinne: LFS, czas remisji (CR, CRc, CR/CRh, CRi, CRp), PR, wskaźnik transfuzji, wskaźnik transplantacji, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	
BIAŁACZKA	tisagenlecleucel	Novartis Europharm Limited	2018-08-22	S	T	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	kluczowy: ORR, MRDinne: ORR, DOR, RFS, EFS, OS	
	akalabrutynib	AstraZeneca AB	2020-11-05	S	N	RCT	niezaślepienie	PFS	PFS, ORR, TTNT, OS	
						RCT	niezaślepienie	PFS	PFS, BOR, ORR, OS, DOR, TTNT, QoL	
	moksetumomab pasudotoks	AstraZeneca AB	2021-02-08	S	N	jednoramiennie	niezaślepienie	trwałe CR	CR, czas do CR, czas trwania CR, czas trwania HR, czas do HR, ORR, czas do OR, czas trwania OR, PFS, TTF	
	azacytydyna	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2009-08-02	S	N	RCT	niezaślepienie	OS	czas do transformacji w AML lub zgonu, czas do transformacji do AML, CHR i HR, CyR, PFS, nawrót po CR lub PR lub zgon, liczba transfuzji, liczba AE w trakcie ciężkich zakażeń	
			2015-09-24	extension		RCT	niezaślepienie	OS	1-roczytny wskaźnik OS, EFS, RFS, CR + CRi, DOR, CRC, AEs, QoL	
	glasdegib	Pfizer Europe MA EEIG	2020-06-26	S	T	RCT	niezaślepienie	OS	- CR- dla chorych na AML: CRi, stan morfologiczny wolny od białaczki, PR, PRi, MR, SD, CRC, CRm- dla chorych na MDS: CR szpiku, PR, SD, CRC, CRp, CRi	
	kwizartinib	Daiichi Sankyo Europe GmbH	odmowa	S	N	RCT	niezaślepienie	OS	EFS	
	dasatynib bezwodny			2010-10-21	extension		RCT	niezaślepienie	12-msc cCCyR	cCCyR, MMR, czas do całkowitego cCCyR, czas do całkowitego MMR, PFS, OS
				2018-04-26	extension		jednoramiennie	niezaślepienie	Wskaźnik MCyR/ CHR/ CCyR	Wskaźnik CHR/ MCyR, Wskaźniki BCR, czas do MCyR i czas trwania MCyR, czas do CCyR i czas trwania CCyR, czas do CHR i czas trwania CHR, PFS i DFS, OS, MMR, CMR
2018-12-13				extension		jednoramiennie	niezaślepienie	3-letni dwumianowy wskaźnik EFS	EFS, MRD(-), CRR	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
BIALACZKA	Nilotynib	Novartis Europharm Limited	2007-11-19	S		jednoramienne	niezaślepienie	MCyR	utrata MCyR, czas trwania MCyR, wskaźnik CHR, utrata CHR, czas trwania CHR, TTF, czas do AP lub BC, MMR, HSCT, OS
			2010-09-23	extension	N	RCT	niezaślepienie	Wskaźnik MMR po 12 msc	Kluczowe: wskaźnik trwałego MMR po 24 msc Główne: Wskaźnik najlepszego 12-msc CCyRInne: współczynniki BCR-ABL/ABL, czas do MMR, czas trwania MMR, czas spędzony w MMR, czas trwania CCyR, odsetek potwierdzonych CHR do 3 i 12 miesięcy, EFS, PFS, TTP, OS
	Imatynib	Novartis Europharm Limited	2013-05-30	extension	N	jednoramienne	niezaślepienie	EFS	OS
INNE CHOROBY HEMATOLOGICZNE	fedratynib	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	2021-02-08	S	T	RCT jednoramienne	zaślepienie niezaślepienie	RR śledzony (zmniejszenie $\geq 35\%$)	objawy RR (zmniejszenie $\geq 50\%$), TSS, OS, PFS, RR śledzony $\geq 25\%$ SVR (RR25), RR śledzony pod koniec cyklu 3, czas odpowiedzi śledzony
	ropeginterferon alfa-2b	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH	2019-02-15	S	N	RCT	niezaślepienie	CHR + normalizacja śledzony	kluczowe: CHR (z wyłączeniem normalizacji śledzony)inne: DRR, TFDR, czas do pierwszej odpowiedzi (z oaz bez normalizacji śledzony), DOR, liczba wykonanych flebotomii, Hct, leukocyty, płytki, rozmiar śledzony, objawy, zmiana obciążenia allelicznego JAK2, QoL (EQ-5D)

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
INNE CHOROBY HEMATOLOGICZNE	awaprytynib	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.	2022-01-27	extension	T	jednoramienne	niezaślepienie	ORR	ocena objawów (AdvSM-SAF TSS), ORR, TTR, TTCR/CRh, DOR, OS, zmniejszenie liczby komórek mastocytowych szpiku $\geq 50\%$, spadek tryptazy $\geq 50\%$, zmniejszenie frakcji alleli KIT D816V $\geq 50\%$, zmniejszenie objętości śledziony $\geq 50\%$, QoL
	ruksolitynib	Novartis Europharm Limited	2015-01-22	extension	N	RCT	niezaślepienie	Odpowiedź podstawowa	Trwała odpowiedzi podstawowej, CHR
	awaprytynib	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.	2022-01-27	extension	T	jednoramienne	niezaślepienie	ORR	ocena objawów (AdvSM-SAF TSS), ORR, TTR, TTCR/CRh, DOR, OS, zmniejszenie liczby komórek mastocytowych szpiku $\geq 50\%$, spadek tryptazy $\geq 50\%$, zmniejszenie frakcji alleli KIT D816V $\geq 50\%$, zmniejszenie objętości śledziony $\geq 50\%$, QoL
RAK PŁUCA	gefitynib	AstraZeneca AB	2009-06-26	S	N	RCT	niezaślepienie	· PFS	· OS, ORR, QoL, poprawa symptomów
						RCT	niezaślepienie	· OS	· PFS, ORR, PRO
						RCT	zaślepienie	· OS	· TTF, ORR, QoL
	kryzotynib	Pfizer Ltd	2012-10-23	S	N	jednoramienne	niezaślepienie	· ORR	· TTR, DOR, DCR, PFS, OS
			2015-10-22	extension		RCT	niezaślepienie	· PFS	· ORR, OS, DCR, TTP, DOR, TTR- inne: PRO, HCRU
			2016-07-21	extension		jednoramienne	niezaślepienie	· ORR	· DCR, DOR, TTR, PFS, TTP, OS
	afatynib	Boehringer Ingelheim International GmbH	2013-09-25	S	N	RCT	niezaślepienie	· PFS	· kluczowe: OR, DC, OS- inne: zmniejszenie guza, zmiana wagi ciała, HRQoL, bezpieczeństwo
			2016-02-25	extension		RCT	niezaślepienie	· PFS	· OS, OR, DCR, kurczenie się guza, HRQoL
	nintedanib	Boehringer Ingelheim International GmbH	2014-11-21	S	N	RCT	zaślepienie	· PFS	· PFS, OS, poprawa kliniczna, odpowiedź guza, QoL, bezpieczeństwo

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK PŁUCA	cerytynib	Novartis Europharm Ltd	2015-05-06	S	N	jednoramiennie	niezasłepione	· ORR (CR+PR), DOR	PFS, OS
			2017-05-18	extension		RCT	niezasłepione	· PFS	· OS, ORR, DOR, DCR, TTR, PFS, OIRR, IDCR, ICBR, DOIR, QoL
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2015-09-24	extension	N	RCT	niezasłepione	· OS	· ORR, DOR, TTR, PFS, QoL, ekspresja PD-L1
			2016-02-25	extension		RCT	niezasłepione	· OS	· ORR, PFS, DOR, TTR, OS i ORR na podstawie statusu PD-L1
			2020-09-17	extension		RCT	niezasłepione	OS	PFS, ORR, DOR, TTR
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	2016-06-23	extension	N	RCT	niezasłepione	· OS dla TPS \geq 50% oraz populacji TPS \geq 1%, PFS dla TPS \geq 50% oraz populacji TPS \geq 1%	· ORR, TTR, HRQoL
			2016-12-15	extension	N	RCT	niezasłepione	· PFS	· OS, ORR
			2018-07-26	extension		RCT	zasłepione	OS, PFS	ORR, DOR
			2019-01-31	extension	N	RCT	zasłepione	PFS, OS	ORR, DOR, toksyczność
	ozymertynib	AstraZeneca AB	2016-02-02	S	N	jednoramiennie	niezasłepione	· ORR	· DoR, DCR, zmniejszanie się guza, PFS, OS
						jednoramiennie	niezasłepione	· ORR	· DoR, DCR, zmniejszanie się guza, PFS, OS
			2018-04-26	extension		RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, DCR, QoL
			2021-04-22	extension		RCT	zasłepione	DFS	współczynnik DFS po 2,3,4 i 5 latach, OS, OS po 2,3,4,5 latach, HRQoL
	necytumumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2016-02-15					· OS	· PFS, ORR, TTF, DCR
	ramucyrumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2015-12-17	extension	N	RCT	zasłepione	· OS	· PFS, ORR, DCR
			2019-12-12	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, DCR, DOR, QoL
	alektynib	Roche Registration Limited	2017-02-16	S	N	jednoramiennie	niezasłepione	· ORR	· ORR, DCR, DOR, PFS, OS, CORR, CDOR, CPR
jednoramiennie						niezasłepione	· ORR	· ORR, DCR, DOR, PFS, CORR, CDOR, CPRs, OS,	
2017-12-10			extension	RCT		niezasłepione	· PFS	· PFS, TTP, ORR, DOR, OS, CORR, CDOR	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁĘPIONE / NIEZASŁĘPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK PŁUCA	atezolizumab	Roche Registration Limited	2017-09-20	S	N	RCT	niezasłepione	· OS	· PFS, ORR, DOR
						RCT	niezasłepione	· OS	· PFS, ORR, DOR
			2019-01-31	extension		RCT	niezasłepione	PFS i OS w populacji ITT-WT	PFS, OS w pozostałych populacjach, ORR, DOR
			2019-07-25	extension		RCT	niezasłepione	Kluczowe: PFS, OS, ORR, DOR, Pozostałe: PFS, OS w populacji ITT-WT	PFS, OS, ORR, DOR, TTD, redukcja symptomów, HRQoL
						RCT	zasłepione	PFS, OS	ORR, DOR
			2021-03-25	extension		RCT	niezasłepione	OS	PFS-INV, ORR, DOR
			2022-04-22	extension		RCT	niezasłepione	DFS	OS, DFS, 3-letnie i 5-letnie wskaźniki DFS
	dabrafenib	Novartis Europharm Limited	2017-02-23	extension	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, PFS, OS
	trametynib	Novartis Europharm Limited	2017-02-23	extension	N				
	durwalumab	AstraZeneca AB	2018-09-21	S	N	RCT	zasłepione	PFS, OS	przewidywane przeżycie (24 m), PFS, TTDM, ORR, DOR, PFS2, QoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)
			2020-07-23	extension	N	RCT	niezasłepione	OS	PFS, ORR, PFS6, PFS12, OS18, ADA, QoL
	entrektynib	Roche Registration GmbH	2020-07-31	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	DOR, TTR, CBR, CNS-PFS, IC-ORR, CNS-PFS, QoL
						jednoramienne	niezasłepione	ORR, DOR, BOR	CBR, PFS, OS, CNS-PFS, ORR, IC-ORR, IC-DOR, IC-PFS
						jednoramienne	niezasłepione	ORR, DOR	CBR, PFS, OS, CNS-PFS, ORR, IC-ORR, IC-DOR, IC-PFS
	pralsetynib	Roche Registration GmbH	2021-11-18	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	DOR, PFS, OS, CBR, DCR
	brygatynib	Takeda Pharma A/S	2018-11-22	S	N	RCT	niezasłepione	ORR	ORR, intracranial ORR, intracranial PFS, TTR, DOR, TOT, DCR, PFS, OS, QoL
			2020-02-27	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	ORR, IC-ORR, IC-PFS, OS, DOR, TTR, DCR, bezpieczeństwo i tolerancja, QoL
	tepotynib	Merck Europe B.V.	2022-02-16	S	N	jednoramienne	niezasłepione	OR	OR, DOR, ODC, PFS, OS, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK PŁUCA	lorlatynib	Pfizer Europe MA EEIG	2019-05-06	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	IC TTR, IC DOR, PFS, OS, prawdopodobieństwo przeżycia
			2021-12-16	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, PFS, IC-ORR, IC-TTP, IC-DOR, TTR, IC-TTR, QoL, biomarkery
	sotorasib	Amgen Europe BV	2022-01-06	S	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	DOR, DC, TTR, PFS, OS, 12-msc OS, 6-msc i 12-msc PFS
	selperkatynib	Eli Lilly Nederland B.V.	2021-02-11	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	ORR, DOR, PFS, OS, TTR, TTBR, CBR, PFS, CNS ORR, CNS DOR
	amiwantamab	Janssen-Cilag International N.V.	2021-12-09	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	DOR, PFS, OS, CBR, TTF
	dakomitynib	Pfizer Europe MA EEIG	2019-04-02	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, TTF, PFS, PRO
	cemiplimab	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)	2021-05-20	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS	kluczowe: ORR;inne: DOR, QoL
	bewacyzumab	Roche Registration GmbH	2016-04-28	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	DOR, QoL, OS, RR, DCR,
	Ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2020-09-17	extension	N	RCT	niezasłepione	OS	PFS, PFS2, ORR, BOR, DOR, TTR
2021-04-22			extension	RCT		niezasłepione	OS	PFS, ORR, DOR, TTR, DCR, ekspresja PD-L1	
RAK PIERSI	eribulina	Eisai Europe Ltd	2011-03-17	S	N	RCT	niezasłepione	OS	PFS, ORR, DOR, AEs
			2014-05-24	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS	QoL, ORR, DOR, symptomy związane z guzem (VAS), przeżycie jedno-, dwu- i trzyletnie, bezpieczeństwo
	ewerolimus	Novartis Europharm Limited	2012-06-21	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, CBR, ORR, TTR, DOR, czas do pogorszenia, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁĘPIONE / NIEZASŁĘPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK PIERSI	pertuzumab	Roche Registration Limited	2013-04-03	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· OS, PFS, ORR, DoR, TTP, biomarkery
			2015-06-25	extension		RCT	niezasłepione	· pCR	· odpowiedź kliniczna CRR, czas do odpowiedzi klinicznej TCR, wskaźnik operacji oszczędzających piersi, DFS, PFS, biomarkery
						RCT	niezasłepione	bezpieczeństwo kardiologiczne: występowanie incydentów objawów kardiologicznych, klinicznie istotne obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory	· kluczowe: pCR- inne: odpowiedź kliniczna CRR, czas do odpowiedzi klinicznej TTPCR, wskaźnik operacji oszczędzających piersi, OS, PFS, DFS
			2018-04-26	extension		RCT	zasłepione	IDFS	IDFS-SPNBC (IDFS zawierający drugi pierwotny nowotwór poza piersią), DFS, OS, RFI, DRFI
	trastuzumab emtanzyna	Roche Registration Ltd	2013-11-15	S	N	RCT	niezasłepione	· PFS, OS	· ORR, TTF, TTP
			2019-11-14	extension		RCT	niezasłepione	IDFS	IDFS-SPNB, DFS, OS, DRFI
	pertuzumab/trastuzumab	Roche Registration GmbH	2020-12-21	S	N	RCT	niezasłepione	stężenie pertuzumabu w surowicy podczas 7 cyklu	pCR, IDFS, EFS, OS
	palboccyklib	Pfizer Limited	2016-09-11	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· OR, DOR, CBR, OS, PRO, QoL
						RCT	zasłepione	· PFS	· OS, OR, DOR, DC, biomarkery, QoL, bezpieczeństwo i tolerancja
	ryboccyklib	Novartis Europharm Ltd	2017-08-22	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· kluczowy: OS; ORR, CBR, status ECOG
			2018-11-15	extension		RCT	zasłepione	PFS	Kluczowy: OSInne: ORR, CBR, TTR, DOR, TTD, QoL, bezpieczeństwo, tolerancja
						RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, CBR, TTR, DOR, TTD, status rozwoju (PS), bezpieczeństwo, tolerancja, QoL
	sacytuzumab gowitekan	Gilead Sciences Ireland UC	2021-11-22	S	N	RCT	niezasłepione	· PFS	· PFS, OS, ORR, TTR, DOR, CBR, QoL
neratinib	Pierre Fabre Medicament	2018-08-31	S	N	RCT	zasłepione	iDFS	DFS, DDFS, TDDR, częstość nawrotów w OUN, OS	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK PIERSI	olaparyb	AstraZeneca AB	2019-02-28	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, PFS2, ORR, QoL, TFST, TSST
	trastuzumab derukstekan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	2021-01-18	W	N	RCT	niezasłepione	ORR, DCR, CBR, DOR	ORR, DCR, CBR, DOR
						jednoramienne	niezasłepione	ORR	ORR, DCR, CBR, DOR, PFS, OS, najlepsza zmiana procentowa sumy średnic mierzalnych guzów
	abemacyklib	Eli Lilly Nederland B.V.	2018-09-26	S	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, DCR, CBR, bezpieczeństwo, QoL
			2022-02-24	extension	N	RCT	niezasłepione	IDFS	IDFS, OS, DRFS, QoL
	tukatynib	Seagen B.V.	2021-02-11	S	N	RCT	zasłepione	PFS	kluczowe: PFS w grupie osób z przerzutami do mózgu, OSinne: ORR, PFS, DOR, CBR
	talazoparyb	Pfizer Europe MA EEIG	2019-06-20	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	ORR, OS, bezpieczeństwo
	alpelisyb	Novartis Europharm Limited	2020-07-27	S	N	RCT	zasłepione	PFS	kluczowe: OS dla chorych z mutacją PIK3CAinne: OS i PFS dla chorych bez mutacji PIK3CA, ORR, CBR, CR, QoL
	atezolizumab	Roche Registration GmbH	2019-06-27	extension	N	RCT	zasłepione	PFS, OS	ORR, DOR, TTD/HRQoL
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	2021-09-16	extension	N	RCT	zasłepione	PFS, OS	ORR, DOR, DCR, QoL
2022-04-22			extension	RCT		zasłepione	pCR (ypT0/Tis ypN0), EFS	OS, pCR (ypT0 ypN0), pCR (ypT0/Tis ypN0), EFS, AEs, QoL	
RAK SKÓRY	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2011-07-13	S	N	RCT	zasłepione	· OS	· BORR, MDRR, DOR, PFS, TTP
			2013-09-19	extension		RCT	zasłepione	· OS	· PFS, wskaźniki przeżycia, DCR, HRQoL, BOR, BORR, DOR, TTR
			2017-12-14	extension		jednoramienne	niezasłepione	· wskaźnik OS, zgony, AEs	· DCR, PFS, BORR, OS
			2018-04-26	extension		RCT	zasłepione	PFS, OS	ORR, różnice w OS, ORR oraz PFS pomiędzy grupami, ekspresja PD-L1, HRQoL
	wemurafenib	Roche Registration Ltd	2012-02-17	S	N	RCT	niezasłepione	· OS, PFS	· BORR, DOR, TTR

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK SKÓRY	dabrafenib	Novartis Europharm Limited	2013-08-26	S	N	RCT	niezasłepione	· PFS	· OS, PFS2, ORR, DOR
			2015-07-23	extension		RCT	zasłepione	· PFS	· OS, ORR, DOR, bezpieczeństwo, stężenie leków pomiędzy ramionami skojarzenia i monoterapii
						RCT	niezasłepione	· OS	· PFS, ORR, DOR
			2018-07-26	extension		RCT	zasłepione	RFS	OS, DMFS, FFR
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2015-06-19	S	N	RCT	zasłepione	· OS	· PFS, ORR
			2016-04-01	extension		RCT	niezasłepione	· ORR, OS	PFS, BOR, DOR, TTR, QoL
					2018-06-28	extension	RCT	zasłepione	· PFS, OS
			RCT	zasłepione			RFS	zgony, AEs, RFS według PD-L1, QoL	
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	2015-07-17	S	N	RCT	zasłepione	· PFS, OS	· ORR, DOR (na podstawie CR lub PR) ORR, PFS i OS przy dodatnim biomarkercie PD-L1
			2018-10-18	extension		RCT	niezasłepione	· PFS, OS	· RR, DOR, HRQoL, bezpieczeństwo
						RCT	zasłepione	RFS w grupie ITT, RFS w grupie z pozytywnym PD-L1	DMFS, OS
			2022-05-19	extension		RCT	zasłepione	RFS	DMFS, OS, AEs, Przerwanie leczenia z powodu AEs
	kobimetynib	Roche Registration Ltd	2015-11-20	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· OS, ORR, DOR, TTR, PFS (IRF)
	Talimogen laherparepwek	Amgen Europe B.V.	2015-12-16	S	N	RCT	niezasłepione	· DRR	· OS, ORR, TTR, DOR, TTF
	wismodegib	Roche Registration Ltd	2013-07-12	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, PFS, OS, ORR, QoL
	sonidegib	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	2015-08-14	S	N	RCT	zasłepione	· ORR	· kluczowe: DOR, CRR; inne: TTR, PFS, OS, QoL
	awelumab	Merck Serono Europe Limited	2017-09-18	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· DOR, PFS, OS, AEs, biomarkery
cemiplimab	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)	2019-06-28	W	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	ORR, DOR, PFS, OS, CR, TTR, DCR, DDCR, QoL	
		2021-05-20	extension	N	jednoramienne	niezasłepione	ORR	ORR, DOR, PFS, OS, TTR, CRR, DCR, dDCR	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK SKÓRY	trametynib	Novartis Europharm Limited	2014-06-30	S	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS	PFS, OS, ORR, DOR, bezpieczeństwo
						RCT	niezasłepione	PFS, RR, DOR, AEs	OS, parametry PK
			2015-07-23	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, bezpieczeństwo, stężenia leków pomiędzy ramionami skojarzenia i monoterapii
						RCT	niezasłepione	OS	PFS, ORR, DOR
	2018-07-26	extension	N	RCT	zasłepione	RFS	OS, DMFS, FFR		
	enkorafenib	Pierre Fabre Medicament	2018-09-19	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	kluczowe: PFS;Inne: OS, ORR, TTR, DCR, DOR, QoL
Binimetynib	Pierre Fabre Medicament	2018-09-20	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	Kluczowy: PFS;Inne: OS, ORR, TTR, DCR, DOR, QoL	
RAK PĘCZERZA	winflunina	Pierre Fabre Médicament	2009-09-21	S	N	RCT	niezasłepione	· OS	· PFS, RR, DCR, QoL, CB (clinical benefit)
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2017-04-21	extension	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR	· PFS, OS
			2022-02-24	extension	N	RCT	zasłepione	DFS	OS, DSS, NUTRFS (Non Urothelial Tract Recurrence FreeSurvival)
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	2017-07-20	extension	N	RCT	niezasłepione	· PFS, OS	· ORR, DOR, PFS
	atezolizumab	Roche Registration Limited	2017-09-21	S	N	jednoramienne	niezasłepione	· ORR, ORR (IRF oraz w 2-kohorcie w ocenie badacza)	· ORR, PFS, DOR, OS, OS 1-roczyzny
						RCT	niezasłepione	· OS	· ORR, PFS, DOR
enfortumab wedotyny	Astellas Pharma Europe B.V.	2022-04-13	S	N	RCT	niezasłepione	OS	PFS, ORR, DOR, DCR	
RAK NERKI	ewerolimus	Novartis Europharm Limited	2009-03-08	S	N	RCT	zasłepione	· PFS	· ORR, OS, QoL
	pazopanib	Novartis Europharm Limited	2010-06-14	S	N	RCT	zasłepione	PFS	kluczowy: OS;Inne: RR, CRR+PRR+ 6-msc SD, DOR, TTR
	aksytynib	Pfizer Ltd	2012-09-03	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	kluczowe: PFS, OS, ORR, DOR;Inne: QoL
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2016-02-25	extension	N	RCT	niezasłepione	· OS	· ORR, PFS, DOR, status PD-L1 jako czynnik predykcyjny OS, ORR, PFS, QoL
			2018-11-15	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS, ORR, DOR, TTR	PFS, OS, ORR, AEs
			2021-02-25	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR
	lenwatynib	Eisai Europe Ltd	2016-08-25	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR, DCR, trwała SD
			2021-10-14	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR
	kabozantynib	Ipsen Pharma	2016-09-09	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR
2018-03-22			extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR	
2021-02-25			extension	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR	

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK NERKI	tiwozanib	EUSA Pharma (UK) Limited	2017-08-24	S	N	RCT	niezasłepione	PFS	OS, ORR, DOR, SD, QoL, bezpieczeństwo, parametry PK
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	2019-07-25	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS, OS	ORR, DOR, DCR
			2021-10-14	extension		RCT	niezasłepione	PFS	kluczowe: OS, ORRinne: bezpieczeństwo, QoL, PFS2, parametry PK
			2021-12-16	extension		RCT	zasłepione	DFS	OS
	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2018-11-15	extension	N	RCT	niezasłepione	ORR, DOR, TTR, PFS, OS	ORR, PFS, OS, AEs
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	degareliks	Ferring Pharmaceuticals A/S	2009-02-17	S	N	RCT	niezasłepione	prawdopodobieństwo osiągnięcia testosteronu $\leq 0,5$ ng/ml od 28. do 364. dnia	biomarkery (stężenia zmiana w poziomie PSA, testosteronu, LH, FSH, czas do wzrostu PSA,) QoL, AEs
			2021-09-16	extension	N	RCT	niezasłepione	% zmiany objętości gruczołu krokowego	zmiana IPSS; zmiana poziomu testosteronu, PSA i estradiolu; QoL
						RCT	niezasłepione	Różnica skumulowanego prawdopodobieństwa testosteronu na poziomie kastracji ($\leq 0,5$ ng/ml) od dnia 28. do dnia 364.	różnica w skumulowanym prawdopodobieństwie stężenia testosteronu na poziomie kastracyjnym ($\leq 0,5$ ng/ml) od dnia 28. do dnia 364. prawdopodobieństwa skumulowane testosteronu na poziomie kastracyjnym od dnia 56. do dnia 364., brak niepowodzenia PSA, przeżycie wolne od progresji PSA (PSA PFS), PFS
						jednoramiennie	niezasłepione	PFS	cPFS, TTNT, OS, Odsetek pacjentów przechodzących z antagonistów LHRH na agonistów LHRH, AEs

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	dichlorek radu Ra223	Bayer AG	2013-11-13	S	N	RCT	zasłepione	OS	TTP, potwierdzona całkowita odpowiedź ALP, czas do pierwszego SRE, całkowita normalizacja ALP, czas do progresji PSA
	padeliporfin	STEBA Biotech S.A	2017-11-10	S	N	RCT	nizaślepione	brak definitywnie potwierzonego raka, TTP	całkowita liczba ognisk dodatnich raka, powiadomienie o rozpoczęciu jakiegokolwiek terapii radykalnej, odsetek pacjentów z ciężkim zdarzeniem związanym z rakiem gruczołu krokowego
	relugolix	Accord Healthcare S.L.U.	2022-04-29	S	N	RCT	nizaślepione	wskaźnik trwałej kastracji	kluczowe: supresja testosteronu, odpowiedź PSA, wskaźnik całkowitej kastracji, poziom FSH, CRFS, TTRinne: utrzymanie wskaźnika całkowitej kastracji, odpowiedź PSA, czas do progresji PSA, TTR, QoL
	apalutamid	Janssen-Cilag International NV	2019-01-14	S	N	RCT	zasłepione	MFS (Metastasis-free survival)	OS, TTM (Time to metastasis), PFS, czas do objawowej progresji, Czas do rozpoczęcia chemioterapii, biomarkery
			2019-12-12	extension		RCT	zasłepione	OS, rPFS	czas do rozpoczęcia chemioterapii, czas do pogorszenia się bólu, czas do rozpoczęcia przewlekłego użycia opioidów, czas do SRE
	leuprorelina	Accord Healthcare S.L.U.	2022-05-24	S	N	jednoramienne	nienzaślepione	bezpieczeństwo, % pacjentów z testosteronem \leq 50 ng/dL w 28. dniu oraz od 28 do 336 dnia, parametry PK	poziom PSA, poziom LH, % pacjentów z testosteronem > 50 ng/dL
	darolutamid	Bayer AG	2020-03-27	S	N	RCT	zasłepione	MFS	OS, czas do nasilenia bólu, czas rozpoczęcia chemioterapii, SSE

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁĘPIONE / NIEZASŁĘPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	olaparyb	AstraZeneca AB	2020-09-17	extension	N	RCT	niezasłepione	rPFS	kluczowe: ORR, rPFS, progresja bólu, OSinne: czas do pierwszego SSRE, DOR, czas do użycia opiatów w leczeniu bólu, odpowiedź PSA50, współczynnik konwersji CTC, PFS2, QoL, ORR, progresja bólu, OS
	kabazytaksel	Teva B.V.	2011-01-20	S	N	RCT	niezasłepione	OS	PFS, OR, odpowiedź bólu, progresja bólu, TTP
RAK JELITA GRUBEGO	aflibercept	Sanofi-Aventis Groupe	2013-01-02	S	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, RR
	regorafenib	Bayer Pharma AG	2013-08-26	S	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, ORR, DCR
	ramucyrumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2015-12-17	extension	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, ORR, PRO, bezpieczeństwo, ocena immunogenności, ocena stężeń leku
	triflurydyna/typiracyl	Les Laboratoires Servier	2016-04-25	S	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, TTF, ORR, DCR, DOR
	enkorafenib	Pierre Fabre Medicament	2020-04-30	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, ORR	kluczowe: OS; inne: ORR, PFS, PFS2, DOR, TTR, QoL, OS, AEs, parametry PK
	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021-05-20	extension	N	RCT	niezasłepione	ORR	ORR, DCR
	tegafor/gimeracyl/oteracyl	Nordic Group BV	2021-12-16	extension	N	przegląd literatury (przegląd systematyczny i metaanaliza)	-	PFS	OS, ORR
	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021-05-20	extension	N		niezasłepione	ORR, DOR	ORR, DCR
	ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 specyficzne dla ludzkiej interleukiny-1 alfa	XBiotech Germany GmbH	autoryzacja odrzucona						
NOWOTWÓR ŻOŁĄDKA	tegafor/gimeracyl/oteracyl	Nordic Group BV	2011-03-14	S	N	RCT	niezasłepione	OS	ORR, PFS
			2014-10-23	extension	N	jednoramienne RCT	niezasłepione	OS	ORR, PFS, OS
	triflurydyna/typiracyl	Les Laboratoires Servier	2019-07-25	extension	N	RCT	zasłepione	OS	kluczowe: PFS, bezpieczeństwoinne : ORR, DCR, TTD, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
NOWOTWÓR ŻOŁĄDKA	ramucyrumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2014-12-19	S	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, ORR, QoL
						RCT	zasłepione	OS	PFS, ORR, TTP, BOR, QoL
NOWOTWÓR PODŚCIELISKO WY PRZEWODU POKARMOWEGO	awaprytynib	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.	2020-09-24	S	T	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	DOR, RR, PFS, CBR, parametry PK, mutacje i zmiany w nowotworze
	regorafenib	Bayer Pharma AG	2014-06-26	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, TTP, ORR, DCR
	ripretynib	Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.	2021-11-18	S	T	RCT	zasłepione	PFS	ORR, OS, TTP, DOR, DCR, QoL
RAK PRZEŁYKU	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2020-10-15	extension	N	RCT	niezasłepione	OS	ORR, PFS, DCR, DOR, TTR, BOR, maksymalna zmiana procentowa
			2021-06-24	extension		RCT	zasłepione	DFS	OS, wskaźniki OS
			2021-09-16	extension		RCT	niezasłepione	OS, PFS	OS, PFS, ORR
			2022-02-24	extension		RCT	niezasłepione	OS, PFS	OS, PFS, ORR
	2022-02-24	extension		RCT	niezasłepione	OS, PFS	OS, PFS, ORR		
	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2022-02-24	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS	OS, PFS, ORR
pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	2021-05-20	extension	N	RCT	zasłepione	ORR	ORR, DOR, bezpieczeństwo HRQoL	
RAK TRZUSTKI	trójwodny chlorowodorek irynotekanu	Baxalta Innovations GmbH	2016-10-14	S	T	RCT	niezasłepione	OS	PFS, TTF, ORR, CBR, marker guza CA19-9
	olaparyb	AstraZeneca AB	2020-05-28	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, ORR, DCR, QoL
	ewerolimus	Novartis Europharm Limited	2011-07-21	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR
RAK WĄTROBOWO KOMÓRKOWY	regorafenib	Bayer Pharma AG	2017-07-04	extension	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, TTP, ORR, DCR
	lenwatynib	Eisai Europe Ltd	2018-06-28	extension	T	RCT	niezasłepione	OS	PFS, TTP, ORR, QoL
	ramucyrumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2019-06-27	extension	N	RCT	zasłepione	OS	PFS, TTP, ORR, QoL
	kabozantynib	Ipsen Pharma	2018-09-20	extension	N	RCT	zasłepione	OS	ORR, PFS
	atezolizumab	Roche Registration GmbH	2020-09-17	extension	N	RCT	niezasłepione	OS, PFS	ORR, DOR, PFS, TTD
RAK DRÓG ŻOŁCIOWYCH	pemigatynib	Incyte Biosciences Distribution B.V.	2021-03-26	W	T	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	DOR, PFS, ORR, DCR, OS
RAK TARCZYCY	wandetanib	Genzyme Europe BV	2012-02-16	W	N	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, odpowiedź biochemiczna (CTN i CEA)
			2016-10-10	extension	N	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	OS, PFS
	kabozantynib	Ipsen Pharma	2014-03-21	W	T	RCT	zasłepione	PFS	OS, ORR, DSR, DOR, czas trwania stabilnej choroby

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RAK TARCZYCY	lenwatynib	Eisai Europe Ltd	2015-05-28	S	T	RCT	zaślepione	PFS	ORR, OS
	selperkatynib	Eli Lilly Nederland B.V.	2021-02-11	W	N	jednoramienne	niezaślepione	ORR	DOR,, PFS, OS, TTR, TTBR, CBR, PFS, CNS ORR, CNS DOR
NOWOTWÓR JAJNIKA	olaparyb	AstraZeneca AB	2014-12-16	S	T	RCT	zaślepione	· PFS	OS, BOR, RR, DCR, DOR, rozmiar guza, TTP, bezpieczeństwo, TDT, QoL
			2018-02-22	extension		RCT	zaślepione	· PFS	OS, PFS2, TFST, TSST, TDT, TTP, QoL
			2019-04-26	extension		N	RCT	zaślepione	· PFS
			2020-09-17	extension	N	RCT	zaślepione	· PFS	PFS2, OS, TTD, TFST, BOR, QoL
			2020-09-17	extension	N	RCT	zaślepione	· PFS	OS, TTP, PFS2, TFST, TSST, PRO
	niraparyb	Tesaro UK Limited	2017-11-16	S	T	RCT	zaślepione	PFS	TFST, CFI (okres bez chemioterapii), PFS2, TTST, OS, PRO
			2020-09-17	extension		RCT	zaślepione	PFS	OS, TFST, PFS2, PRO, czas do progresji CA-125, wyniki kolejnego leczenia p/nowotworowego
	liposomalny chlorowodorek doksorubicyny	Accord Healthcare S.L.U.	2022-05-31	S	N	-	-	-	-
	rukaparyb	Clovis Oncology Ireland Limited	2018-03-22	W	N	jednoramienne	niezaślepione	ORR	-
			2018-03-22	W	N	jednoramienne	niezaślepione	PFS	-
			2018-12-13	extension	N	RCT	zaślepione	PFS	Czas do 4-punktowego i 8-punktowego zmniejszenia podskali DRS-P FOSI-18, OS, PFS, AEs

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY	relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Gedeon Richter Plc.	2021-07-16	S	N	RCT	zasłepione	odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie wyjściowej objętości MBL w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, mierzone za pomocą oznaczania alkalicznej hematyny	odsetek kobiet, u których wystąpił brak miesiączki w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, poziom MBL, QoL (UFS-QoL), poziom hemoglobiny, odczuwalny ból (skala NRS), rozmiar mięśniaków macicy, rozmiar macicy
						RCT	zasłepione	odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie wyjściowej objętości MBL w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, mierzone za pomocą oznaczania alkalicznej hematyny	odsetek kobiet, u których wystąpił brak miesiączki w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, poziom MBL, QoL (UFS-QoL), poziom hemoglobiny, odczuwalny ból (skala NRS), rozmiar mięśniaków macicy, rozmiar macicy

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY	linzagoliks choliny	ObsEva Ireland Ltd	2022-06-14	S	N	RCT	zasłepione	odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu	pierwsze: odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu kluczowe: czas, w którym kobiety osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu, brak menstruacji w 24. tygodniu, czas do braku menstruacji, liczba dni krwawienia w ciągu ostatnich 28 dni, hemoglobina u pacjentów z niedokrwistością inne: ból, objętość macicy, objętość mięśniaków, QoL
						RCT	zasłepione	odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu	pierwsze: odsetek kobiet, które osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu kluczowe: czas, w którym kobiety osiągnęły wartość MBL < 80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w 24. tygodniu, brak menstruacji w 24. tygodniu, czas do braku menstruacji, liczba dni krwawienia w ciągu ostatnich 28 dni, hemoglobina u pacjentów z niedokrwistością inne: ból, objętość macicy, objętość mięśniaków, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
MIĘŚNIAK GŁADKOKOMÓRKOWY	octan uliprystalu	Gedeon Richter Ltd.	2012-02-22	S	N	RCT	zasłepione	· odsetek pacjentek z redukcją krwawienia z macicy zdefiniowany jako wynik PBAC <75 na zakończenie wizyty, podczas której podawane jest leczenie; zmiana objętości mięśniaka	zmiana w zakresie wzorca miesiączkowania oraz w Hb, HCT i ferrytynie, % pacjentek z brakiem miesiączki; % pacjentek z Hb>12 g/dl i Hct>36%, % pacjentek z co najmniej 25% redukcją całkowitej objętości ocenianego mięśniaka, zmiana objętości macicy; zmiana ogólnego wyniku bólu; zmiana w objawach związanych z mięśniakami macicy; QoL
						RCT	zasłepione	· odsetek pacjentów z redukcją krwawienia z macicy zdefiniowany jako wynik PBAC <75 na zakończenie wizyty, podczas której podawane jest leczenie	zmiana względem wartości wyjściowej w zakresie wzorca miesiączkowania oraz w Hb, HCT i ferrytynie u pacjentek z brakiem miesiączki; zmiana objętości macicy; zmiana wielkości całkowitej 3 największych mięśniaków; zmiana ogólnego wyniku bólu; zmiana w objawach związanych z mięśniakami macicy; QoL
			2015-04-23	extension	N	RCT	zasłepione	% pacjentek z brakiem miesiączki na zakończenie obu cykli leczenia (1 i 2) oraz na zakończenie wszystkich cykli leczenia	· % pacjentek z brakiem miesiączki, odsetek dni z krwawieniem z macicy, odsetek dni z ciężkim krwawieniem z macicy, średni czas do braku miesiączki, objętość mięśniaków, ból, QoL
MIĘSAK	mifamurtyd	Takeda France SAS	2009-06-03	S	T	RCT	niezasłepione	· DFS	· OS
	pazopanib	Novartis Europharm Limited	2012-05-24	extension	N	RCT	zasłepione	PFS	kluczowy: OSinne: PFS dla 3 typów histologicznych, ORR, TTR, DOR
	olaratumab	Eli Lilly Nederland B.V.	2016-09-11			RCT	niezasłepione	PFS	· OS, 3-mies. PFS, ORR, CTS

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZASŁEPIONE / NIEZASŁEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
MIĘSAK	erybulina	Eisai Europe Ltd	2016-04-01	extension	N	RCT	niezasłepione	· OS	PFS, PFR w 12. tyg., CBR, bezpieczeństwo, parametry PK
	liposomalny chlorowodorek doksorubicyny	Accord Healthcare S.L.U.	2022-05-31	S	N	-	-	-	-
NOWOTWÓR NEUROENDOKRYNNY	ewerolimus	Novartis Europharm Limited	2011-09-02	extension	N	RCT	zasłepione	· PFS	· OS, ORR
			2016-04-28	extension	N	RCT	zasłepione	· PFS	kluczowy: OSinne: bezpieczeństwo, ORR, DCR, QoL, biomarkery: zmiana w poziomie CgA i NSE, czas do pogorszenia statusu sprawności WHO
RAK GŁOWY I SZYI	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2017-03-23	extension	N	RCT	niezasłepione	· OS	· PFS, ORR
NERWIAK ZARODKOWY	dinutuksymab beta	EUSA Pharma (UK) Limited	2017-08-03	S	T	retrospektywne	-	· intensywność bólu, częstość występowania, stopień i rodzaj AEs, czynności życiowe i zmiany w badaniach laboratoryjnych	· ORR, DOR, OS, EFS
						RCT	niezasłepione	· 3-letni EFS	· OS, ORR, EFS, częstość nawrotów/progresji, częstość zgonów z powodu progresji choroby, infekcji i innych przyczyn
	dinutuksymab	United Therapeutics Europe Ltd	wycofany						
NERWIAKOWŁÓKNIAK	selumetynib	AstraZeneca AB	2021-06-17	W	T	jednoramiennie	niezasłepione	ORR	DOR, PFS, TTP, TTR, zmiana w bólu, zaburzenia czynnościowe, QoL
RAK ENDOMETRIUM	dostarlimab	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	2021-04-21	W	N	kohortowe	niezasłepione	ORR, DOR	PFS, OS, DCR, irORR, irDOR, irDCR, irPFS
	lenwatynib	Eisai Europe Ltd	2021-10-14	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS, OS	ORR, QoL, AEs, stężenie leku, parametry PK
	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V.	2021-10-14	extension	N	RCT	niezasłepione	PFS, OS	ORR, QoL, AEs, stężenie leku, parametry PK
2022-03-24			extension	jednoramiennie		niezasłepione	ORR	bezpieczeństwo, DOR, PFS, OS	
NOWOTWÓR BŁONY NACZYNIOWEJ OKA	tebentafusp	Immunocore Ireland Limited	2022-04-01	S	T	RCT	niezasłepione	OS	PFS, BOR, DCR, DOR, TTR, QoL

TABELA 20. C. D.

GRUPA WSKAZAŃ	SUBSTANCJA CZYNNNA	PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	DATA DOPUSZCZENIA DO OBROTU	TYP REJESTRACJI	LEK SIEROCY	JEDNORAMIENNE / RCT	ZAŚLEPIONE / NIEZAŚLEPIONE	I-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY	II-RZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY
RÓŻNE GUZY LITE	larotrektylib	Bayer AG	2019-09-19	W	N	jednoramiennie	niezaślepienie	ORR	ORR, DOR, BOR, CBR, PFS, OS, QoL
ZŁOŚLIWY MIĘDZYBŁONIAK OPLUCZNEJ	niwolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021-04-22	extension	N	RCT	niezaślepienie	OS	PFS, ORR, DOR, DCR, PD-L1
	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021-04-22	extension	N	RCT	niezaślepienie	OS	PFS, ORR, DOR, DCR, PD-L1

Typ rejestracji: S – standardowa; W – warunkowa.

Lek sierocy: T – tak; N – nie.

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BOR – najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response*); CBR – wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *Clinical Benefit Rate*); CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. *complete cytogenetic response*); CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. *complete haematological response*); CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); CRR – wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response rate*); CRu – całkowita odpowiedź niepotwierdzona (ang. *complete response, unconfirmed*); DOCR – czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. *duration of complete response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); MCyR – główna odpowiedź cytogenetyczna (ang. *major cytogenetic response*); MaHR – główna odpowiedź hematologiczna (ang. *major hematological response*); MMR – główna odpowiedź molekularna (ang. *major molecular response*); ORR – odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); OR – odpowiedź całkowita (ang. *overall response*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PCyR – częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. *partial cytogenetic response*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); TCR – wskaźnik kontroli guza (ang. *tumour control rate*); TFI – interwał wolny od leczenia (ang. *treatment-free interval*); TTBR – czas do najlepszej odpowiedzi (ang. *time to best response*); TTF – czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to treatment failure*); TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*); TTFR – czas do pierwszej odpowiedzi (ang. *time to first response*); TTP – czas do progresji (ang. *time to progression*); TTR – czas do osiągnięcia odpowiedzi (ang. *time to response*).

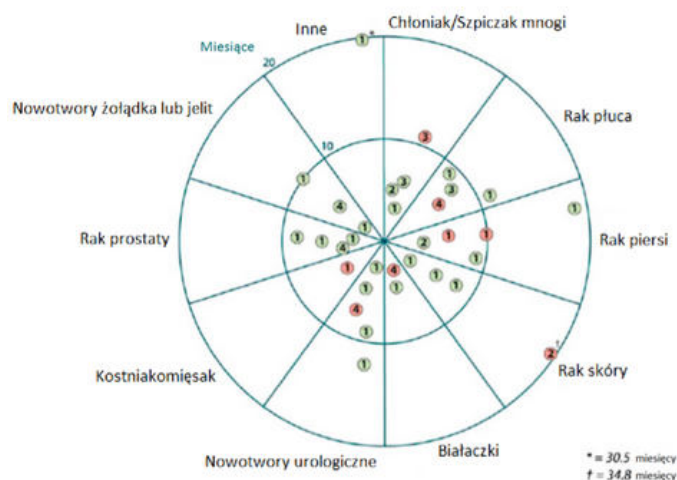
W roku 2015, Liberti et al. przeprowadzili analizę, w celu określenia zależności pomiędzy trzema cechami punktów końcowych: typem punktu końcowego, siłą efektu, istotnością statystyczną uzyskanych wyników oraz rezultatem procesu rejestracyjnego leku.

Badanie Liberti 2015 dotyczyło leków onkologicznych, które zostały rozpatrzone przez EMA w latach 2009-2013, we wskazaniach: chłoniak/szpiczak plazmocytowy, białaczki, rak płuca, rak piersi, rak skóry, nowotwory urologiczne, rak prostaty, kostniakomięsak, nowotwory żołądka lub jelit i inne nowotwory (nowotwory złośliwe, rak rdzenia tarczycy, glejak). Ocenie poddano 50 wniosków [7] o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (34 zarejestrowane, 16 niezarejestrowanych).

Zaobserwowano, że dłuższy czas trwania rozpatrywanych punktów końcowych był powiązany z otrzymaniem pozytywnej decyzji rejestracyjnej, nawet jeśli nie wykazano istotności statystycznej (Wykres 3, Wykres 4).

W przypadku raka piersi, PFS mieściło się w przedziale 3,6-18,5 miesięcy ($p < 0,001$ dla 2 zarejestrowanych oraz $p < 0,01$ dla jednego MAA). W 2 niezarejestrowanych MAA mediana PFS mieściła się w przedziale 5,8-9,7 miesięcy ($p < 0,001$).

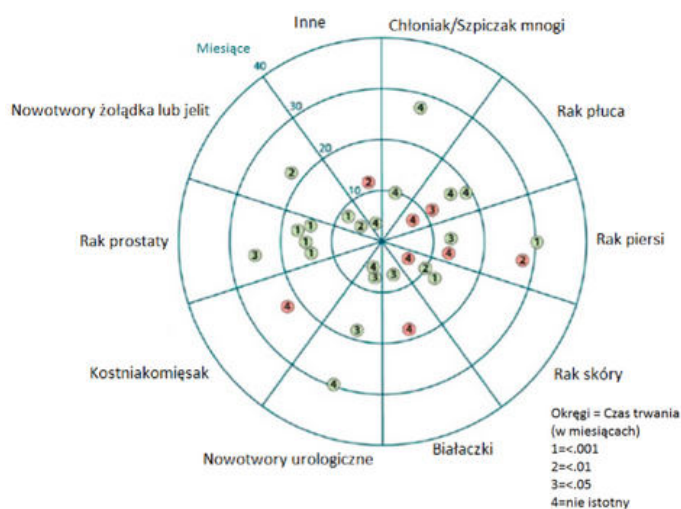
Analiza Liberti 2015 wskazuje, że czas trwania klinicznie istotnej poprawy w zakresie OS lub PFS, jak również istotność statystyczna otrzymanych wyników, odgrywają kluczową rolę w procesie rejestracji leków, jednak nie są jednoznacznie związane z otrzymaniem pozytywnego wyniku procesu rejestracyjnego.



Za Liberti 2015 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 3. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY POZIOMEM ISTOTNOŚCI STATYSTYCZNEJ RÓŻNICY WYNIKÓW ORAZ WIELKOŚCIĄ EFEKTU KLINICZNEGO – PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS); KOLEM ZIEŁONYM OZNACZONO ZATWIERDZONE MAA, KOLEM CZERWONYM – ODRZUCONE MAA

[7] Dla jednego leku (Eribitux, Eli Lilly and Co.) rozpatrzone dwa wnioski: wniosek niezarejestrowany w 2012 (wskazanie: zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz wniosek zarejestrowany w 2013 (wskazanie: przerzutowy rak okrężnicy lub odbytnicy). Jeden zarejestrowany wniosek (Eribitux, 2013) oraz 5 niezarejestrowanych (Velcade/TakedaPharmaceutical Co., 2012; Revlimid, Celgene, 2012; Eribitux, 2012; Tyverb/GlaxoSmithKline, 2012; Cylatron/Merck & Co., 2009) dotyczyły leków, które uzyskały wcześniej rejestrację w EMA w innych wskazaniach onkologicznych. Dziewięć zarejestrowanych i 8 niezarejestrowanych MAA dotyczyło leków sierocych, natomiast 5 zarejestrowanych MAA zostało rozpatrzonych w trybie przyspieszonej ścieżki rejestracyjnej.



Za Liberti 2015 – tłumaczenie własne z języka źródłowego

WYKRES 4. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY POZIOMEM ISTOTNOŚCI STATYSTYCZNEJ RÓŻNICY WYNIKÓW ORAZ WIELKOŚCIĄ EFEKTU KLINICZNEGO – PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS); KOLEM ZIELONYM OZNACZONO ZATWIERDZONE MAA, KOLEM CZERWONYM – ODRZUCONE MAA

W obszarach o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych, w przypadku których wyniki w zakresie punktów końcowych mają ograniczenia i istnieje niepewność co do długoterminowej wartości predykcyjnej, elastyczność w odniesieniu do wyboru punktów końcowych może prowadzić do uzyskania pełniejszej wiedzy na temat korzyści klinicznych wynikających z zastosowania danej terapii.

Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP, OS jest najbardziej wiarygodnym punktem końcowym odzwierciedlającym korzyść kliniczną, podczas gdy poprawa w zakresie PFS jest mniej ważnym, jednak nadal klinicznie istotnym punktem końcowym.

3.2. FDA

W 2003 roku opublikowany został raport FDA, który wniósł istotny wkład w poprawę jakości końcowych kryteriów oceny przyjmowanych w RCTs. W ramach dokumentu przedstawiono analizę 71 aplikacji złożonych w latach 1990-2002, dotyczących wprowadzenia do terapii nowych leków przeciwnowotworowych. Zwrócono szczególną uwagę na końcowe punkty oceny skuteczności terapeutycznej przyjęte w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych.

W rozpatrywanym okresie FDA przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 71 terapiom onkologicznym. Odpowiedź guza była podstawą standardowej rejestracji w przypadku 26 z 57 wniosków; w tym dla 9 aplikacji wyniki były poparte wynikami potwierdzającymi poprawę objawów specyficznych dla danego nowotworu. Poprawa objawów specyficznych dla nowotworu stanowiła podstawę rejestracji 13 z 57 leków, w ramach standardowej rejestracji. W odniesieniu do procedury przyspieszonej rejestracji (ang. accelerated approval) odpowiedź guza była podstawą dopuszczenia do obrotu 12 spośród 14 technologii. Łącznie punkty końcowe inne niż OS stanowiły podstawę rejestracji 68% (39 z 57) terapii onkologicznych w przypadku standardowej rejestracji oraz 100% (14 z 14) technologii w przypadku przyspieszonej rejestracji.

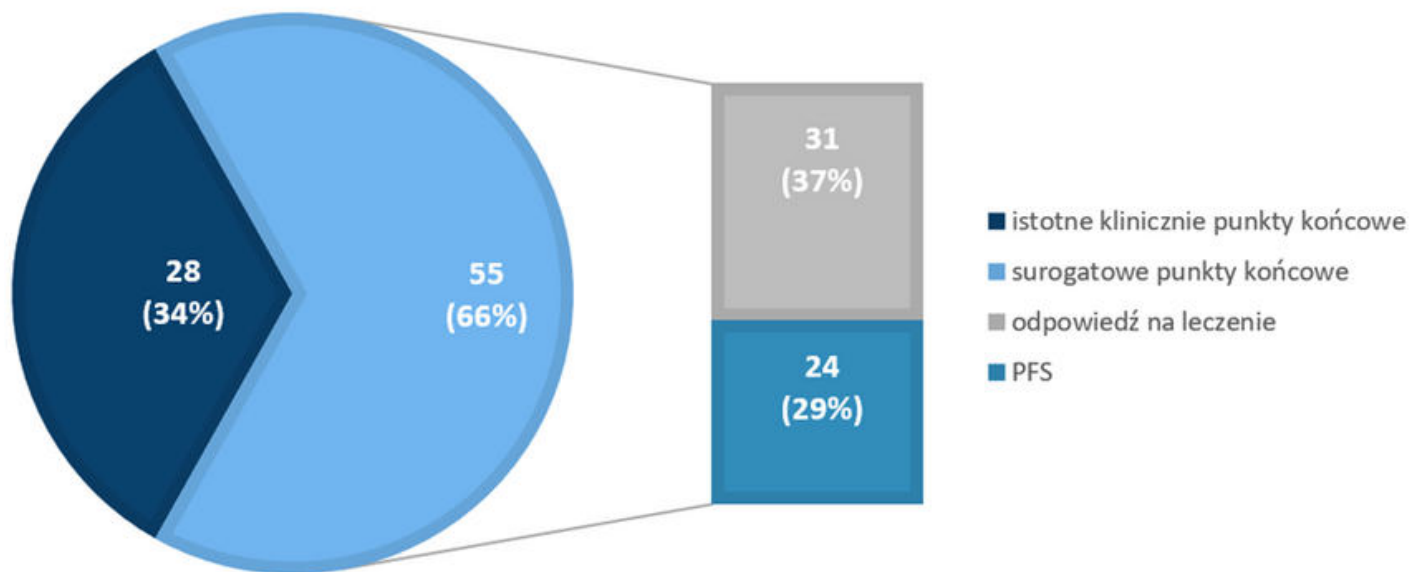
Podtrzymując znaczenie wskaźników potwierdzających dłuższe przeżycie całkowite (OS) oraz lepszą jakość życia po zastosowaniu określonego leku, w dokumencie FDA zwrócono jednocześnie uwagę, że wiarygodna i pełna ocena OS oraz jakości życia wymaga długiego czasu obserwacji – często 5, a nawet 10 lat. Z uwagi na powyższe, uznano, że w niektórych przypadkach **decyzje dopuszczające nowe leki do terapii schorzeń nowotworowych powinny być podejmowane szybciej, na podstawie surogatów OS o mniej udokumentowanym znaczeniu, jednak pozwalające z dużym prawdopodobieństwem przewidywać dłuższe lub lepsze jakościowo przeżycie.**

W latach 2010-2012 45% leków zarejestrowanych przez FDA otrzymało rejestrację w oparciu o zastępcze punkty końcowe.

Keytruda (pemrolizumab) jest pierwszym lekiem onkologicznym, który otrzymał rejestrację FDA w trybie przyspieszonym, w oparciu o biomarker PD-L1 (ang. programmed death-ligand 1) występujący u chorych na określone nowotwory, niezależnie od miejsca występowania nowotworu.

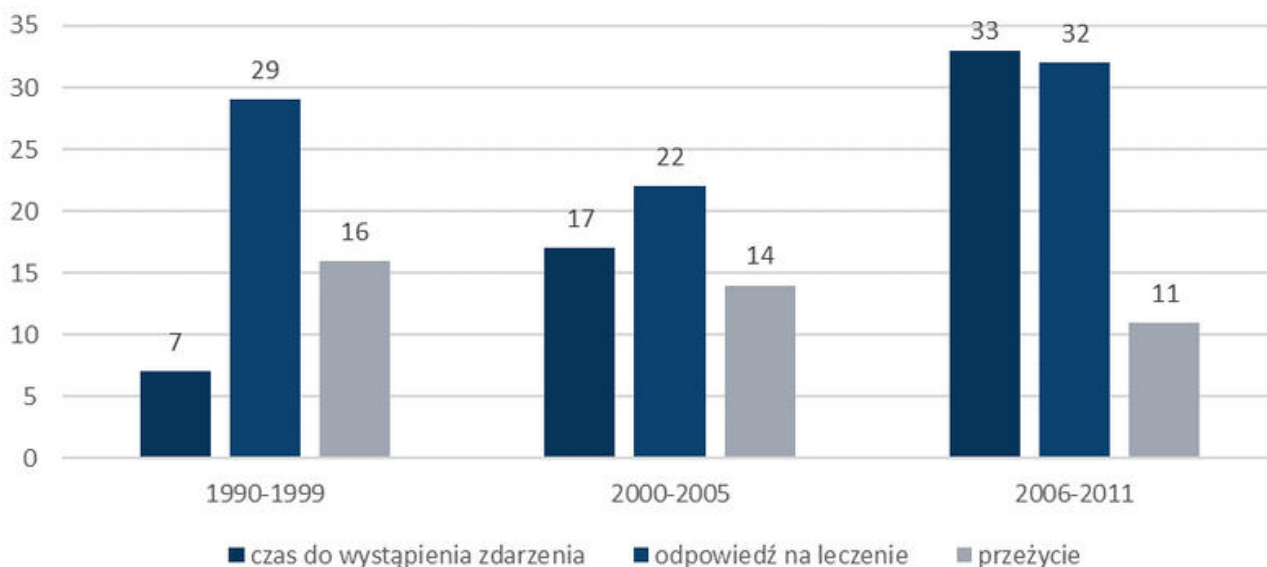
W latach 2009-2014 FDA zarejestrowała leki w 83 wskazaniach onkologicznych, z czego 55 (66%) otrzymało rejestrację w oparciu o surogatowe punkty końcowe (31 na podstawie odpowiedzi na leczenie oraz 24 na podstawie PFS). **100% decyzji o przyspieszonej rejestracji oraz 51% decyzji o standardowej rejestracji zostało podjętych w oparciu o zastępcze punkty końcowe.**

Poziom wykorzystania surogatów jako głównych punktów końcowych w badaniach klinicznych wzrasta w ostatnich latach. Wyraźnie widoczny jest wzrost znaczenia punktów końcowych związanych z czasem do wystąpienia zdarzenia, natomiast spada rola punktów końcowych oceniających przeżycie pacjentów. Wykres 6 przedstawia zmiany w zakresie wykorzystania głównych punktów końcowych w procesie rejestracji leków onkologicznych przez FDA w latach 1990-2011.



Opracowanie własne na podstawie Kim 2016

WYKRES 5. REJESTRACJA LEKÓW ONKOLOGICZNYCH W FDA W LATACH 2009-2014



Opracowanie własne na podstawie Oncology Endpoints in a Changing Landscape 2016

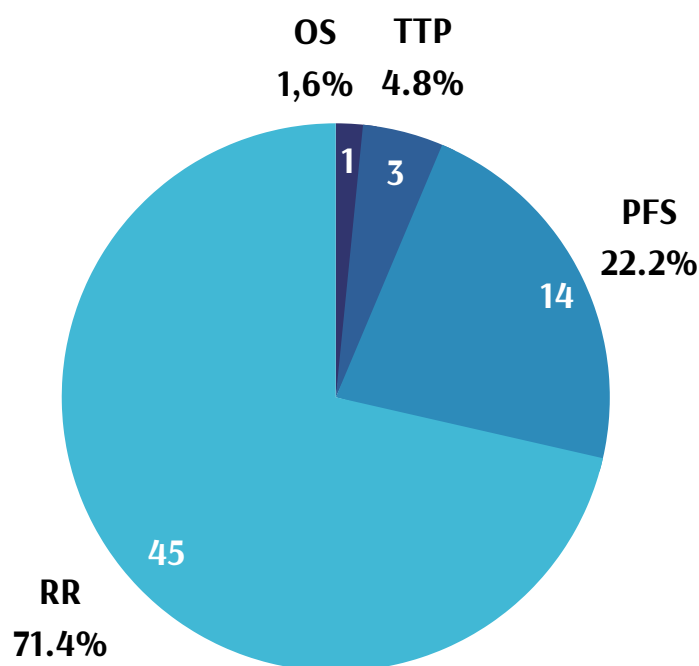
WYKRES 6. ZMIANA WYKORZYSTANIA GŁÓWNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH W PROCESIE REJESTRACJI LEKÓW ONKOLOGICZNYCH PRZEZ FDA W LATACH 1990-2011

W publikacji Smith 2017 odniesiono się do znaczenia punktów końcowych w procesie rejestracji leków przez FDA we wskazaniach hematologicznych. Autorzy opracowania przeanalizowali decyzje rejestracyjne FDA w okresie styczeń 2002 – lipiec 2015. W analizowanym przedziale czasowym FDA wydała 63 decyzje rejestracyjne dla nowych leków lub nowych wskazań dla już zarejestrowanych leków w 16 wskazaniach hematologicznych. Najwięcej decyzji zostało wydanych we wskazaniach: szpiczak plazmocytowy (12) oraz przewlekła białaczka szpikowa (10). Tabela 21 zawiera wszystkie wskazania oraz punkty końcowe, na podstawie których podjęto decyzje rejestracyjne.

Najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w procesie rejestracji przez FDA w hematologii w latach 2002-2015 była odpowiedź na leczenie (n=45, 71%). 17 decyzji rejestracyjnych zostało podjętych w oparciu o punkty końcowe dotyczące progresji choroby, w tym PFS (n=14, 22%) i TTP (n=3, 5%). Tylko jedna rejestracja opierała się na OS. Dotyczyła zastosowania rytuksymabu, jako nowej substancji w pierwszej linii leczenia rozlanego chłoniaka B-komórkowego, zarejestrowanej w 2006 r. Udział poszczególnych punktów końcowych w rejestracjach FDA przedstawia Wykres 7.

TABELA 21. PUNKTY KOŃCOWE WYKORZYSTANE PRZEZ FDA W PROCESIE REJESTRACJI LEKÓW WE WSKAZANIACH HEMATOONKOLOGICZNYCH W LATACH 2002-2015

Wskazanie	OS, n=1	TTP, n=3	PFS, n=14	RR, n=45	SUMA, n=63
SZPICZAK PLAZMOCYTOWY	0	3	4	5	12
PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA	0	0	1	9	10
PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA	0	0	4	4	8
OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA	0	0	0	7	7
BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA T KOMÓRKOWA	0	0	0	1	1
BIAŁACZKI SUMA	0	0	5	21	26
CHŁONIAK NIEZIARNICZY	0	0	4	2	6
CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA	0	0	0	3	3
CHŁONIAK HODGKINA	0	0	0	1	1
SKÓRNY CHŁONIAK T KOMÓRKOWY	0	0	0	2	2
CHŁONIAK GRUDKOWY	0	0	0	2	2
CHŁONIAK OBWODOWY T KOMÓRKOWY	0	0	0	2	2
ANAPLASTYCZNY CHŁONIAK Z DUŻYCH KOMÓREK	0	0	0	1	1
CHŁONIAK T KOMÓRKOWY	0	0	0	1	1
CHŁONIAK ROZLANY B KOMÓRKOWY	1	0	0	0	1
CHŁONIAKI SUMA	1	0	5	14	20
SYNDROM MIELODYSPLASTYCZNY	0	0	0	4	4
MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTROMA	0	0	0	1	1



Opracowanie własne na podstawie Smith 2017

WYKRES 7. UDZIAŁ POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH W REJESTRACJACH FDA WE WSKAZANIACH HEMATOONKOLOGICZNYCH W LATACH 2002-2015

55,6% (35/63) decyzji rejestracyjnych podjętych przez FDA w latach 2002-2015 zostało przeprowadzonych w trybie standardowym (ok. 54% z nich w oparciu o punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie, ok. 34% z nich w oparciu o PFS), natomiast 44,4% (28/63) – w trybie przyspieszonym (ok. 93% z nich w oparciu o punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie).

49,2% (31/63) decyzji dotyczyło rejestracji nowego wskazania dla już zarejestrowanych leków – ok. 55% z nich w oparciu o punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie, ok. 35% z nich w oparciu o PFS. Wśród decyzji dotyczących rejestracji nowych leków, 87,5% (28/32) podjęto w oparciu o punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie.

36,5% (23/63) decyzji rejestracyjnych zostało podjętych w oparciu o porównanie z aktywnym komparatorem, przy czym ok. 70% z nich w oparciu o punkty końcowe dotyczące progresji choroby (PFS, TTP).

W przypadku poważnych i zagrażających życiu chorób, FDA może zarejestrować produkt leczniczy w oparciu o surogatowe punkty końcowe, w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracji.

Należy podkreślić, że dopuszcza się podjęcie decyzji w zakresie dopuszczenia do obrotu na podstawie wyników badań jednoramiennych, w ramach których korzyść

TABELA 22. DECYZJE REJESTRACYJNE FDA DOTYCZĄCE LEKÓW HEMATOONKOLOGICZNYCH W LATACH 2002-2015

		OS, n=1	TTP, n=3	PFS, n=14	RR, n=45	SUMA, n=63
TYP REJESTRACJI	standardowa	1	3	12	19	35
	przyspieszona	-	-	2	26	28
WSKAZANIE	wstępne	1	-	3	28	32
	rozszerzone	-	3	11	17	31
KOMPARATOR	nie	1	-	1	38	40
	tak	-	3	13	7	23

Opracowanie własne na podstawie Smith 2017

kliniczna została określona z wykorzystaniem ORR (wymagane relatywnie wysokie wartości wskaźnika oraz uwzględnienie w planie badawczym badań klinicznych ukierunkowanych na określenie trwałości i głębokości odpowiedzi). Należy podkreślić, że większość terapii zarejestrowanych na podstawie danych w zakresie ORR posiada status terapii przełomowych.

Tabela 23 zawiera zestawienie leków zarejestrowanych przez FDA w trybie przyspieszonej rejestracji w oparciu o wyniki badań jednoramiennych.

TABELA 23. LEKI ZAREJESTROWANE PRZEZ FDA W TRYBIE PRZYSPIESZONEJ REJESTRACJI W OPARCIU O WYNIKI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH

	wskazanie	N	ORR (95% CI)	CR	mDOR (mies.)	data rejestracji
IMA	CML-CP	532	88	16	bd	2001
	CML-AP	235	63	4	bd	2001
	CML-BP	260	25	1	bd	2001
BRE	HL	102	73 (65; 83)	32	6,7	2011
	ALCL	58	86 (77; 95)	57	12,6	2011
CRI	ALK+NSCLC	136	50 (42; 59)	<1	9,6	2011
	ALK+NSCLC	119	61 (52; 70)	<1	11,1	2011
OSI	EGFR T790M	411	59 (54; 64)	<1	12,4	2015
CER	ALK+NSCLC	165	44 (36; 52)	2,5	7,1	2014
ALE	ALK+NSCLC	87	38 (28; 49)	bd	7,5	2015
	ALK+NSCLC	138	44 (36; 53)	bd	11,2	2015
PEM	PDL1+NSCLC	61	41 (29; 54)	0	44% >6 mies.	2015
DARA	MM	106	29 (21; 39)	0	7,4	2015
IBR	MCL	111	66 (56; 75)	17	17,5	2016

CML-CP – przewlekła białaczka szpikowa (faza przewlekła), CML-AP – przewlekła białaczka szpikowa (faza akceleracji), CML-BP – przewlekła białaczka szpikowa (faza kryzy blastycznej), HL – chłoniak Hodgkina, ALCL – anaplastyczny chłoniak wielokomórkowy, ALK+NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuc z ALK pozytywny, EGFR T790M – niedrobnokomórkowy rak płuc z mutacją EGFR T790M, PDL1+NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuc PDL1 pozytywny, MCL – przewlekła białaczka limfocytowa, mDOR – średni czas trwania odpowiedzi (ang. medium duration of response), MM – szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma); IMA - imatynib; BRE - brentuksymab vedotin; CRI - kryzotynib; OSI - ozobymertynib; CER - certynib; ALE - alektynib; PEM - pembrolizumab; DARA - daratumumab; IBR - ibrutynib

Opracowanie własne na podstawie Blumenthal 2016

FDA w decyzjach o dopuszczeniu do obrotu wykorzystuje jako punkt końcowy również wskaźnik odpowiedzi (RR, ang. response rate), który jest uwzględniany w celu uzasadnienia zarówno przyspieszonego, jak i regularnego (tradycyjnego) zatwierdzenia. **Wysoki (>60%) RR we wczesnej fazie badań uzasadnia udzielenie przyspieszonej zgody. W 2019 roku oszacowano, że około 1/3 leków przeciwnowotworowych była zatwierdzana na podstawie niniejszego wskaźnika.** Od 2016 do 2018 FDA zatwierdziło na podstawie tego punktu końcowego 59 leków onkologicznych w leczeniu nowotworów w zaawansowanym stadium lub nowotworów z występującymi przerzutami, wydając przy tym 85 pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. 32 z 85 leków (38%) otrzymało regularne zatwierdzenie z dodatkowymi wymaganiami badań po wprowadzeniu do obrotu. 29 z 85 leków otrzymało przyspieszone zatwierdzenie, po którym następowało regularne zatwierdzenie. Spośród 53 leków (62%) z przyspieszonym zatwierdzeniem, 6 z nich później udowodniło przewagę w zakresie OS, 16 później udowodniło przewagę w zakresie PFS, 7 z nich nadal korzystało tylko z danych RR, a 24 z 85 (28%) nie zmieniło jeszcze statusu na regularne zatwierdzenie.

8 z 85 (9%) wstępnych badań rejestracyjnych leków było randomizowanymi badaniami klinicznymi, podczas gdy 77 z 85 (91%) badań wykorzystywało jednoramienne, nierandomizowane, kohortowe badania lub randomizowane badanie wielodawkowe (brak grupy kontrolnej otrzymującej standardowe leczenie). Uwzględniając badania przeprowadzone w celu spełnienia wymagań stawianych przez FDA po wprowadzeniu do obrotu, 34 z 85 (40%) miało randomizowane badania kliniczne. 26 z 59 przyspieszonych zatwierdzeń zakończyło RCT, aby spełnić wymagania po wprowadzeniu do obrotu. Charakterystyka wszystkich 85 wskazań, które uzyskały aprobatę na podstawie punktów końcowych RR, pokazuje, że większość leków przeszła ścieżkę przyspieszonej rejestracji, należała do grupy „pierwszy w swojej klasie” lub „pierwszy we wskazaniu” oraz nie stanowiły konwencjonalnej chemioterapii.

Przeprowadzona analiza leków zatwierdzonych na podstawie RR sugerowała brak określonych wymagań ze strony FDA w stosowaniu tego zastępczego punktu końcowego w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych dla leków. Wiele leków przeciwnowotworowych było wprowadzanych na rynek w oparciu o jednoramienne

TABELA 24. CHARAKTERYSTYKA 85 WSKAZAŃ DO STOSOWANIA LEKÓW W ONKOLOGII ZATWIERDZONYCH PRZEZ FDA W LATACH 2006–2018 NA PODSTAWIE RR

Typ rejestracji FDA	Liczba (%)
Liczba wskazań dla leków	85
Pierwsze zatwierdzenie:	
Regularne (standardowe)	32 (38)
Przyspieszone	53 (62)
Zmiana zatwierdzenia z przyspieszonego na regularne:	
wykazanie korzyści w zakresie OS	6 (7)
Wykazanie korzyści w zakresie PFS	16 (19)
Wykazanie korzyści w zakresie RR	7 (8)
Tylko przyspieszone zatwierdzenie	24 (28)
Linia terapii:	
W I linii dla zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu	23 (27)
W II linii dla zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu	38 (45)
W III i dalszej linii dla zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu	24 (28)
Wykorzystanie randomizowanych badań klinicznych do pierwszego zatwierdzenia:	
TAK	8 (9)
NIE	77 (91)
Wykorzystanie później randomizowanych badań klinicznych	
TAK	34 (40)
NIE	51 (60)
Innowacyjność leku	
"Pierwszy w swojej klasie"	19 (22)
"Pierwszy we wskazaniu"	32 (38)
"Klasa zaawansowana"	23 (27)
"Dodany do klasy"	11 (13)
Rodzaj mechanizmu działania	
Chemioterapia	5 (6)
Lek biologiczny	8 (9)
Drobnocząsteczkowy lek celowany	44 (52)
Immunoterapia	20 (24)
Różne (promieniowanie, komórkowe itp.)	8 (9)
Częstość występowania	
Rzadko (<100 przypadków / rok)	9 (11)
Niezbyt często (100-999 przypadków / rok)	12 (14)
Często (>1000 przypadków /rok)	64 (75)
Najczęstsze rodzaje nowotworów	
B-komórkowy niezmierniczy chłoniak złośliwy	13 (15)
Rak płuc	12 (14)
Zaburzenie mieloproliferacyjne/przewlekła białaczka szpikowa	8 (9)
Ostra białaczka limfoblastyczna	6 (7)
Szpiczak mnogi	4 (5)
T-komórkowy niezmierniczy chłoniak złośliwy	4 (5)
Rak pęcherza moczowego	4 (5)
Nieczerniakowe nowotwory skóry	3 (3.5)
Ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny	3 (3.5)

badania z niewielkimi wartościami RR, a większość z nich przebadano na ponad 100 pacjentach przed ich dopuszczeniem do obrotu. Około 60% tych zatwierdzeń nie posiadało przeprowadzonych RCTs. W związku z tym w publikacji Chen 2019 zasugerowano zwiększenie udziału badań randomizowanych w ocenie nowych leków przeciwnowotworowych, które wykazują niski poziom innowacyjności lub leczą typowe rodzaje nowotworów.

Od 2018 roku publicznie dostępny jest wykaz dopuszczalnych zastępczych punktów końcowych wykorzystywanych przez FDA w procesie decyzyjnym dopuszczenia leków do obrotu. Tabela aktualizowana jest co pół roku, aby zapewnić jak najlepszą wiarygodność i spójność, jednocześnie odzwierciedlając stopień naukowego zrozumienia każdego surogatu.

W ocenie ścieżki przyspieszonego zatwierdzania opublikowanej w 2018 r. przez FDA podsumowano, że tylko 5 z 93 przyspieszonych zatwierdzeń leków zostało wycofanych lub unieważnionych w ciągu ostatnich 25 lat. W badaniu Gyawali 2019 dokonano porównania punktów końcowych w badaniach przed zatwierdzeniem leku, które doprowadziły do przyspieszonego zatwierdzenia z punktami końcowymi w badaniach potwierdzających, które zweryfikowały korzyść kliniczną. Na podstawie opublikowanej przez FDA listy leków i wskazań, które uzyskały początkowo przyspieszone zatwierdzenie, przedstawiono ówczesne dane dotyczące przyspieszonych zatwierdzeń z badaniami potwierdzającymi, które podlegały ocenie przez FDA. Dokonano podziału badań potwierdzających na 3 grupy:

- Badania, w których zastosowano jako punkt końcowy OS lub QoL;
- Badania, w których zastosowano zastępczy punkt końcowy inny niż przed zatwierdzeniem;
- Badania, w których zastosowano ten sam punkt końcowy, jak przed zatwierdzeniem.

Podsumowano wyniki dla 93 wskazań zawartych w pierwotnym raporcie FDA wraz z aktualizacją dla 37 wskazań, których badania potwierdzające nadal się toczyły podczas analizy. 51 (55%) wskazań zostało sklasyfikowanych jako badania z potwierdzoną korzyścią w badaniach potwierdzających. Spośród nich 15 wykazało poprawę OS w badaniach potwierdzających (30% lub 16%

TABELA 24. C.D.

Typ rejestracji FDA	Liczba (%)
Przewlekła białaczka limfocytowa	3 (3,5)
Rak jelita grubego	3 (3,5)
Chłoniak Hodgkina	3 (3,5)
Inne nowotwory	14 (16)
Punkt końcowy RR prowadzący do zatwierdzenia, mediana (IQR) [zakres], %	41 (27-58) [12-86]
Mediana czasu trwania odpowiedzi (N = 46), mediana (IQR) [zakres], miesiąc	9 (7-12) [2-37]
Całkowita odpowiedź na leczenie (N = 81), mediana (IQR) [zakres], %	6 (2-22) [0-83]
Wielkość próby wstępnego badania rejestracyjnego leku, mediana (IQR) [zakres], osoby	117 (76-182) [18-1052]

Opracowanie własne na podstawie Chen 2019

TABELA 25. NAJNOWSZE DANE DOTYCZĄCE BADAŃ POTWIERDZAJĄCYCH PRZEPROWADZANYCH PO UZYSKANIU PRZYSPIESZONEGO ZATWIERDZENIA

Cecha	Liczba badań (%)
PIERWOTNY RAPORT FDA	93
POTWIERDZONA KORZYŚĆ	51
- KLINICZNA KORZYŚĆ (WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA)	15 (16)
- SUROGAT TAKI SAM JAK W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	19 (20)
- SUROGAT INNY NIŻ W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	17 (18)
RANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE	45 (48)
NIERANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE	6 (6)
NIEPOTWIERDZONA KORZYŚĆ	5 (5)
NIEZNANA	37 (40)
ZAKTUALIZOWANY RAPORT FDA	37
W TOKU	9 (24)
OCZEKUJĄCE	10 (27)
OPÓŹNIONE	5 (14)
POTWIERDZONA KORZYŚĆ	7 (19)
- KLINICZNA KORZYŚĆ (WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA)	4 (11)
- SUROGAT TAKI SAM JAK W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	0 (0)
- SUROGAT INNY NIŻ W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	3 (8)
NIEPOTWIERDZONA KORZYŚĆ	3 (8)
ZAKOŃCZONE	1 (3)
NIEWYMAGANE	1 (3)
TRWA BADANIE BEZPIECZEŃSTWA	1 (3)
ŁĄCZNIE – PIERWOTNY I ZAKTUALIZOWANY RAPORT FDA	93
W TOKU	9 (10)
OCZEKUJĄCE	10 (11)
OPÓŹNIONE	5 (5)
POTWIERDZONA KORZYŚĆ	58 (62)
- KLINICZNA KORZYŚĆ (WYDŁUŻENIE CZASU PRZEŻYCIA)	19 (20)
- SUROGAT TAKI SAM JAK W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	19 (20)

dla próby głównej). W pozostałych 36 wskazaniach wystąpiły zmiany w punktach zastępczych, które FDA uznała za wystarczające do potwierdzenia korzyści klinicznej. Spośród nich korzyść oceniono w 19 (37% z ogółu 51 wskazań) przy użyciu tego samego surogatu w badaniach potwierdzających, co głównym badaniu przed zatwierdzeniem. Chociaż w badaniach potwierdzających dla pozostałych 17 z 36 wskazań (33% z ogółu 51 wskazań) również stosowano zastępcze punkty końcowe, były to inne punkty niż w badaniach przed rejestracją. Wśród badań prerejestacyjnych, 26 (28%) z 93 wskazań miało badania RCT, natomiast wśród badań potwierdzających RCT stanowiły 45 z 51 badań (88%). Wszystkie przykłady nierandomizowanych badań klinicznych wykorzystywanych do potwierdzenia korzyści dotyczyły leków stosowanych w leczeniu białaczki. Szczegóły przedstawia Tabela 25.

Wśród leków przeciwnowotworowych, które uzyskały przyspieszone zatwierdzenie w nowych wskazaniach, ale badania po zatwierdzeniu nie wykazały zmian w całkowitym przeżyciu (OS), analiza Gawali 2019 wymienia 4 pozycje. Na czas publikowania badania, jako leki zgłoszone bez decyzji zostały zaklasyfikowane niwolumab, atezolizumab oraz pembrolizumab, natomiast bewacyzumab uzyskał zmianę na regularne zatwierdzenie.

Podsumowując zgromadzone wówczas dane, **19 (20%) z 93 przyspieszonych zatwierdzeń leków przeciwnowotworowych wykazało poprawę w zakresie OS w badaniach potwierdzających, 19 (20%) wykazało poprawę tego samego surogatu jaki zastosowano w badaniu przed rejestracją, a 20 (21%) wykazało poprawę przy użyciu innego surogatu niż w badaniu przed rejestracją.** Pięć przyspieszonych zatwierdzeń leków (5%) zostało wycofanych, a dodatkowe 3 (3%) nie wykazały poprawy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach potwierdzających. Pięć (5%) badań było opóźnionych w porównaniu do zakładanego planu, 9 (10%) nadal trwało, 10 (11%) było zawieszonych, 1 zakończono i 1 zwolniono.

W publikacji Cherny 2022 poddano ocenie zatwierdzenia wydane przez FDA dla leków stosowanych w leczeniu guzów litych u dorosłych w latach 2017-2021. W ciągu ostatnich 5 lat FDA wydała 161 nowych zatwierdzeń dla leków do terapii guzów litych, w tym 119: zatwierdzenia standardowe i 42: zatwierdzenia w trybie przyspieszonym.

TABELA 25. C.D.

Cecha	Liczba badań (%)
- SUROGAT INNY NIŻ W BADANIU PRZED ZATWIERDZENIEM	20 (21)
NIEPOTWIERDZONA KORZYŚĆ	8 (9)
ZAKOŃCZONE	1 (1)
NIEWYMAGANE	1 (1)
TRWA BADANIE BEZPIECZEŃSTWA	1 (1)

Opracowanie własne na podstawie Gyawali 2019

TABELA 26. NAJNOWSZE WSKAZANIA DO STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH, KTÓRE UZYSKAŁY PRZYSPIESZONE ZATWIERDZENIE OD FDA, PRZY CZYM BADANIA PO ZATWIERDZENIU NIE WYKAZAŁY ZMIAN W CAŁKOWITYM PRZEŻYCIU (OS)

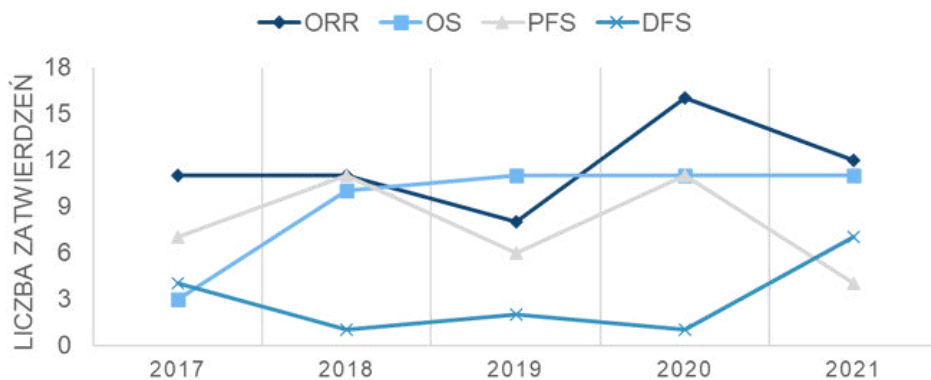
Lek	Wskazanie	Podstawa przyspieszonego zatwierdzenia	I-rz. p.k. w potwierdzających badaniach RCT	Wyniki potwierdzających badań RCT
BEW	Glejak zarodkowy	RR w 2 fazie badania	OS	OS HR, 0,95 (95% CI, 0,74-1,21); P = 0,65 poprawa w PFS
NIW	Czerniak po podaniu ipilimumabu/inhibitora BRAF	RR w 3 fazie badania	OS	OS HR, 0,95 (95,54% CI, 0,73-1,24) brak poprawy w PFS
ATE	Rak pęcherza moczowego	RR w 2 fazie badania	OS	OS HR, 0,87 (95% CI, 0,63-1,21); P = .41 brak poprawy w PFS
PEM	Nowotwór głowy i szyi	RR w 2 fazie badania	OS	OS HR, 0,82 (95% CI, 0,67-1,01) w 2018 OS HR, 0,80 (95% CI, 0,65-0,98) brak poprawy w PFS

BEW - bewacyzumab; NIW - niwolumab; ATE - atezolizumab; PEM - pembrolizumab

Opracowanie własne na podstawie Gyawali 2019

Spośród 161 leków zatwierdzonych przez FDA tylko 15 z nich były do zastosowania w terapii (neo)adiuwantowej celu zwiększenia prawdopodobieństwa wyleczenia. Wszystkie te 15 leków uzyskało regularne zatwierdzenie w oparciu o DFS, bez potwierdzających dowodów na korzyść dla OS.

46 (32%) ze 146 zatwierdzeń leków do stosowania w zaawansowanym stadium choroby było popartych dowodami na korzyść kliniczną z RCT z dojrzałymi danymi wskazującymi na wydłużenie OS (albo w momencie zatwierdzenia, albo w późniejszym okresie) (n = 42) lub z niedojrzałymi danymi wykazującymi statystycznie istotną poprawę w OS, spełniającą określone wcześniej warunki, dzięki którym uzyskano wczesne zatwierdzenie (n = 4). Wszystkie leki z dowodami na korzyści w zakresie OS ostatecznie uzyskały regularne zatwierdzenie FDA.



RYСУNEK 8. TRENDY W ZAKRESIE PIERWSZORZĘDOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH DLA LEKÓW DO STOSOWANIA U OSÓB DOROSŁYCH Z GUZAMI LITYMI, ZATWIERDZONYCH PRZEZ FDA W LATACH 2017–2021.

(Wszystkie zatwierdzenia oparte na korzyściach dotyczących PFS lub OS obserwowano w RCT dotyczących nowotworów w zaawansowanym stadium. Odsetek ORR wykorzystano wyłącznie w przypadku zatwierdzeń wynikających z jednoramiennych badań klinicznych w zaawansowanym stadium choroby, a DFS wykorzystano wyłącznie w badaniach dotyczących terapii (neo)adiuwantowych)
Za Cherny 2022

Większość ze 146 zatwierdzeń w ciągu ostatnich 5 lat została poparta zastępczymi punktami końcowymi, w szczególności ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi (ORR) w powiązaniu DoR w badaniach jednoramiennych (n = 58) lub PFS w RCT (n = 39).

Wśród 58 zatwierdzeń opartych na jednoramiennych badaniach klinicznych, w których głównym punktem końcowym był ORR, 39 były zatwierdzeniami przyspieszonymi, a 19 były rejestracjami regularnymi. Spośród przyspieszonych zatwierdzeń, 4 zostały obecnie wycofane z powodu braku danych potwierdzających korzyści kliniczne po przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych, a 8 zmieniło status na regularne zatwierdzenie na podstawie wyników RCT lub innych potwierdzających dowodów. Spośród 39 zatwierdzonych wskazań, które wykazały korzyść w zakresie PFS określoną w badaniach RCT, 37 uzyskało regularne zatwierdzenia, a 2 przyspieszone zatwierdzenia. Jedno z przyspieszonych zatwierdzeń (atezolizumab w przypadku przerzutowego TNBC) zostało następnie wycofane po negatywnych wynikach w badaniu potwierdzającym.

W niektórych przypadkach próg zatwierdzenia na podstawie PFS był bardzo niski, choć jest to problem widocznie wskazywany przy regularnych zatwierdzeniach opartych na RCT. Zwraca się uwagę tam na wykazywanie korzyści w PFS, któremu nie towarzyszy korzyść kliniczna po pojawieniu się danych dotyczących QoL lub dojrzałego OS.

W badaniu Jaoude 2021 dokonano analizy badań klinicznych 3 fazy we wskazaniach onkologicznych, w celu zidentyfikowania czynników prowadzących do dopuszczania leków do obrotu. Przeanalizowano badania pod kątem terapeutycznych, swoistych dla raka, randomizowanych, wieloramiennych badań klinicznych

przeprowadzonych do lutego 2020 roku. Następnie dokonano przeglądu ogłoszeń o zatwierdzeniu przez FDA w celu określenia czy próba została wykorzystana do późniejszego zatwierdzenia leku. Do badania włączono 790 badań, z czego 225 badań (28,4%) wygenerowało dane, które zostały następnie wykorzystane do uzyskania aprobaty FDA. Spośród 225 zidentyfikowanych przez FDA zezwoleń, 65 (28,9%) było opartych na badaniach oceniających OS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, 2 (0,9%) opierały się na badaniach oceniających w pierwszej kolejności QoL, a 158 zatwierdzeń (70,2%) było opartych na badaniach z innymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi, spośród których 96 badań (60,8%) oceniało PFS. Zatwierdzenia FDA były częstsze w badaniach finansowanych przez przemysł farmaceutyczny (219, 97,3%; $p < 0,001$), a mniej w badaniach sponsorowanych przez organizacje krajowe (21,9,3%; $p < 0,001$). Kolejnymi czynnikami wpływającymi na akceptację przez FDA były zwiększona moc analizy pre-hoc i spełnienie docelowej liczby pacjentów ($p < 0,01$). Szczegóły przedstawia Tabela 27.

TABELA 27. ZMIENNE DOTYCZĄCE BADAŃ ZWIĄZANE Z PÓŹNIEJSZYM ZATWIERDZENIEM LEKU PRZEZ FDA

Czynnik	Liczba zatwierdzeń (%) N=225	Brak zatwierdzeń (%) N=565
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
OS	65 (28,9)	162 (28,7)
QOL	2 (0,9)	41 (7,3)
INNE PUNKTY KOŃCOWE	158 (70,2)	362 (64,1)
- PFS	96 (42,7)	138 (24,4)
- DFS	8 (3,6)	39 (6,9)
- EFS	2 (0,9)	10 (1,8)
- CR	4 (1,8)	9 (1,6)
- BEZPIECZEŃSTWO/TOKSYCZNOŚĆ	1 (0,4)	28 (5,0)

TABELA 27. C.D.

Czynnik	Liczba zatwierzeń (%) N=225	Brak zatwierzeń (%) N=565
Finansowanie przez przemysł farmaceutyczny	219 (97,3)	387 (68,5)
Finansowanie instytucjonalne (Cooperative-Group-Support)	21 (9,3)	214 (37,9)
Linia leczenia		
Zaawansowany / przerzutowy rak: 1. linia	67 (29,8)	174 (30,8)
Zaawansowany / przerzutowy rak: 2. linia	67 (29,8)	104 (18,4)
Zlokalizowany nowotwór lity	22 (9,8)	119 (21,1)
Nowotwór hematologiczny: 1. linia	35 (15,6)	67 (11,9)
Nowotwór hematologiczny nawrotowy/oporny na leczenie	26 (11,6)	23 (4,1)
Mieszane stadia	8 (3,6)	78 (13,8)
Obszar choroby		
Pierś	35 (15,6)	112 (19,8)
Przewód pokarmowy	24 (10,7)	74 (13,1)
Układ moczowo-płciowy	30 (13,3)	65 (11,5)
Głowa i szyja	7 (3,1)	21 (3,7)
Hematologiczny	60 (26,7)	95 (16,8)
Płuca	29 (12,9)	85 (15,0)
Modalność (metody leczenia)		
Terapia systemowa	212 (94,2)	409 (72,4)
Terapia radiologiczna	0 (0)	23 (4,1)
Chirurgia	0 (0)	8 (1,4)
Leczenie podtrzymujące	13 (5,8)	123 (21,8)
Spełnienie docelowej liczby pacjentów	204 (91,9)	421 (76,5)
Całkowita liczba włączonych pacjentów - mediana [IQR]	572 [366-866]	449 [230-772]
Siła pre-hoc - mediana [IQR]	90 [80-90]	83 [80-90]

Opracowanie własne na podstawie Jaoude 2021

Niniejsza analiza wskazuje na znaczny udział zastępczych punktów końcowych oraz ich rozpowszechnienie w badaniach fazy 3 prowadzących do zatwierzeń FDA.

- Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683-691.
- Johnson J.R., Williams G., Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1404-1411
- Lewandowski K. Zależność między wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu wolnego od zdarzeń – analiza na podstawie wyników stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2011, tom 2, nr 2, 99-104
- FDA, <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm560167.htm>
- Kim C., Prasad V. Strength of validation for surrogate end points used in the US Food and Drug Administration's approval of oncology drugs. *Mayo Clin Proc.*, 2016
- Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused?, *BMC Medicine*, 2017 (15):134
- Smith B.D., DeZern A.E., et al. Meaningful Endpoints for Therapies Approved for Hematologic Malignancies, *Cancer*, 2017 (000):000-000
- Gideon Blumenthal, The role of Single Arm Trials in Oncology Drug Development, Office of Hematology and Oncology Products U.S. Food and Drug Administration, 2016
- Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):915-921. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0583.
- Agyeman AS, Siegel JN, Leptak C. Establishing a Public Resource for Acceptable Surrogate Endpoints to Support FDA Marketing Applications. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 18;9:820990.
- Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):906-913.
- Cherny NI. An appraisal of FDA approvals for adult solid tumours in 2017-2021: has the eagle landed? *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Jul;19(7):486-492. doi: 10.1038/s41571-022-00636-y. Epub 2022 Apr 28.
- Abi Jaoude J, Kouzy R, Ghabach M, Patel R, Pasalic D, Ghossain E, Miller AB, Lin TA, Verma V, Fuller CD, Subbiah V, Minsky BD, Ludmir EB, Taniguchi CM. Food and Drug Administration approvals in phase 3 Cancer clinical trials. *BMC Cancer.* 2021 Jun 12;21(1):695.
- FDA, FDA Facts: Biomarkers and Surrogate Endpoints, online: <https://www.fda.gov/aboutfda/innovation/ucm512503.htm>
- Oncology Endpoints in a Changing Landscape, *Suppl. Managed Care*, January 2016.
- Potrykowska A. et al., Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski, Warszawa 2014, online: https://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnosc_na_nowotwory.pdf

*PRAKTYKA REFUNDACYJNA
W POLSCE - WSKAZANIA
ONKOLOGICZNE I
HEMATOONKOLOGICZNE*

LISTOPAD 2022

Zgodnie z zapisami Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135, z późniejszymi zmianami), o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego dokonuje minister właściwy do spraw zdrowia po uzyskaniu rekomendacji Prezesa AOTMiT (art. 31b).

Minister właściwy do spraw zdrowia zleca Prezesowi Agencji przygotowanie rekomendacji dla danego świadczenia opieki zdrowotnej w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania. Rada Przejrzystości, po uwzględnieniu opinii konsultantów krajowych z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej oraz opinii Prezesa NFZ, przedstawia stanowisko w sprawie zakwalifikowania lub braku zasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego. Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wydaje rekomendacje w sprawie zakwalifikowania lub braku zasadności zakwalifikowania danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego.

Należy zaznaczyć, że Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) została powołana w 2005 r. na mocy zarządzenia Ministra Zdrowia, a praktycznie rozpoczęła działalność w 2006 r. W styczniu 2007 r. została powołana Rada Konsultacyjna (od lutego 2012 r. zastąpiona Radą Przejrzystości), która 23 sierpnia 2007 r. wydała pierwszą rekomendację. Na mocy Ustawy z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach Agencja Oceny Technologii Medycznych uzyskała status państwowej jednostki organizacyjnej posiadającej osobowość prawną. Z dniem 1 stycznia 2015 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zyskała nowe zadania związane z taryfikowaniem świadczeń opieki zdrowotnej.

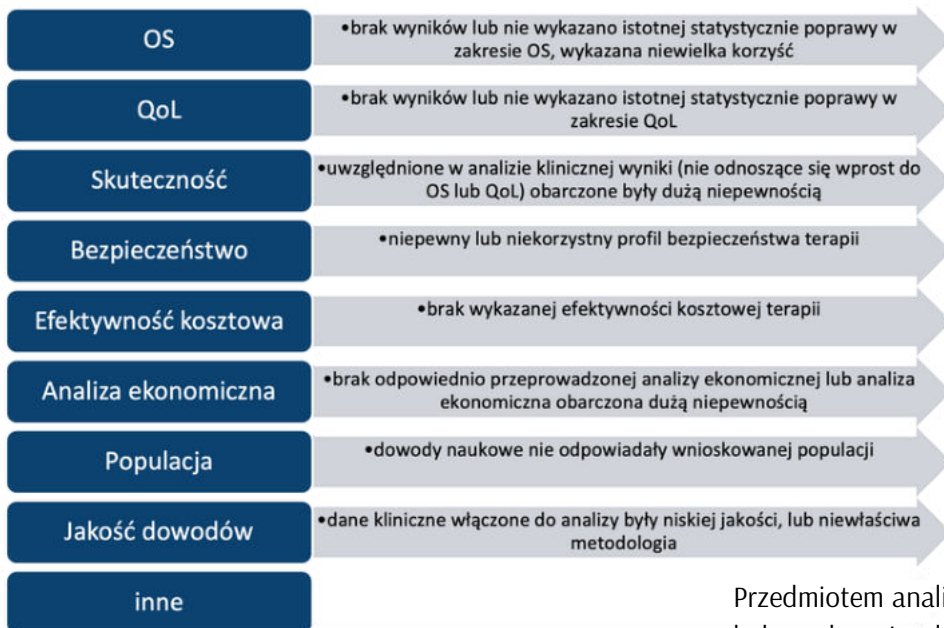
Do analizy włączono zlecenia skierowane do oceny AOTMiT w latach 2009-10.11.2022 r. Identyfikacja zleceń została przeprowadzona poprzez przeszukanie strony Biuletynu Informacji Publicznej (BIP) AOTMiT z uwzględnieniem poszczególnych lat. Włączono zlecenia skierowane do AOTMiT na podstawie art. 35.1 Ustawy refundacyjnej, dotyczącego objęcia refundacją nowych

technologii medycznych (w przypadku zleceń skierowanych do Agencji po 01.2012) oraz zlecenia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa na podstawie art. 31 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dla zleceń ocenianych przez Agencję przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej) we wskazaniach onkologicznych. W analizie nie uwzględniono terapii wspomagającej oraz radiofarmaceutyków.

Na podstawie wydanych stanowisk Rady (SR) oraz rekomendacji Prezesa (RP), zlecenia zostały zakwalifikowane do następujących grup:

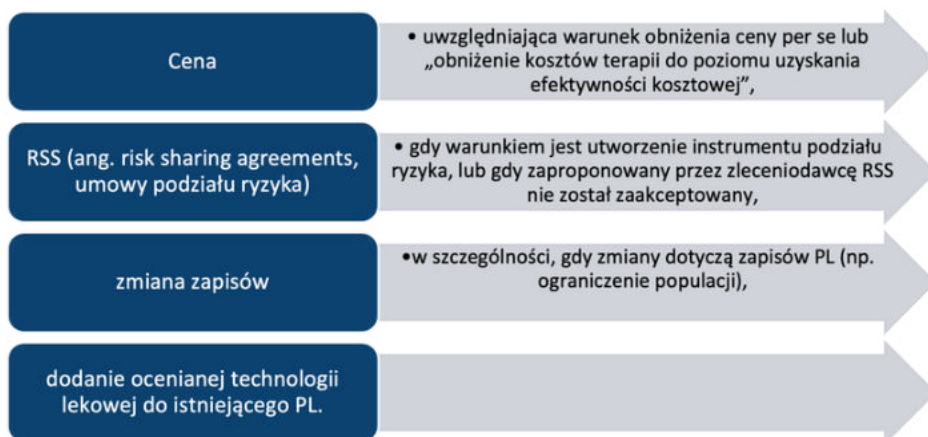
- pozytywna (p) (pozytywne Stanowisko Rady [pSR] / pozytywna Rekomendacja Prezesa [pPR]): gdy opinia/stanowisko/rekomendacja jest pozytywna i została wyrażona wprost w rozstrzygnięciu organu w całym wnioskowanym zakresie;
- negatywna (n) (negatywne Stanowisko Rady [nSR] / negatywna Rekomendacja Prezesa [nPR]): gdy opinia/stanowisko/rekomendacja jest negatywna i została wyrażona wprost w rozstrzygnięciu organu w całym wnioskowanym zakresie;
- warunkowa (w) (warunkowe Stanowisko Rady [wSR] / warunkowa Rekomendacja Prezesa [wPR]): gdy opinia/stanowisko/rekomendacja jest pozytywna lub częściowo pozytywna pod warunkiem spełnienia określonego warunku.

Na podstawie uzasadnienia przedstawionego w SR, RP przyczyny wydania negatywnych rozstrzygnięć zakwalifikowane zostały do co najmniej jednej z 9 grup:



Na podstawie uzasadnienia przedstawionego w SR oraz RP, przyczyny wydania rozstrzygnięć uwzględniających warunki zakwalifikowano zostały do co najmniej jednej z 4 grup:

Przedmiotem analizy dotyczącej dostępności refundacyjnej były wyłącznie zlecenia skierowane do prac AOTMiT do 10.11.2022 roku. Do analizy nie zostały włączone zlecenia, w przypadku których nie było możliwe zidentyfikowanie ciągu przyczynowo - skutkowego związanego z podjęciem/brakiem podjęcia decyzji refundacyjnej (w szczególności zlecenia skierowane do AOTMiT przed 2012 r.).



Informacje o refundacji poszczególnych substancji pochodzą z opublikowanych Obwieszczeń Ministra Zdrowia w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które publikowane są od 01.2012 roku dla leków znajdujących się w wykazie otwartym oraz od 05.2012 roku dla leków znajdujących się w katalogu B i C.

W latach 2009-2022 na stronach AOTMiT utworzono 3029 zleceń z czego 270 dotyczyło objęcia refundacją we wskazaniach onkologicznych zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do analizy. Jedno spośród uwzględnionych w tej grupie zleceń wciąż pozostaje w

ocenie AOTMiT. [8] W przypadku jednego włączonego do analizy zlecenia, nie odnaleziono SR. Dla 8 najnowszych zleceń z 2022 roku nie opublikowano jeszcze stanowisk Rady ani rekomendacji Prezesa.

Wśród analizowanych zleceń (wszystkie wskazania onkologiczne i hematologiczne), pSR i pRP stanowiły po 27% i 16% (odpowiednio 69 z 250 i 42 z 251). Zlecenia, w których uwzględniono warunek zapadały w 40% SR oraz 44% RP. Negatywne SR/RP zapadły w 30% SR i 36% RP.

[8] W momencie przeprowadzania analizy Stanowisko Rady oraz Rekomendacja Prezesa dla oceny substancji cetuksymab we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)"; w marcu 2019 roku, technologia otrzymała WSR oraz wRP.

TABELA 28. LICZBA POZYTYWNYCH, NEGATYWNYCH I WARUNKOWYCH SR ORAZ RP WYDANYCH W LATACH 2009-2022 (DO 10.11.2020 R.) WE WSKAZANIACH: RAK PIERSI, CZERNIAK, RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO, RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO, RAK JELITA GRUBEGO, RAK PŁUCA, BIAŁACZKI, SZPICZAK PLAZMOCYTOWY, CHŁONIAKI

Wskazanie		Pozytywne	Negatywne	Warunkowe	Zawieszono/ Zakończone	Liczba zleceń
RAK PIERSI	SR	2	10	8	2	23
	RP	1	12	7		
CZERNIAK	SR	6	3	10	1	20
	RP	6	2	11		
RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO	SR	2	2	0	0	4
	RP	0	3	1		
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	SR	5	3	7	0	16
	RP	2	2	11		
RAK JELITA GRUBEGO	SR	3	6	3	0	12
	RP	2	3	7		
RAK PŁUCA	SR	11	11	18	0	42
	RP	4	18	17		
RAK NERKOWOKOMÓRKOWY	SR	3	7	6	2	18
	RP	3	7	6		
BIAŁACZKI	SR	6	11	18	0	36
	RP	7	12	16		
SZPICZAK	SR	8	2	6	0	16
	RP	4	6	6		
CHŁONIAKI	SR	7	7	5	0	19
	RP	3	9	7		

SR – stanowisko Rady; RP – rekomendacja Prezesa

Szczegółowa analiza SR, RP oraz statusu refundacyjnego technologii rozpatrywanych w powyższych wskazaniach znajduje się w Tabeli 29.

TABELA 29. STANOWISKA RADY, REKOMENDACJE PREZESA ORAZ STATUS REFUNDACYJNY TECHNOLOGII OCENIANYCH PRZEZ AOTMIT W LATACH 2009-20.10.2020

NAZWA SUBSTANCJI	WNIOSKOWANY OBSZAR REFUNDACJI	DATA UTWORZENIA ZLECENIA	DATA SR	SR	DATA RP	RP	ZLECENIE ZAKOŃCZONE REFUNDACJĄ
RAK PIERSI							
TALAZOPARYB	Program lekowy	2021-09-28	03.01.2022	n	2022-01-04	n	TAK
PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM	Program lekowy	2021-09-27	29.11.2021	w	2021-12-03	w	NIE
ALPELISIB	Program lekowy	2021-09-17	29.11.2021	w	2021-12-03	n	TAK
TRASTUZUMAB EMATANZYNA	Program lekowy	2020-04-08	02.11.2020	p	2020-11-06	n	TAK
NERATINIBUM	Program lekowy	2020-04-03	2020-08-31	n	2020-09-07	n	NIE
RYBOCYKLIB + FULWESTRANT LUB + INHIBITOR AROMATAZY	Program lekowy	2019-12-03	2020-01-27	w	2020-01-30	p	TAK
ABEMACYKLIB + FULWESTRANT	Program lekowy	2019-09-06	2019-11-18	w	2019-11-20	w	TAK

TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją
ABEMACYKLIB + INHIBITORY AROMATAZY	Program lekowy	2019-09-06	2019-11-18	w	2019-11-20	w	TAK
ATEZOLIZUMABUM	Program lekowy	2019-12-31	Zlecenie zawieszono				
TRASTUZUMAB EMTANZYNY	Program lekowy	2018-11-20	2019-01-14	w	2019-01-17	w	TAK
RYBOCYKLIB	Program lekowy	2018-09-10	2018-11-19	n	2018-11-21	n	TAK
PALBOCYKLIB + FLUWESTRANT	Program lekowy	2017-08-24	2017-11-13	n	2017-11-15	n	TAK
PALBOCICLIB + LETROZOL	Program lekowy	2017-08-24	2017-11-13	n	2017-11-15	n	TAK
PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + CHEMIOTERAPIA	Program lekowy	2017-07-13	2017-09-18	n	2017-09-18	n	TAK
EWEROLIMUS	Program lekowy	2016-02-11	2016-05-16	n	2016-05-24	n	NIE
PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB	Program lekowy	2015-10-27	2015-12-28	w	2015-12-30	n	TAK
TRASTUZUMAB	Program lekowy	2014-03-14	2014-05-01	p	2014-05-19	w	TAK
PERTUZUMAB	Program lekowy	2013-11-18	2013-12-17	w	2013-12-17	w	TAK
ERIBULIN	Program lekowy	2013-05-16	2013-07-29	n	2013-07-29	n	NIE
EWEROLIMUS + EXEMESTANE	Program lekowy	2013-05-09	2013-07-22	n	2013-06-22	n	NIE
LAPATYNIB	Program lekowy	2012-08-03	Zlecenie zawieszono				
LETROZOL	Wykaz otwarty	2012-05-02	2012-08-13	w	2012-08-13	w	TAK
LETROZOL	Wykaz otwarty	2012-04-06	Zlecenie wycofane				
CZERNIAK							
CEMIPLIMAB	Program lekowy	28.09.2020	16.11.2020	w	2020-11-16	w	TAK
IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	Program lekowy	2020-06-17	2020-09-14	p	2020-09-23	p	TAK
IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	Program lekowy	2020-06-17	2020-09-14	p	2020-09-23	p	TAK
NIVOLUMABUM + IPILIMUMAB	Program lekowy	2020-06-17	2020-09-14	p	2020-09-23	p	TAK
NIVOLUMABUM + IPILIMUMAB	Program lekowy	2020-06-17	2020-09-14	p	2020-09-23	p	TAK
AWELUMAB	Program lekowy	2019-09-20	2019-12-02	w	2019-12-04	w	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2019-06-03	2019-08-05	n	2019-08-07	w	TAK
BINIMETYNIB + ENKORAFENIB	Program lekowy	2019-03-27	2019-06-03	w	2019-06-07	w	TAK
NIWOLUMAB	Program lekowy	2019-03-06	2019-05-27	p	2019-05-28	w	TAK
TRAMETINIBUM + DABRAFENIBUM	Program lekowy	2019-03-06	2019-05-20	w	2019-05-20	w	TAK
NIWOLUMAB + IPILIMUMAB	Program lekowy	2017-11-27	2018-03-15	w	2018-03-16	p	TAK
KOBIMETYNIB	Program lekowy	2016-08-12	2016-10-24	n	2016-10-26	w	TAK
DABRAFENIB+ TRAMETINIB	Program lekowy	2016-05-05	2016-07-18	n	2016-07-22	n	TAK
NIWOLUMAB	Program lekowy	2015-11-06	2016-01-07	w	2016-01-08	w	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2015-11-04	2016-01-07	w	2016-01-07	w	TAK

TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją	
PEMBROLIZUMAB + DEOCETAKSEL	Program lekowy	2015-09-16	Zlecenie wycofane					
VISMODEGIB	Program lekowy	2015-08-06	2015-12-14	w	2015-12-15	n	TAK	
DABRAFENIB	Program lekowy	2014-04-25	2014-07-07	p	2014-07-07	p	TAK	
WEMURAFENIB	Program lekowy	2012-08-21	2012-11-26	w	2012-11-26	w	TAK	
IPILIMUMAB	Program lekowy	2012-06-05	2012-08-22	w	2012-08-22	w	TAK	
RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO								
AWELUMAB	Program lekowy	2021-11-24	31.01.2022	p	2022-02-04	n	TAK	
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2019-05-29	2019-07-29	p	2019-07-30	w	NIE	
NIWOLUMAB	Program lekowy	2018-01-19	2018-04-09	n	2018-04-11	n	NIE	
PRĄTKI BCG	Wykaz otwarty	2017-03-22	2017-05-29	n	2017-06-02	n	NIE	
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO								
CABAZITAXELUM	Program lekowy	16.08.2022	W trakcie oceny					
NIVOLUMABUM	Program lekowy	2022-06-15	02.08.2022	p	25.08.2022	w	NIE	
ENZALUTAMIDUM	Program lekowy	2022-03-03	23.05.2022	p	2022-05-23	n	NIE	
OLAPARIBUM	Program lekowy	2022-02-02	11.04.2022	w	2022-04-14	w	NIE	
APALUTAMIDE	Program lekowy	2021-04-08	07.06.2021	n	2021-06-07	n	TAK	
ENZALUTAMIDUM	Program lekowy	2021-04-01	14.06.2021	p	2021-06-14	w	NIE	
ENZALUTAMIDUM	Program lekowy	2020-10-22	28.12.2020	w	2020-12-31	w	TAK	
DAROLUTAMIDUM	Program lekowy	2020-10-22	21.12.2020	p	2020-12-23	w	TAK	
APALUTAMIDUM	Program lekowy	2019-12-12	2020-03-09	w	2020-03-12	w	TAK	
KABAZITAKSEL	Program lekowy	2018-11-20	2019-05-13	w	2019-05-13	w	NIE	
ENZALUTAMIDE	Program lekowy	2018-06-19	2018-08-27	w	2018-08-29	w	TAK	
ENZALUTAMIDE	Program lekowy	2017-01-06	2017-03-20	w	2017-03-27	p	TAK	
ABIRATERONE	Program lekowy	2015-08-03	2015-10-16	n	2015-10-19	w	TAK	
ENZALUTAMIDE	Program lekowy	2015-06-01	2015-08-10	n	2015-08-11	w	TAK	
ENZALUTAMIDE	Program lekowy	2014-09-11	2014-11-24	w	2014-11-24	w	TAK	
ABIRATERONE	Program lekowy	2012-11-19	2013-05-13	w	2013-05-13	p	TAK	
RAK JELITA GRUBEGO								
PEMBROLIZUMABUM	Program lekowy	2022-04-26	04.07.2022	p	2022-07-04	w	NIE	
CETUXIMABUM +FOLFOX	Program lekowy	2020-04-10	2020-08-24	p	2020-09-01	p	TAK	
BEVACIZUMAB	Program lekowy	2017-11-20	2018-01-15	w	2018-01-18	n	NIE	
PANITUMUMAB	Program lekowy	2017-08-24	2017-10-16	w	2017-10-20	w	TAK	
TRIFLURIDINE + TIPIRACIL	Program lekowy	2017-07-25	2017-10-16	n	2017-10-19	n	TAK	
BEVACIZUMAB	Program lekowy	2014-11-27	2015-02-09	n	2015-02-09	n	TAK	
CETUXIMAB	Program lekowy	2014-03-25	2014-06-30	p	2014-06-30	p	TAK	
AFLIBERCEPT	Program lekowy	2014-03-21	2014-05-26	n	2014-05-26	w	TAK	
PANITUMUMAB	Program lekowy	2014-03-14	2014-06-02	p	2014-06-02	w	TAK	
BEVACIZUMAB	Program lekowy	2011-04-12	2011-08-08	n	2011-08-08	w	TAK	
PANITUMUMAB	Program lekowy	2011-04-12	2011-08-08	n	2011-08-08	w	TAK	
PANITUMUMAB	Program lekowy	2009-10-23	2010-09-07	n	2010-09-07	w	Brak możliwości wykazania ciągu przyczynowo-skutkowego	

TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją
RAK PŁUCA							
ATEZOLIZUMABUM	Program lekowy	2022-03-22	23.05.2022	p	2022-05-27	w	NIE
OSIMERTINIBUM	Program lekowy	2022-03-02	09.05.2022	p	2022-05-10	w	NIE
NIVOLUMABUM	Program lekowy	2022-02-09	18.07.2022	p	22.07.2022	w	NIE
IPILIMUMABUM	Program lekowy	2022-02-09	18.07.2022	p	22.07.2022	w	NIE
DURVALUMAB	Program lekowy	2021-05-18	26.07.2021	p	2021-07-27	n	NIE
OSIMERTINIBUM	Program lekowy	2021-03-02	10.05.2021	p	2021-05-13	w	NIE
NIVOLUMABUM	Program lekowy	2021-02-25	10.05.2021	p	2021-05-11	n	NIE
IPILIMUMABUM	Program lekowy	2021-02-25	10.05.2021	p	2021-05-11	n	NIE
ENTRECTINIB	Program lekowy	2021-02-16	26.04.2021	n	2021-04-30	n	NIE
ENTRECTINIB	Program lekowy	2021-02-16	26.04.2021	n	2021-04-30	n	NIE
BRIGATINIB	Program lekowy	2020-12-01	15.02.2021	p	2021-02-19	p	TAK
LORLATINIBUM	Program lekowy	2020-04-10	2020-07-27	w	2020-08-24	w	TAK
BRYGATYNIB	Program lekowy	2020-02-26	2020-08-31	w	2020-09-01	p	TAK
ATEZOLIZUMABUM + KARBOPLATYNA + ETOPOZYD	Program lekowy	2020-02-06	2020-06-08	w	2020-06-30	w	TAK
DACOMITINIBUM	Program lekowy	2020-02-04	2020-07-13	n	2020-07-29	n	TAK
BRYGATYNIB	Program lekowy	2019-06-17	2019-09-03	p	2019-09-03	p	TAK
DURVALUMAB	Program lekowy	2019-08-21	2019-10-28	w	2019-10-31	w	TAK
PEMBROLIZUMAB + CHEMIOTERAPIA	Program lekowy	2019-11-20	2020-01-27	w	2020-01-30	w	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2019-06-17	2019-08-26	w	2019-08-27	w	TAK
DABRAFENIB + TRAMETYNIB	Program lekowy	2019-04-18	2019-06-17	p	2019-06-17	n	NIE
OZYMERTYNIB	Program lekowy	2019-03-06	2019-05-13	p	2019-05-14	w	TAK
ALECTINIB	Program lekowy	2018-08-01	2018-10-08	w	2018-10-12	w	TAK
ALECTINIB	Program lekowy	2018-08-01	2018-10-08	w	2018-10-12	w	TAK
CERITINIB	Program lekowy	2018-07-11	2018-11-13	w	2018-11-16	w	TAK
ATEZOLIZUMAB	Program lekowy	2018-01-19	2018-03-19	w	2018-03-20	w	TAK
CRIZOTINIBUM	Program lekowy	2017-10-25	2018-01-15	w	2018-01-18	n	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2017-09-25	2017-12-04	w	2017-12-07	n	NIE**
CRIZOTINIBUM	Program lekowy	2017-04-28	2017-07-10	w	2017-07-19	n	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2017-04-27	2017-06-19	w	2017-06-23	w	TAK
OSIMERTINIB	Program lekowy	2017-03-08	2017-05-22	n	2017-05-26	n	TAK
NIVOLUMAB	Program lekowy	2017-01-25	2017-04-10	n	2017-04-13	n	TAK
PEMBROLIZUMAB	Program lekowy	2016-10-28	2017-01-09	w	2017-01-09	n	NIE
NIVOLUMAB	Program lekowy	2016-04-26	2016-07-11	n	2016-07-12	n	TAK
NINTEDANIB + DOCETAXEL	Program lekowy	2015-09-23	2016-02-01	n	02.01.2016	n	TAK
ERLOTINIB	Program lekowy	2015-04-10	2015-06-22	p	2015-06-22	w	TAK
PEMETREXED	Program lekowy	2014-08-01	2014-10-13	n	2014-10-13	n	NIE
AFATINIB	Program lekowy	2014-03-19	2014-06-02	w	2014-06-02	w	TAK
CRIZOTINIBUM	Program lekowy	2013-06-17	2013-09-09	n	2013-09-09	n	TAK
GEFITINIB	Program lekowy	2013-06-17	2013-09-09	n	09/0/2013	n	TAK
ERLOTINIB	Program lekowy	2012-05-02	2012-10-30	w	2012-10-30	w	TAK

TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją	
GEFITINIB	Program lekowy	2010-11-16	2011-06-09	n	2011-06-09	n	NIE*	
GEFITINIB	Program lekowy	2010-11-16	2011-06-09	p	2011-06-09	p	TAK	
RAK NERKOWOKOMÓRKOWY								
NIWOLUMAB	Program lekowy	2021-12-03	07.02.2022	p	2022-02-08	p	TAK	
CABOZANTINIBUM	Program lekowy	2020-11-24	08.02.2021	w	2021-02-12	w	NIE	
PEMBROLIZUMABU M + AXITINIB	Program lekowy	14.07.2020	28.09.2020	w	30.09.2020	w	NIE	
TIVOZANIB HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	Program lekowy	14.01.2020	23.03.2020	w	25.03.2020	w	NIE	
IPILIMUMABUM + NIWOLUMABUM	Program lekowy	20.09.2019	02.12.2019	w	04.12.2019	w	TAK	
CABOZANTINIBUM	Program lekowy	02.08.2019	21.10.2019	n	23.10.2019	n	TAK	
CABOZANTINIBUM	Program lekowy	2017-03-31	2017-05-29	w	2017-06-06	w	TAK	
NIWOLUMAB	Program lekowy	2016-09-09	2016-11-21	n	2016-11-22	n	TAK	
AKSYTYNIB	Program lekowy	2013-03-20	2013-06-10	w	2013-06-10	w	TAK	
TEMSYROLIMUS	Program lekowy	2013-03-20	2013-05-27	n	2013-05-27	n	TAK	
PAZOPANIB	Program lekowy	2012-07-18	Brak danych	w	2012-10-30	w	TAK	
PAZOPANIB	Program lekowy	2010-12-17	2011-06-27	n	Brak danych	n	TAK	
INTERFERON ALFA	Program lekowy	2010-09-22	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak danych	Brak możliwości wykazania ciągu przyczynowo-skutkowego	
SORAFENIB	Program lekowy	2010-09-22	2011-06-27	p	Brak danych	p	Brak możliwości wykazania ciągu przyczynowo-skutkowego	
SUNITYNIB	Program lekowy	2010-09-22	2011-06-27	p	2011-06-27	p	TAK	
SORAFENIB	Program lekowy	2009-10-23	2009-12-14	n	2009-12-14	n	TAK	
TEMSYROLIMUS	Program lekowy	2009-10-23	2009-12-14	n	2009-12-14	n	NIE	
BEVACIZUMAB	Program lekowy	2009-09-10	2009-12-14	n	2009-12-14	n	Zlecenie utworzone przed ustawą refundacyjną	
BIAŁACZKI***								
IBRUTINIBUM (CLL)	Program lekowy	22.08.2022	W trakcie oceny					
AACITIDINE (AML)	Program lekowy	2022-05-26	01.08.2022	w	05.08.2022	w	NIE	
IBRUTINIBUM (CLL)	Program lekowy	2021-11-24	07.02.2022	w	2022-02-08	n	NIE	
WENETOKLAKS (AML)	Program lekowy	2021-11-09	31.01.2022	p	2022-02-04	w	TAK	
AKALABRUTYNIB (CLL)	Program lekowy	2021-09-27	29.11.2021	w	2021-12-03	w	NIE	
GILTERITINIBI FUMARAS (AML)	Program lekowy	2021-03-19	31.05.2021	n	2021-06-02	n	TAK	
VENETOCLAX (CLL)	Program lekowy	2020-11-23	08.02.2021	p	2021-02-12	w	TAK	
TISAGENLECLEUCE LUM (ALL)	Program lekowy	25.09.2020	25.01.2021	n	2021-01-30	n	TAK	
VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB (CLL)	Program lekowy	2020-07-21	2020-10-09	n	2020-10-09	n	TAK	
DAUNORUBICINUM (CML)	Katalog chemioterapii	2020-02-26	2020-07-06	w	2020-08-12	w	TAK	

TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją
GEMTUZUMABUM OZOGAMICINUM (CML)	Program lekowy	2020-01-30	2020-07-13	w	2020-08-17	n	TAK
BLINATUMOMAB (ALL)	Program lekowy	2019-11-14	2020-02-10	w	2020-02-11	w	TAK
BLINATUMOMAB (ALL)	Program lekowy	2019-09-10	2019-11-18	w	2019-11-21	w	TAK
VENETOCLAX +RYTUksYMAB (CLL)	Program lekowy	2019-05-22	2019-07-15	w	2019-07-16	w	TAK
VENETOCLAX + RYTUKSYMAB (CLL)	Program lekowy	2019-05-22	2019-07-15	n	2019-07-16	w	TAK
INOTUZUMAB OZOGAMYCYN (ALL)	Program lekowy	2019-05-20	2019-08-05	w	2019-08-06	w	TAK
IBRUTYNIB (CLL)	Program lekowy	2019-01-22	2019-04-01	p	2019-04-08	p	TAK
MIDOSTAURYNA (CML)	Program lekowy	2019-01-18	2019-04-01	n	2019-04-05	p	TAK
VENETOCLAX (CLL)	Program lekowy	2017-10-02	2017-12-18	n	2017-12-21	w	TAK
AZACITIDINE (AML)	Katalog chemioterapii	2017-08-21	2017-11-06	w	2017-11-07	n	TAK
IDELALISIB + RITUXIMAB (CLL)	Program lekowy	2017-05-23	2017-08-16	n	2017-08-18	n	NIE
OFATUMUMAB (CLL)	Program lekowy	2017-04-25	2017-07-10	w	2017-07-13	n	NIE
ARSENIC TRIOXIDE	Katalog chemioterapii	2017-04-06	2017-06-19	w	2017-06-21	p	TAK
BOSUTYNIB (CML)	Program lekowy	2016-09-22	2017-03-06	n	2017-03-08	n	TAK
BLINATUMOMAB (ALL)	Program lekowy	2016-09-20	2016-11-28	w	2016-11-02	w	TAK
PONATINIB (CML)	Program lekowy	2016-05-19	2016-08-01	w	2016-08-05	w	TAK
PONATINIB (ALL)	Program lekowy	2016-04-19	2016-07-04	w	2016-07-06	w	TAK
IBRUTYNIB (CLL)	Program lekowy	2016-01-26	2016-04-11	n	2016-04-11	n	TAK
CRISANTASPASE (ALL)	Katalog chemioterapii	2016-01-11	2016-03-23	w	2016-03-24	w	TAK
OBINUTUZUMAB (CLL)	Program lekowy	2015-04-09	2015-07-06	n	2015-07-06	n	TAK
DASATINIB (ALL)	Program lekowy	2014-08-25	2014-10-06	w	2014-10-06	w	TAK
ARSENIC TRIOXIDE	Katalog chemioterapii	2012-10-04	2012-12-18	p	2012-12-18	p	TAK
BENDAMUSTINE (CLL)	Katalog chemioterapii	2012-07-06	2012-11-26	p	2012-11-26	p	TAK
DASATINIB (CML)	Program lekowy	2012-06-20	2012-09-10	n	2012-09-10	n	TAK
NILOTINIB (CML)	Program lekowy	2012-06-19	2012-09-10	p	2012-09-10	p	TAK
CLOFARABINE (ALL)	Katalog chemioterapii	2012-05-02	2012-12-18	w	2012-12-18	p	TAK
SZPICZAK PLAZMOCYTOWY							
ELOTUZUMABUM	Program lekowy	2022-05-26	16.08.2022	w	16.08.2022	n	NIE
DARATUMUMABUM	Program lekowy	2021-12-23	21.03.2022	p	2022-03-21	n	NIE
DARATUMUMABUM	Program lekowy	2021-04-09	31.05.2021	p	2021-06-02	p	NIE
DARATUMUMABUM	Program lekowy	2021-03-19	31.05.2021	p	2021-06-02	w	NIE

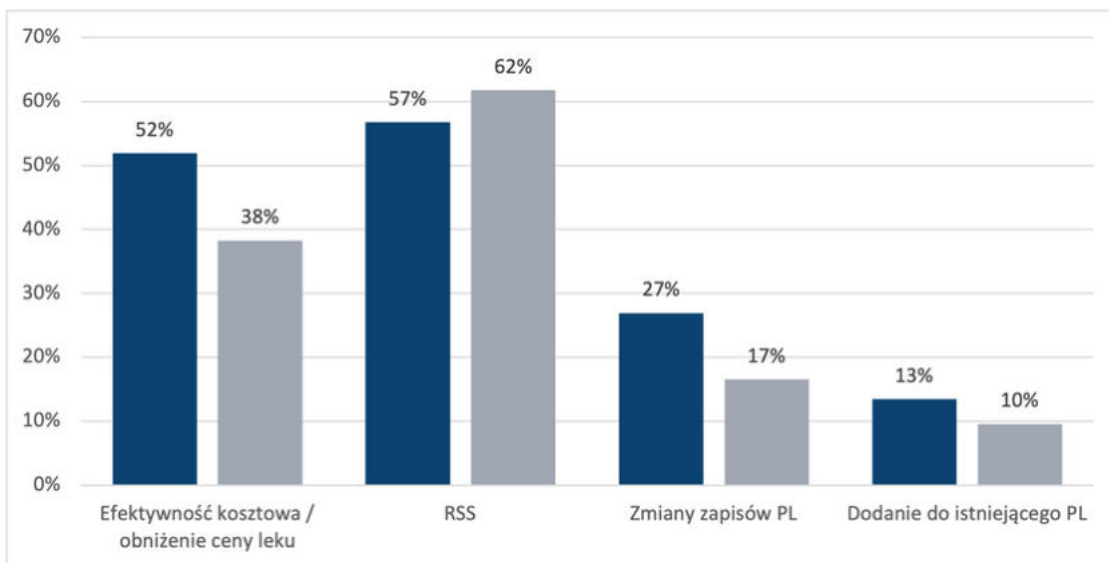
TABELA 29. C.D.

Nazwa substancji	Wnioskowany obszar refundacji	Data utworzenia zlecenia	Data SR	SR	Data RP	RP	Zlecenie zakończone refundacją
POMALIDOMIDUM	Program lekowy	2021-02-17	04.05.2021	p	2021-05-05	w	TAK
LENALIDOMIDUM	Program lekowy	30.09.2020	14.12.2020	w	2020-12-22	n	TAK
LENALIDOMID + DEKSAMETAZON	Program lekowy	2020-02-06	2020-07-13	p	2020-08-12	w	TAK
IKSAZOMIB	Program lekowy	2019-06-06	2019-08-19	w	2019-08-22	n	TAK
DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + DEKSAMETAZON	Program lekowy	2018-05-11	2018-07-16	p	2018-07-20	p	TAK
KARFILZOMIB + LENALIDOMID + DEKSAMETAZON	Program lekowy	2018-01-29	2018-06-04	w	2018-06-08	n	TAK
POMALIDOMIDUM	Program lekowy	2017-03-09	2017-05-29	n	2017-06-02	w	TAK
PANOBINOSTAT	Program lekowy	2016-06-08	2016-08-22	n	2016-08-26	n	NIE
BORTEZOMIB + DEKSAMETAZON	Program lekowy	2014-03-26	2014-06-09	p	2014-06-09	p	TAK\$\$
LENALIDOMID	Program lekowy	2013-08-07	2013-10-14	w	2013-10-14	w	TAK
TALIDOMID + MELFALAN + PREDNIZON	Katalog chemioterapii	2012-08-21	2012-11-12	w	2012-11-12	w	NIE
BORTEZOMIB + MELFALAN + PREDNIZON	Program lekowy	2012-06-05	2012-08-22	p	2012-08-22	p	TAK##
CHŁONIAKI							
BRENTUKSYMAB VEDOTIN	Program lekowy	2021-10-22	20.12.2021	p	2021-12-20	w	NIE
POLATUZUMABUM VEDOTINUM	Program lekowy	2021-03-11	24.05.2021	p	2021-05-28	w	TAK
AXICABTAGENE CILOLEUCEL	Program lekowy	2020-12-23	08.03.2021	p	2021-03-12	n	TAK
TISAGENLECLEUCE LUM	Program lekowy	30.09.2020	01.02.2021	p	2021-02-05	n	TAK
BRENTUKSYMAB VEDOTIN	Program lekowy	2019-08-01	2019-10-16	p	2019-10-14	p	TAK
LENALIDOMID	Program lekowy	2019-05-22	2019-07-15	w	2019-07-16	n	NIE
BRENTUXIMAB VEDOTIN	Program lekowy	2019-03-27	2019-06-10	p	2019-06-10	w	TAK
OBINUTUZUMAB	Program lekowy	2018-05-15	2018-07-23	n	2018-07-25	n	TAK
BORTEZOMIB	Katalog chemioterapii	2018-03-06	2018-05-21	w	2018-05-25	p	TAK
OBINUTUZUMAB	Program lekowy	2017-07-10	2017-09-11	n	2017-09-13	w	TAK
NIVOLUMAB	Program lekowy	2017-04-28	2017-07-10	n	2017-07-12	n	TAK
IBRUTINIB	Program lekowy	2016-10-26	2017-01-09	n	2017-01-13	n	NIE
PIXANTRONE	Program lekowy	2016-06-13	2016-08-22	n	2016-08-26	n	TAK
BRENTUXIMAB VEDOTIN	Program lekowy	2015-08-18	2015-10-26	w	2015-10-28	w	TAK
BEXAROTENUM	Program lekowy	2014-11-27	2014-12-15	w	2014-12-15	w	TAK
RITUXIMAB	Program lekowy	2014-08-28	2014-11-03	n	2014-11-03	n	TAK
RITUXIMAB	Program lekowy	2014-02-21	2014-04-22	p	2014-04-22	p	TAK
BRENTUXIMAB VEDOTIN	Program lekowy	2013-05-08	2013-08-05	n	2013-08-05	n	TAK
BENDAMUSTINE	Program lekowy	2012-11-20	2013-02-25	w	2013-02-25	w	TAK\$

*technologia ponownie oceniana przez Agencję - uzyskała refundację; **technologia pomimo ponownej oceny nie otrzymała refundacji; ***w tabeli uwzględniono wszystkie zlecenia we wskazaniach białaczka, p-pozytywne stanowisko Rady / Pozytywna rekomendacja Prezesa; n - negatywne stanowisko Rady/negatywna rekomendacja Prezesa; w - warunkowe stanowisko Rady /warunkowa rekomendacja Prezesa
a-ocenę statusu refundacyjnego przeprowadzono dla technologii ocenianych przez agencję w latach 2009-2017, status refundacyjny na dzień 02.11.2020; SR - stanowisko Rady; RP - rekomendacja Prezesa; ## finansowany do 31.08.2015; ± tylko u pts z delecją 17p/lub mutacją TP53 u których nie powiodło się leczenie ibrutinibem; ^ tylko w jednej populacji rekomendowany; § finansowany do 06.2015; \$\$ finansowany do 08.2015; & finansowany do 30.06.2019

Warunki objęcia refundacją sklasyfikowano do 4 grup: cena, RSS, zmiana zapisów oraz dodanie do istniejącego PL.

Częstość występowania poszczególnych warunków zaprezentowano na poniższym wykresie.



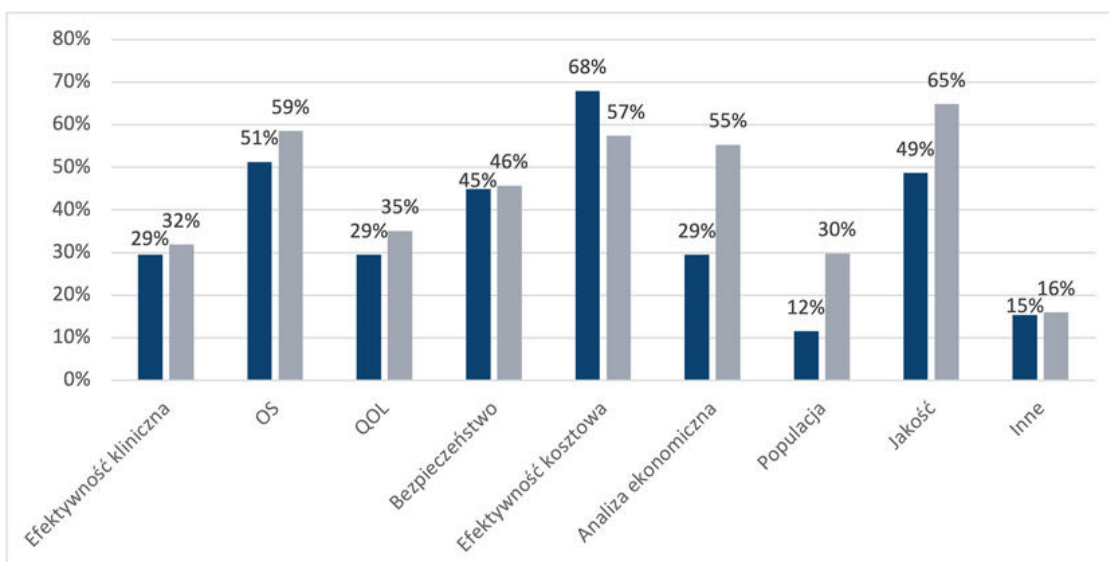
WYKRES 8. TYP WARUNKU WSKAZANY W STANOWISKACH RADY ORAZ REKOMENDACJACH PREZESA WE WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH I HEMATOONKOLOGICZNYCH [%]

Najczęstszym typem warunku wymienianym w wSR/RP było zaproponowanie adekwatnego instrumentu podziału ryzyka 57% wSR i 62% wRP. Warunkowe SR oraz RP często wskazują również na konieczność obniżenia ceny technologii medycznej, pozwalającej na uzyskanie efektywności kosztowej leczenia. Tego typu warunek uwzględniono w 52% wSR oraz 38% wRP. Zmiany zapisów programu lekowego były warunkiem objęcia refundacją w przypadku 27% wSR oraz 17% wRP.

W analizowanym przedziale czasu (2009 – 10.11.2022 r.), uwzględniając wszystkie wskazania onkologiczne i hematologiczne, blisko 34% (78 nSR/ 94 nRP z 250) spośród zleceń skierowanych do AOTMiT zakończyło się wydaniem rozstrzygnięcia negatywnego przez co najmniej jeden z organów. Wśród zidentyfikowanych nSR/RP (odpowiednio: 53/78, 54/94) najczęściej podnoszoną przyczyną był brak wykazania efektywności kosztowej technologii.

Powyższe stanowiło 68% nSR oraz 57% nRP. Istotną przyczyną wykluczającą pozytywne rozpatrzenie zleceń jest również jakość przedstawianych danych klinicznych – odpowiada to za 38 nSR oraz 61 nRP, co stanowi odpowiednio 49% i 65% negatywnych rozstrzygnięć.

Praktyka Oceny AOTMiT wskazuje, że częstą przyczyną podnoszoną w nSR i nRP były ograniczenia wyników w zakresie OS i QoL. Ograniczenia wyników OS (brak wyników/wyniki nieistotne statystycznie/brak osiągniętej mediany/wykazana niewielka korzyść) były wymieniane w 40 (51%) nSR oraz 55 (59%) nRP. W opinii Agencji pomiar QoL stanowi istotną miarę korzyści klinicznych, zwłaszcza w przypadku oceny skuteczności technologii medycznych stosowanych w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, kiedy uzyskanie całkowitego wyleczenia zwykle nie jest możliwe. Zastrzeżenia odnośnie braku/ograniczeń QoL podnoszono w 23 (29%) nSR oraz 33 (35%) nRP. (Wykres 9)



WYKRES 9. PRZCZYNY NEGATYWNYCH STANOWISK RADY ORAZ REKOMENDACJI PREZESA WE WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH I HEMATOONKOLOGICZNYCH [%]

TABELA 30. PRZYCZYNY NEGATYWNYCH STANOWISK RADY ORAZ REKOMENDACJI PREZESA WE WSKAZANIACH: RAK PIERSI, CZERNAK, RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO, RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO, RAK JELITA GRUBEGO, RAK PŁUCA, BIAŁACZKI, SZPICZAK PLAZMOCYTOWY, CHŁONIAKI

Wskazanie		OS	Qol	Skuteczność	Bezpieczeństwo	Efektywność kosztowa	Analiza ekonomiczna	Populacja	Jakość	Razem negatywnych
RAK PIERSI	SR	8	6	2	6	8	2	1	2	10
	RP	8	5	2	5	5	4	4	3	12
CZERNAK	SR	1	1	0	1	1	2	1	1	3
	RP	1	1	1	1	1	2	0	2	2
RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO	SR	0	0	3	3	2	0	0	2	3
	RP	1	0	3	1	3	1	1	2	4
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO	SR	1	0	0	0	3	0	0	0	3
	RP	2	0	0	1	1	0	0	0	2
RAK JELITA GRUBEGO	SR	3	3	2	1	4	3	0	3	6
	RP	2	1	3	0	2	3	2	2	3
RAK PŁUCA	SR	4	1	3	1	8	2	2	5	11
	RP	8	4	4	5	14	9	6	14	18
RAK NERKOWOKOMÓRKOWY	SR	3	3	1	5	6	0	0	5	7
	RP	3	3	2	3	5	2	0	6	7
BIAŁACZKI	SR	5	2	2	6	5	5	3	5	11
	RP	6	5	5	5	6	7	4	8	12
SZPICZAK	SR	1	1	0	1	2	0	0	1	2
	RP	3	4	2	3	3	4	4	4	6
CHŁONIAKI	SR	4	2	3	5	3	2	1	4	7
	RP	4	5	3	6	3	7	3	7	9

1. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135

2. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2005 r. w sprawie utworzenia Agencji Oceny Technologii Medycznych (Dz.Urz. MZ 2005 Nr 13, poz. 56)

3. Zawada A., Andrzejczyk Ł. Rola oceny technologii medycznych w refundacji leków w Polsce. Zdrowie Publiczne i Zarządzanie 2013; 11 (1): 28–34

4. Zlecenie AOTMiT: Erbitux (cetuximabum), w ramach programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc>

5. Zlecenie AOTMiT: Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-149-2013/149-2013-zlc>