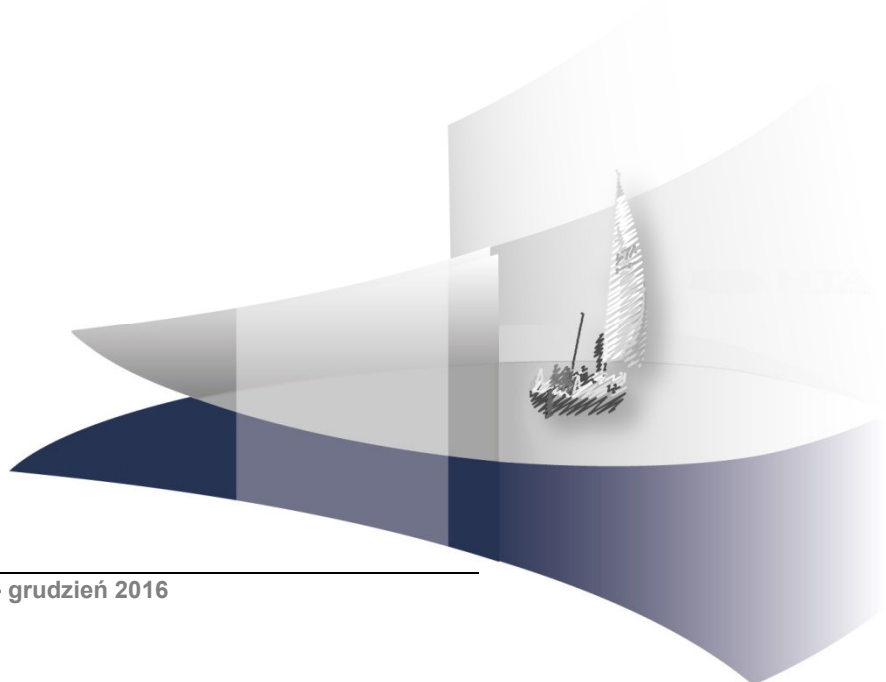


## **ANALIZA KLINICZNA**

# **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA**

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>13</b>
2.1. Definicja.....	13
2.2. Epidemiologia.....	13
2.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.4. Przebieg choroby i rokowanie .....	17
2.5. Rozpoznanie .....	19
2.5.1. Diagnostyka .....	19
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania .....	21
2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	22
2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	22
2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	25
2.7. Metody leczenia .....	26
<b>3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów.....</b>	<b>29</b>
3.1. Pembrolizumab .....	29
3.2. Docetaxel.....	31
3.3. Pemetreksed .....	34
<b>4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>37</b>
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	37
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	37
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	37
4.2.2. Kryteria wykluczenia .....	39
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	39
4.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	40
4.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	40
4.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych .....	41
4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	42

4.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	42
4.6.	Analiza statystyczna wyników.....	42
4.6.1.	Porównanie bezpośrednie.....	42
4.6.2.	Porównanie pośrednie.....	43
<b>5.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	44
5.2.	Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych.....	45
5.2.1.	Badanie dla ocenianej interwencji.....	45
5.2.2.	Badania włączone do porównania pośredniego (analiza homogeniczności).....	47
<b>6.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>59</b>
6.1.	Porównanie PEMBR vs DCT.....	59
6.1.1.	Przeżycie całkowite.....	59
6.1.2.	Progresja choroby.....	59
6.1.3.	Odpowiedź na leczenie.....	60
6.1.4.	Jakość życia.....	61
6.1.5.	Przerwanie terapii.....	64
6.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	65
6.2.	Porównanie PEMBR vs PMX.....	68
6.2.1.	Przeżycie całkowite.....	68
6.2.2.	Progresja choroby.....	68
6.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	69
6.2.4.	Jakość życia.....	69
6.2.5.	Przerwanie terapii.....	70
6.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	70
<b>7.</b>	<b>EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA.....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>74</b>
8.1.	Komunikaty bezpieczeństwa.....	74
8.2.	Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.....	77
<b>9.</b>	<b>OPRACOWANIA WTÓRNE.....</b>	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>83</b>
<b>13.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....</b>	<b>87</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie(a) niepożądane ( <i>Adverse event(s)</i> )
<b>ALK</b>	Kinaza chłoniaka anaplastycznego ( <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>DCT</b>	Docetaksel
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>Duration of response</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp ćwiartkowy ( <i>Interquartile range</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-to-treat analysis</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>mc.</b>	Masa ciała

<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified intention to treat analysis</i> )
<b>Nb</b>	Liczebność grupy badanej
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number needed to harm</i> )
<b>Nk</b>	Liczebność grupy kontrolnej
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number needed to treat</i> )
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>pc.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death receptor 1</i> )
<b>PD-L1</b>	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 ( <i>Programmed death protein 1 ligand</i> )
<b>PD-L1 TPS</b>	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 ( <i>PD-L1 tumour proportion score</i> )
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PMX</b>	Pemetreksed ( <i>Pemetrexed</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )

---

<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk ( <i>Risk difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie antynowotworowe ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia ( <i>Radiotherapy</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SDi</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>TTR</b>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie ( <i>Time to response</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>95%CI</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>95% confidence interval</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%).

### ■ Zakres analiz (PICO)

#### *Populacja*

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIIB lub IV) NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

#### *Interwencja*

Oceniana technologia medyczna obejmuje monoterapię pembrolizumabem (PEMBR) w dawce 2 mg/kg mc.

#### *Komparatory*

Komparatory dla PEMBR stanowią:

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań klinicznych, w których dokonano porównań:

- PEMBR vs DCT,
- PEMBR vs PMX,
- w ramach porównania pośredniego: PMX vs DCT.

#### *Punkty końcowe*

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta,
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii.

### ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących PEMBR z komparatorami lub badań umożliwiających ich porównanie pośrednie.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3166 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 5 badań klinicznych, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z uprzednio leczonym nieskutecznie NDRP (KEYNOTE-010),
- 4 badania RCT dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z uprzednio leczonym nieskutecznie NDRP umożliwiające dokonanie porównania pośredniego PEMBR vs PMX z dostosowaniem metodą Büchera z wykorzystaniem badania dla PEMBR vs DCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014).

Do badania KEYNOTE-010 włączano chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ), przeprowadzając przy tym stratyfikację pacjentów ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS 1–49% vs  $\geq 50\%$ ). Badanie KEYNOTE-010 zaprojektowano w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością  $\geq 50\%$  komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ). Pozwoliło to uznać wyniki dla tej podgrupy chorych (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ) za osobne badanie kliniczne, co umożliwiło dokonanie wiarygodnego wnioskowania dla populacji docelowej.

Przeprowadzona analiza homogeniczności badania KEYNOTE-010 oraz badań dla PMX vs DCT wskazała na możliwość przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego metodą Büchera dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast odnośnie do bezpieczeństwa ze względu na rozbieżności i niejasności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie.

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### **Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT**

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w populacji pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,54 [0,38; 0,77]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w (HR = 0,59 [0,44; 0,78]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 3,83 [2,10; 6,97]).

### **Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX**

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad PMX w populacji pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,56 [0,38; 0,83]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,61 [0,44; 0,85]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 4,12 [1,55; 10,92]).

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

### *Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT*

Wśród pacjentów leczonych PEMBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych w stopniach 3–5. uznanych za związane z leczeniem było znamienne niższe w porównaniu do pacjentów leczonych DCT (RR = 0,78 [0,71; 0,86] oraz RR = 0,36 [0,26; 0,49]). Stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT w sposób istotny statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: zmęczenie, biegunka, osłabienie, zapalenie jamy ustnej, anemia, łysienie oraz neutropenia.

### *Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX*

W grupie pacjentów leczonych PEMBR odsetek pacjentów doświadczających AE uznanych za związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–5. wyniósł odpowiednio 63% i 13%. Z kolei wśród chorych leczonych PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–4. wystąpiły u odpowiednio 75% i 21% chorych. Najczęściej występującymi AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia wśród chorych leczonych PEMBR były niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz ogólne zapalenie płuc (pneumonitis; 5%). Z kolei najczęściej występujące AE niezależnie od stopnia wśród chorych leczonych PMX obejmowały neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenię i nudności (po 28%).

## ■ Wnioski końcowe

PEMBR stosowany w monoterapii jest znacznie skuteczniejszym lekiem niż obecnie stosowana standardowa chemioterapia (DCT, PMX) w leczeniu  $\geq 2$  linii zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 50$ ). PEMBR w porównaniu z DCT oraz PMX znacznie wydłuża czas przeżycia całkowitego pacjentów, a także czas wolny od progresji choroby. Ponadto, terapia PEMBR w porównaniu z DCT oraz PMX wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem PEMBR o wysokim stopniu ciężkości była niska, podobnie jak częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (o prawdopodobnym podłożu immunologicznym).

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Uzasadnienie wyboru PICO przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

### Populacja

- Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu

### Interwencja

- pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg mc.

### Komparatory

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc.
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

### Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS)
- Odpowiedź na leczenie
- Jakość życia
- Toksyczność terapii

### Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych (pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy). NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [4] Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- rak płaskonabłonkowy (40% wszystkich przypadków raków płuca),
- gruczolakorak (30% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%)<sup>1</sup>. [4]

### 2.2. Epidemiologia

#### Świat

Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim najczęściej występującym u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2012 roku na świecie odnotowano 1 825 000 zachorowań na raka płuca. Schorzenie to o wiele częściej rozpoznawano u mężczyzn (1 242 000) niż u kobiet (583 000). Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wynosiła natomiast 1 590 000 (1 099 000 wśród mężczyzn i 491 000 wśród kobiet; Tabela 1). Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka). [5, 6]

Tabela 1.  
Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [5]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuca ogółem	NDRP*	Rak płuca ogółem	NDRP*
Kobiety	583 000	495 550	491 000	417 350
Mężczyźni	1 242 000	1 055 700	1 099 000	934 150
Ogółem	1 825 000	1 551 250	1 590 000	1 351 500

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca.

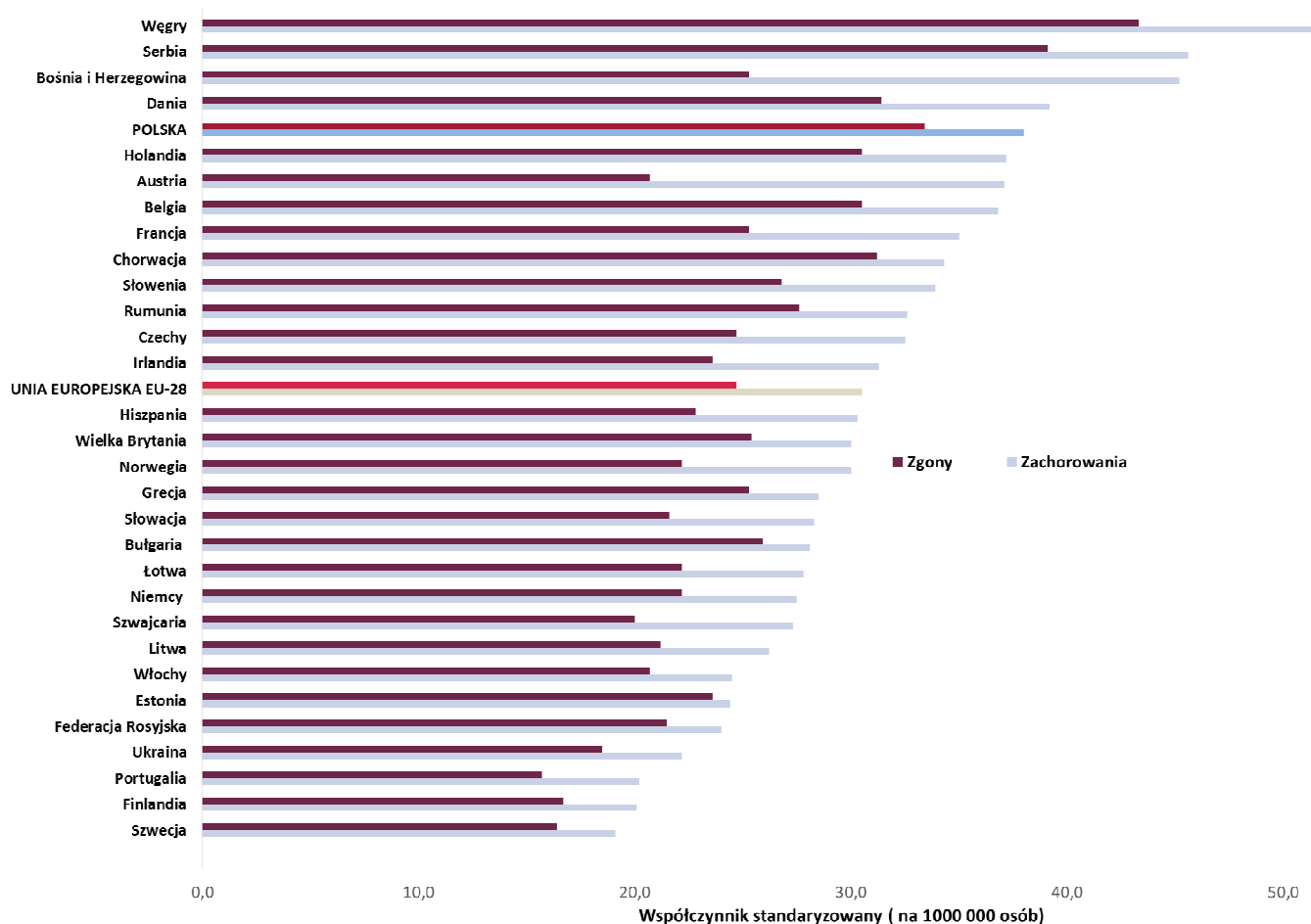
<sup>1</sup> Pozostałe 15% stanowi wymieniany wcześniej rak drobnokomórkowy, niebędący przedmiotem niniejszej analizy.

## Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w Unii Europejskiej (UE, dane dla 28 krajów członkowskich), w 2012 roku odnotowano ponad 312 tys. przypadków zachorowań na raka płuca i ponad 267 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Do krajów europejskich o wysokim wskaźniku zachorowań i zgonów na raka płuca należą m.in. Węgry, Serbia, Dania, a także Polska (Rysunek 1). [7]

Rysunek 1.

Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuca w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [7]



## Polska

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku zachorowania na raka płuca stanowiły odpowiednio 18,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (I miejsce) oraz 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi). [8] W 2013 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 14 609 zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz 6 915 przypadków zachorowań na raka płuca wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano 15 981 zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz 6 647 zgonów na ten nowotwór złośliwy u kobiet (Tabela 2). [8]

**Tabela 2.**  
Zachorowalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [8]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Rak płuc ogółem	NDRP*	Rak płuc ogółem	NDRP*
<b>Kobiety</b>	6 915	5 878	6 647	5650
<b>Mężczyźni</b>	14 609	12 418	15 981	13 584
<b>Ogółem</b>	21 524	18 295	22 628	19 234

\*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuc.

W momencie diagnozy NDRP zaawansowane stadium choroby (IIIB i IV) stwierdza się u co najmniej 60% pacjentów. [9] W zależności od źródła odsetek pacjentów z NDRP w stopniu IIIB/IV wynosi od około 60% do około 80%. [9–13]. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z NDRP (Tabela 2) oszacowano, że liczba pacjentów z zaawansowanym stadium nowotworu może sięgać 12 807 (70%) przypadków.

Dostępne dane odnoszące się do poziomu ekspresji białka PD-L1 w komórkach NDRP, będącego czynnikiem predykcyjnym leczenia opartego na przeciwciałach anty-PD1 i anty-PD-L1, są zróżnicowane. Należy też pamiętać, że pomiarów ekspresji PD-L1 dokonuje się od stosunkowo niedawna. Opublikowane dotąd badania przedstawiają różne punkty odcięcia (minimalny odsetek wybarwionych komórek nowotworu wykazujących ekspresję PD-L1), świadczące o wyniku pozytywnym obecności ekspresji PD-L1. Dane ogólne wskazują, że ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek występuje u około 28–33% pacjentów z NDRP (Tabela 3).

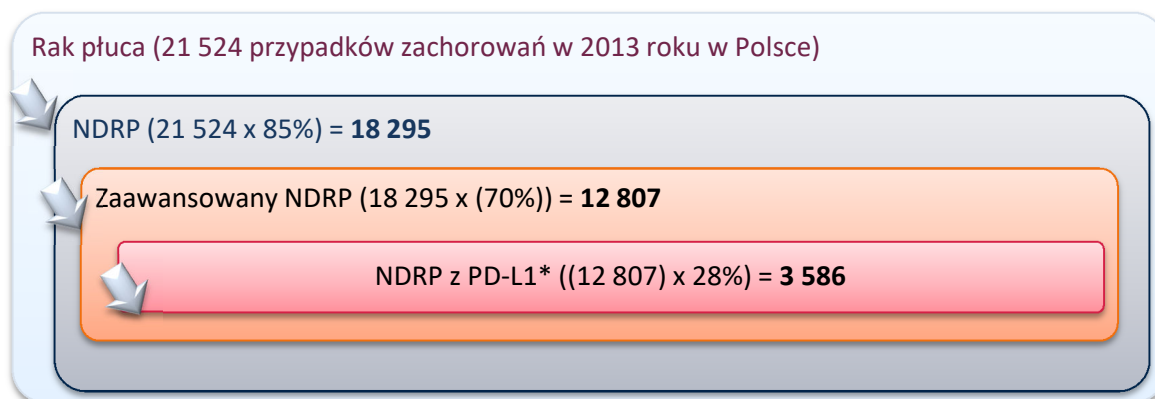
**Tabela 3.**  
Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu

Publikacja	Ekspresja PD-L1 w komórkach NDRP		
	≥1% komórek	≥5% komórek	≥50% komórek
<b>McLaughlin 2016 [14]</b>		Ogółem: 25%	
<b>D’Incecco 2015 [15]</b>		Ogółem: 45%–50%	
<b>Philips 2015 [16]</b>	56%	49%	bd
<b>Garon 2015 [17]</b>	60,8%	bd	23,2%
<b>ASCO Annual Meeting 2015 [18]</b>		Ogółem 71%	
<b>Gettinger 2014 [19]</b>	bd	60%	bd
<b>Velcheti 2014 [20]</b>		Ogółem: 25-36%	
<b>Herbst 2016 [21]</b>	66%	bd	28%

W oparciu o przedstawione powyżej dane można oszacować populację pacjentów z zaawansowanym stopniem NDRP (stoper IIIIB lub IV), u których występuje ekspresja białka PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**

**Oszacowanie liczby pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień zaawansowania III lub IV) z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworu**

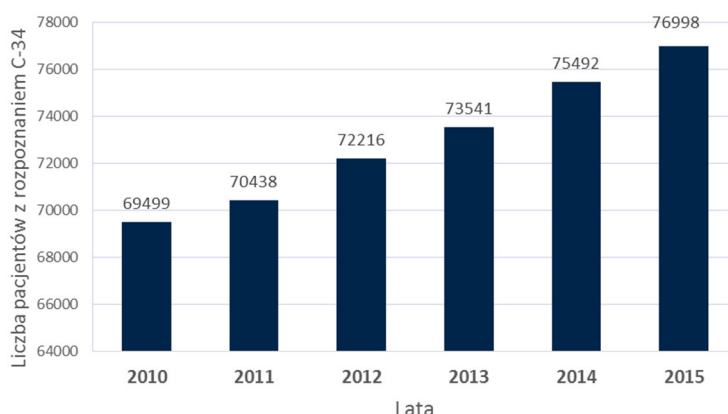


\* Obecność PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworu. Dane odnośnie do ekspresji PD-L1 na podstawie publikacji Herbst 2016. [21]

Dostępne są także dane dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) dostępne w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu opublikowanej w lipcu 2016 roku przez AOTMiT, dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Należy jednak mieć na uwadze, że dane te nie dotyczą zachorowalności na raka płuca, ale chorobowości. Co ważne, w danych pochodzących od NFZ prawdopodobnie odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym będzie niższy, ponieważ pacjenci ci żyją relatywnie krótko, natomiast pacjenci w mniej zaawansowanych stadiach NDRP mają dłuższe całkowite przeżycie, przez co są uwzględniani w raportach przez kilka kolejnych lat. Ponadto NFZ uwzględnił w swych danych wszystkich pacjentów z rakiem płuca, tj. pacjentów leczonych zarówno w I jak i w II linii, pacjentów leczonych paliatywnie jak i tych pacjentów, którzy nie przyjmują leczenia (Rysunek 3). [22] Nie odnaleziono innych danych odnośnie do wskaźnika chorobowości raka płuca. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki czas przeżycia pacjentów z rakiem płuca<sup>2</sup> (Rozdz. 2.4) wskaźnik chorobowości będzie prawdopodobnie zbliżony do rocznej zapadalności na raka płuca.

**Rysunek 3.**

**Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [22]**



<sup>2</sup> Mediany przeżycia całkowitego dostępne w badaniach dla terapii standardowej w II linii leczenia NDRP wynoszą około 8 mies. dla pemetreksedu oraz dla docetakselu. [23]



Wysokie wskaźniki epidemiologiczne związane z NDRP sprawiają, że nowotwór ten ma duży wpływ na ponoszone koszty, m.in. związane z leczeniem pacjentów, czy koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. [24]

### 2.3. Etiologia i patogeneza

NDRP rozwija się z komórek nabłonkowych w wyniku aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. [25, 26] Najbardziej znanym czynnikiem wpływającym na zachorowanie na NDRP jest czynne lub bierne palenie tytoniu (działanie rakotwórcze składników dymu tytoniowego). Nałóg nikotynowy 20-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu płuca. Eksperci szacują, że ok. 9 mln Polaków jest uzależnionych od papierosów. Palenie papierosów jest przyczyną 87%–91% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 57%–86% u kobiet. Ryzyko wystąpienia raka płuca jest ściśle związane z liczbą wypalanych dziennie papierosów oraz długością trwania nałogu. Połowa osób uznanych za wieloletnich palaczy umiera o ok. 20–25 lat wcześniej niż osoby niepalące. Zgodnie z badaniami, palenie papierosów wpływa także negatywnie na osoby niepalące. Bierne palenie podnosi ryzyko zachorowania na raka płuca o jedną czwartą, zwiększa także zagrożenie rakiem krtani i przełyku. [27–30]

Do innych, zewnątrzpochodnych czynników wpływających na ryzyko raka płuc należy również ekspozycja na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, do których należą: radon, nikiel, chrom, arsen, azbest i związki węglowodorowe. [27] Na zwiększone ryzyko wystąpienia NDRP wpływa także zły stan powietrza. Według badań organizacji HEAL Polska (ang. *Health and Environment Alliance*) wysoki poziom stężenia pyłu zawieszonego (mieszaniny związków organicznych i nieorganicznych potocznie nazywanej smogiem) pochodzącego z palenisk oraz ruchu samochodowego jest przyczyną co 8. zachorowania na raka płuca w Polsce. [31, 32]

Czynniki genetyczne mają mniejsze znaczenie w etiologii NDRP. Do czynników genetycznych wpływających na zachorowanie na NDRP zalicza się polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm czynników rakotwórczych oraz za systemy naprawcze DNA. [4]

### 2.4. Przebieg choroby i rokowanie

NDRP jak każdy podtyp raka płuca przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). [33] W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu. [24] Szczegółowy opis objawów raka płuca zestawiono poniżej. [33]

### Objawy ogólne

- kaszel (45%–75% pacjentów), u 1/3 pacjentów występuje kaszel z odkrztuszeniem wydzieliny,
- duszność (30%–50% pacjentów), spowodowana obturacją dróg oddechowych przez guz, obecnością zmian zapalnych, płynu w jamie opłucnej i osierdziu, a także postępującym rozszewem nowotworu drogami układu limfatycznego,
- niedodma płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem płuca (częsty objaw typu płaskonabłonkowego NDRP, brak danych dotyczących odsetka pacjentów z tego typu objawami),
- zmiana charakteru lub nasilenia kaszlu oraz pojawienie się krwi w plwocinie (19%–29% pacjentów),
- ból (25%–50% pacjentów), wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej, zatorowości płuc lub zapalenia płuc.

### Objawy związane z naciekaniami guza na sąsiednie struktury klatki piersiowej

- porażenie nerwu przeponowego i uniesienia przepony, widoczne na zdjęciu radiologicznym,
- porażenie nerwu krtaniowego wstecznego po lewej stronie, powodującego chrypkę,
- wysięk opłucnowy,
- zespół górnego rowka klatki piersiowej (zespół Pancoast'a) z bólami barku, kończyny górnej i opadaniem powieki w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego,
- zespół żyły głównej górnej (z.ż.g.g.); występuje w przypadku naciekania lub ucisku przez guz pierwotny lub powiększone węzły chłonne: obrzęk twarzy i szyi, sinica, rozdzęcie żył szyjnych; objawy niedomogi oddechowej.

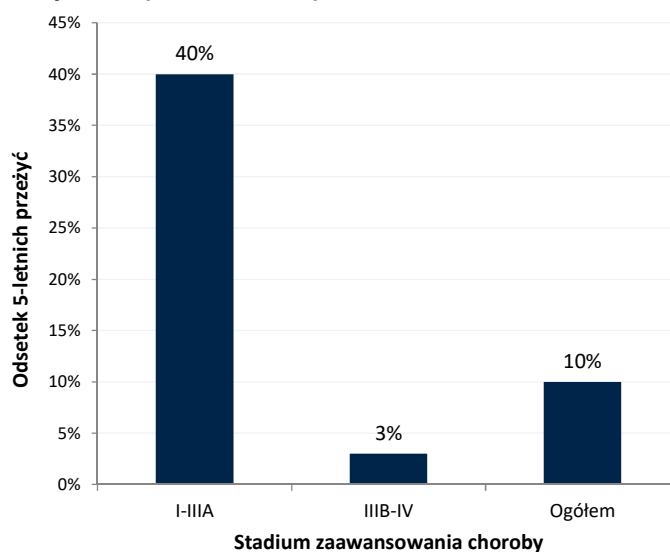
### Objawy związane z przerzutami odległymi

- przerzuty do nadnerczy - zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach,
- przerzuty do wątroby – zwykle bez objawów, może pojawić się ból brzucha, żółtaczka,
- przerzuty do kości – bóle kostne, złamania patologiczne, bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- przerzuty do OUN - objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, np. zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy.

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym NDRP wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuc często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne. Na problemy sfery psychicznej i społecznej duży wpływ ma pogorszenie warunków finansowych pacjentów co jest spowodowane wydatkami związanymi z leczeniem lub też rezygnacją z pracy. Uwzględniając pogorszenie jakości życia pacjentów z rakiem płuca zaleca się poza opieką medyczną także wsparcie psychologiczne zarówno chorych jak i ich rodzin. [34]

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP, obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest niekorzystne, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3% (Rysunek 4). Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezwykle rzadkie. [4]

**Rysunek 4.**  
**Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [4]**



## 2.5. Rozpoznanie

### 2.5.1. Diagnostyka

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna się od zebrania wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniu badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie (RTG) i tomografię klatki piersiowej (TK). Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. Wśród możliwych do przeprowadzenia rodzajów biopsji płuca wyróżnia się:

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopowa pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia). [4, 27, 33]

Biopsja uznawana jest za inwazyjną metodę diagnostyczną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia. [35]

Niezbędnym elementem diagnostyki NDRP, wpływającym w późniejszym etapie na wybór właściwego leczenia, jest także określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 4). [27]

**Tabela 4.**  
**Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [36]**

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewiele dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej, zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
5	Zgon	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
	x	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

Diagnostyka NDRP powinna także uwzględniać badania molekularne. Przy kwalifikowaniu pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR niezbędna jest ocena stanu genu EGFR (obecność aktywującej mutacji), w przypadku oceny możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK zalecane jest przeprowadzenie badań w kierunku rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK). Natomiast przy kwalifikowaniu pacjentów do stosowania immunoterapii (pembrolizumabu) w diagnostyce wymagane jest określenie poziomu ekspresji PD-L1. [4, 27] W przypadku oceny poziomu ekspresji PD-L1, pobrany w trakcie biopsji materiał (utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczku parafinowym) bada się poprzez wykorzystanie techniki immunohistochemii (podanie przeciwciała przeciwko poszukiwanym składnikom preparatu). Wykonując test na obecność PD-L1 niezbędne jest uzyskanie preparatu zawierającego minimum 100 żywych komórek nowotworowych. Może być on przeprowadzony w trakcie pierwotnej diagnostyki, jak i w okresie pomiędzy stosowaniem kolejnych linii leczenia, a jego wynik może determinować dalszą ścieżkę leczenia pacjenta. [37]

## 2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

Ocena zaawansowania NDRP opiera się na systemie TNM, który uwzględnia łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 5). [27]

Oparta na systemie TNM ocena NDRP jest podstawą do określenia jego stopnia zaawansowania (Tabela 6). [27]

**Tabela 5.**  
**Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [27]**

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha T</b>	
<b>X</b>	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
<b>T0</b>	Nieobecność cech guza pierwotnego
<b>Tis</b>	Rak <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• a) Guz o średnicy nie większej niż 2 cm</li> <li>• b) Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm</li> </ul>
<b>T2</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej,</li> <li>• naciekanie opłucnej trzewnej,</li> <li>• towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca.</li> </ul> T2a: Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm T2b: Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
<b>T3</b>	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej średnicy z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie.</li> </ul> lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
<b>T4</b>	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna</li> </ul> lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca.
<b>Cecha N</b>	
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/ lub rozwidlenia tchawicy
<b>N3</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej

Cecha	Charakterystyka
<b>Cecha M</b>	
<b>MX</b>	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
<b>M0</b>	Nieobecność przerzutów odległych
<b>M1</b>	Obecność przerzutów odległych: M1a: Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucznej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucznej/osierdzia, M1b: Przerzuty w odległych narządach

Tabela 6.  
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [27]

Stopień	T	N	M
<b>Rak utajony</b>	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a, T1b	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
<b>IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>IIIB</b>	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
<b>IV</b>	Każde T	Każde N	M1

## 2.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

### 2.6.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych stosuje się punkty końcowe związane z czasem tj.:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite pacjenta; czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby; czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta,
- TTP (*time to progression*) – czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, [38]
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby. [39]

Ponadto stosuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie:

- CR (*complete response*) – całkowita odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściowa odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR),
- PD (*progressive disease*) – progresja choroby,
- SD (*stable disease*) – stabilizacja choroby. [39]

Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stosowanie kryteriów oceny RECIST zapewnia ustandaryzowanie uzyskanych wyników oraz łatwą komunikację ośrodków, w których prowadzona jest dana terapia przeciwnowotworowa. Stosowanie kryteriów RECIST możliwe jest u pacjentów, u których przeprowadzono badania obrazowe tj. RTG, TK lub MRI (Tabela 7). [39, 40]

W przypadku terapii onkologicznych działających na system immunologiczny, odpowiedź na leczenie przeprowadzana jest także w oparciu o opracowane w 2009 roku kryteria irRC (ang. *immune-related Response Criteria*). Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana za pomocą irRC opisywana jest poprzez zmianę objętości nowotworu (*tumor burden*), czyli sumy wszystkich mierzalnych zmian nowotworowych ulegających ewolucji. Metoda irRC umożliwia bardziej dokładne odzwierciedlenie odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania terapii immunologicznych, gdzie pomimo początkowego wzrostu zmiany nowotworowej następuje stabilizacja lub ustąpienie choroby (Tabela 7). [27] W oparciu o zmiany objętości mierzalnego lub możliwego do oceny nowotworu stosowana jest także ocena Southwest Oncology Group (SWOG; Tabela 7). [27, 41] Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne to zazwyczaj cząsteczki, które poza swoim skutecznym działaniem przeciwnowotworowym mogą wywoływać zdarzenia niepożądane, które nie są korzystne dla pacjenta.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej. [42]

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria umożliwiają odpowiednią klasyfikację i stosowanie prawidłowych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 4.0 została opracowana w 2010 roku. [43]

Tabela 7.  
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [38–41, 44]

Punkt końcowy	RECIST 1.1	irRC (mRECIST)	SWOG
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny,</li> <li>redukcja do &lt;10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie),</li> <li>wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub niemierzalnych, brak wystąpienia nowych) stwierdzony podczas dwóch kolejnych ocen stanu pacjenta, przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zanik wszystkich mierzalnych zmian, brak nowych zmian oraz nowych objawów choroby</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>),</li> <li>wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥50% spadek objętości guza względem wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥50% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), bez wystąpienia nowej zmiany lub progresji choroby</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego,</li> <li>oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm,</li> <li>jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe,</li> <li>pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 25% wzrost objętości guza w porównaniu z wartością nadir (najniższa zaobserwowana objętość guza w dowolnym punkcie czasowym), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 50% lub ≥10 cm<sup>3</sup> wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie,</li> <li>nasilenie ocenianej choroby, ponowne pojawienie się objawów choroby, które zaniknęły lub pojawienie się nowych zmian chorobowych</li> </ul>
<b>Stabilna choroba (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak możliwości wykazania 50% spadku objętości guza w porównaniu z wartościami z punktu początkowego,</li> <li>brak możliwości wykazania 25% wzrostu objętości guza w porównaniu z wartością nadir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak kryteriów PR, CR, PD</li> </ul>



## 2.6.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego stosowane kolejne linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. W celu uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat<sup>3</sup>. Obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej – ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych – a także powinny być silnie związane z pierwotnym punktem końcowym jakim jest OS. [45]

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego surogatem poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Zidentyfikowano dokumenty obejmujące analizy odnośnie do zastępczych punktów końcowych w terapii zaawansowanego NDRP opublikowane przez FDA (Blumenthal 2015 [46], jeden dokument bazujący na publikacji Blumenthal 2015 (Clarke 2015 [47]) oraz wytyczne FDA z 2015 roku [48].

W przeglądzie Blumenthal 2015 przedstawiono wyniki metaanalizy 14 badań randomizowanych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że istnieje silna korelacja między PFS i ORR ( $R^2 = 0,89$ ), co prawdopodobnie jest związane z tym, że zarówno ORR jak i PFS bazują na ocenie zmiany nowotworowej (np. z zastosowaniem kryteriów RECIST). Natomiast nie ma korelacji między OS i ORR ( $R^2 = 0,09$ ) oraz OS i PFS ( $R^2 = 0,08$ ). Ponadto wykazano, że pacjenci, którzy odpowiadają na leczenie mają dłuższy PFS i OS niż pacjenci nieodpowiadający na terapię (Tabela 8). [46]

W publikacji Clarke 2015, bazującej na danych z publikacji Blumenthal 2015, przedstawiono wyniki liniowej korelacji pomiędzy ORR, PFS i OS. W analizie uwzględniono jednak tylko dane pochodzące z grup eksperymentalnych/badanych, bez uwzględniania grup kontrolnych z randomizowanych badań klinicznych (RCT) ze względu na ewentualny wpływ fazy *cross-over*. Wyniki analizy wykazały istotną statystycznie korelację między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ; Tabela 8). [47]

Oprócz wyżej opisanych przeglądów systematycznych zidentyfikowano dokument amerykańskiej FDA z 2015 roku, dotyczący zaleceń odnośnie do stosowania punktów końcowych w badaniach składanych do FDA dla leków w terapii zaawansowanego NDRP. W dokumencie tym zaleca się by OS był podstawowym, standardowym punktem końcowym oceniającym efekty kliniczne stosowania leczenia NDRP (Tabela 8). [48]

<sup>3</sup> Warto jednak mieć na uwadze, że w przypadku NDRP czas przeżycia pacjentów rzadko wynosi 5 lat (5-letnie przeżycie wynosi jedynie 3%). [4]

Podsumowując, aktualnie podstawowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dla terapii stosowanych w zaawansowanym NDRP powinno być przeżycie całkowite pacjenta (OS), przy uzupełniającej roli ORR oraz PFS.

**Tabela 8.**  
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniene punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
<b>Blumenthal 2015 [46]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację nowych leków lub apl kacji dla leków biologicznych	OS, PFS, ORR	14 RCT (12 567)	Poziom badań klinicznych <sup>b</sup> : istnieje silna korelacja między PFS i ORR, $R^2 = 0,89$ , brak korelacji między OS i ORR, $R^2 = 0,09$ oraz OS i PFS, $R^2 = 0,08$ (prawdopodobna przyczyna braku korelacji: <i>cross-over</i> , rodzaj stosowanego leczenia po progresji oraz długie przeżycie pacjentów po progresji).
<b>Clarke 2015<sup>a</sup> [47]</b>	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP				W badaniach uwzględniających jedynie grupy eksperymentalne (grupy badane, nie kontrolne) istnieje silna korelacja liniowa między ORR i OS ( $R^2 = 0,74$ ) oraz między ORR i PFS ( $R^2 = 0,82$ ). Wyniki przemawiają za uznaniem ORR za dobry punkt zastępczy dla OS. Niezbędne jest jednak kontynuowanie badań nad potencjalnymi punktami zastępczymi w NDRP.
<b>FDA 2015 [48]</b>	Rekomendacje dotyczące stosowania konkretnych punktów końcowych w ocenie efektów leczenia zaawansowanego i rozsiańnego NDRP	x	OS, PFS	bd	W badaniach nad NDRP podstawowym punktem końcowym powinno być OS.

$R^2$  – współczynnik korelacji

a) Opierano się o dane z publikacji Blumenthal 2015.

b) Zależność pomiędzy uzyskiwanymi efektami w ramach ORR, PFS i OS uzyskanymi w badaniach.

## 2.7. Metody leczenia

Leczenie NDRP jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu, a także innymi elementami takimi jak stan sprawności pacjenta czy występowanie czynników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek).

Leczenie chirurgiczne w NDRP stosuje się we wczesnym stopniu zaawansowania (I i II) oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA. Uważa się, że bardziej zaawansowane stadia choroby w zdecydowanej większości przypadków nie kwalifikują się już do leczenia chirurgicznego. [4, 27] Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania powinna obejmować obszar guza oraz zajętych węzłów wnąki i śródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (stopień sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, znaczny ubytek masy, współwystępowanie innych chorób) rozważaną opcją leczenia jest

paliatywna RTH lub paliatywna chemioterapia. Paliatywna RTH jest standardem postępowania w leczeniu pacjentów, u których występują bolesne przerzuty do kości lub nieoperacyjne, objawowe przerzuty do mózgu oraz u znacznej części pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. [27] U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB można stosować RTH w połączeniu z chemioterapią (R-CTH). R-CTH przynosi korzyści odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, ale z drugiej strony prowadzi do zwiększonego ryzyka występowania odczynów popromiennych. [27]

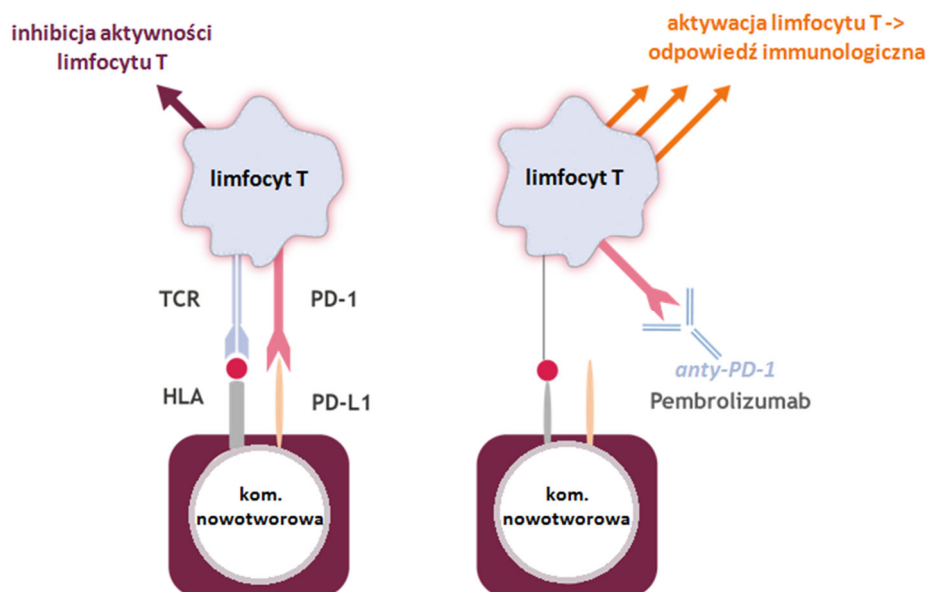
Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowić pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach którego nie można zastosować RTH oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących. [27]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu ALK, aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK, jest to jednak lek obecnie nierefundowany w Polsce. [25, 26]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem pembrolizumabu lub niwolumabu. Oba leki to przeciwciała monoklonalne, które działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. W sytuacji bez leczenia receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe (Rysunek 5). Ze względu na specyfikę działania przeciwciał anti-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. [25, 26, 44, 49]

Szczegółowe zalecenia odnośnie do terapii zaawansowanego NDRP przedstawiono w osobnym rozdziale (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Rysunek 5.  
Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [49]



HLA – ludzki antygen leukocytny (ang. *human leukocyte antigen*); PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death receptor 1*), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*), TCR – receptor limfocytów T (ang. *T-cell receptor*)

### 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW

#### 3.1. Pembrolizumab

##### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18). [25]

##### Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. [25]

##### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej. [25]

##### Wskazania do stosowania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. [25]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji. [25]

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [25]

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem. [25]

Dawkowanie: zalecana dawka pembrolizumabu (produktu leczniczego Keytruda®) to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian wciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. [25]

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [25]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 9.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [25]**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie	niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

## Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o NDRP decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku. [25, 50]

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. [51]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pembrolizumabu jest Keytruda®, którego wytwórcą jest Schering-Plough Labo NV. [52]

## 3.2. Docetaksel

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany (kod ATC: L 01 CD 02). [53]

### Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. [53–55]

### Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty bezbarwny roztwór lub roztwór o barwie jasnożółtej do brązowożółtej. [53–55]

### Wskazania do stosowania

#### *Rak piersi*

Docetaksel w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. [53–55]

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi. [53–55]

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu. [53–55]

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych cytotoksycznych produktów leczniczych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub alkilujący produkt leczniczy. [53–55]

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. [53–55]

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny. [53–55]

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. [53–55]

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. [53–55]

#### *Rak gruczołu krokowego*

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. [53–55]

#### *Gruczolakorak żołądka*

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów. [53–55]



## Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. [53–55]

### Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [53–55]

U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii. [53–55]

### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjenci z liczbą neutrofilii <1500 komórek/mm<sup>3</sup>,
- pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksel. [53–55]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 10.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [53–55]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, łysienie, odczyny skórne, astenia, zatrzymanie płynów	gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, zaburzenia płytki paznokciowej, bóle mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny

### Status rejestracyjny

Docetaksel (produkt leczniczy Taxotere) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 27 listopada 2005 roku. [56]

### Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkty lecznicze Camitotic, Docetaxel-Ebewe, Docetaxel

Accord, Docetaxel Kabi są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19. [51]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 11.  
Preparaty docetakselu dostępne w Polsce [52]

Preparat	Wytwórca
Camitotic	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.; Actavis Italy S.p.A. - Nerviano Plant
Docetaxel Accord	Astron Healthcare Limited
Docetaxel AqVida	AqVida GmbH
Docetaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Docetaxel Egis	Astron Healthcare Limited; Egis Pharmaceuticals PLC
Docetaxel Hospira UK Limited	Hospira UK Limited; Hospira Enterprises BV.
Docetaxel Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Docetaxel Lek	Salutas Pharma GmbH; Lek Pharmaceuticals d.d.; Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Docetaxel Polpharma	Astron Healthcare Limited; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Docetaxel Seacross	Aegis Ltd; Thymoorgan Pharmazie GmbH; Tecnimede - Sociedade Tecnico-Medicinal S.A
Docetaxel Strides	Strides Arcolab Polska Sp. z o.o.
Docetaxel Teva	Pharmachemie B.V.; Teva Pharmaceuticals; Works Private Limited Company Teva Czech Industries s.r.o.; Teva Operations Poland
Docetaxel Winthrop	Aventis Pharma; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Taxotere	Aventis Pharma Dagenham; Sanofi-Aventis; Deutschland GmbH; Sanofi-Aventis Zrt.
Tolnexa	Krka, d.d., Novo mesto; Tad Pharma GmbH
Qvidadotax	AqVida GmbH

### 3.3. Pemetreksed

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Analogi kwasu foliowego (kod ATC: L 01 BA 04). [57]

#### Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek. [57]

#### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej. [57]

## Wskazania do stosowania

### *Złośliwy międzybłoniak opłucnej*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. [57]

### *Niedrobnokomórkowy rak płuca*

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [57]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [57]

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [57]

## Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. [57]

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m<sup>2</sup> pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [57]

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę. [57]

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo

witaminę B<sub>12</sub> (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B<sub>12</sub> można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu. [57]

### Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce. [57]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 12.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>)**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka, łuszczenie skóry, znużenia	zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcia, zwiększenie stężenia A1AT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łysienie, gorączka

### Status rejestracyjny

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [57]

### Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, produkt leczniczy Alimta, Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Accord jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. [51]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 13.

**Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [52]**

Preparat	Wytwórca
Alimta	Lilly France S.A.S
Ciambra	Oncotec Pharma Produktion GmbH
Pemetreksed Adamed	Adamed Sp. z o.o.; Synthon Hispania S.L.;Synthon s.r.o
Pemetrexed Hospira	Hospira UK Limited
Pemetrexed Lilly	Lilly France
Pemetrexed Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG; Lek Pharmaceuticals d.d

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

- Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

W przypadku braku badań w ściśle zdefiniowanej populacji dopuszczano możliwość kwalifikacji badań o populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
**Kryteria włączenia odnośnie do ekspresji PD-L1 dla porównania H2H oraz porównania pośredniego**

Kryteria włączenia dla populacji	Porównanie H2H	Porównanie pośrednie
<b>Obecność ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu</b>	Dopuszczano badania, w których populacja włączona była szersza i obejmowała pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% nowotworu.	Dopuszczano badania, w ramach których nie dokonywano oceny ekspresji PD-L1/poziom ekspresji PD-L1 był nieznanym.

Porównanie H2H obejmuje identyfikację badań porównujących PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX. Porównanie pośrednie obejmuje identyfikację badań porównujących PMX z DCT.

### Interwencja

- pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg masy ciała (mc).

### Komparatory

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.),
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.).

Poszukiwano badań, w których dokonano porównania bezpośredniego interwencji z komparatorami (PEMBR vs DCT, PEMBR vs PMX). Wstępna analiza problemu decyzyjnego wykazała, że dostępne jest porównanie bezpośrednio z DCT, natomiast nie ma badań oceniających PEMBR vs PMX. [3] W związku z powyższym poszukiwano badań umożliwiających porównanie PEMBR vs PMX przez wspólną grupę referencyjną (DCT), włączając do analizy prace, w których porównano PMX vs DCT. Podsumowując, w ramach analizy klinicznej poszukiwano badań klinicznych, w których dokonano porównań:

- PEMBR vs DCT,
- PEMBR vs PMX,
- PMX vs DCT.

### Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- toksyczność terapii.

### Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

### Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,

- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.

#### 4.2.2. Kryteria wykluczenia

Z analizy wykluczano:

- badania przeprowadzone u dzieci,
- badania, w których zaplanowany okres interwencji był krótszy niż 2 miesiące.

### 4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji oraz metodyki. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków ██████████. W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie na końcu opracowania. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba ██████████. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka ██████████.

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**)

#### 4.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1]

Korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką NDRP (American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Preventive Oncology (ASPO), The European Association for Cancer Research (EACR), European Cancer Organization (ECCO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), The European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Oncology Pharmacy Practice (ESOP), Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD, Sanofi, Teva, Sandoz, Allergan, Lilly).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w maju 2016 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). W sierpniu 2016 roku przeprowadzono aktualizację przeszukania źródeł informacji medycznej, nie odnajdując nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do analizy.

#### 4.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich.



W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka [redacted]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTMiT). [1]

#### **4.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych**

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt., stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego postępowania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie zostało niezależnie ocenione przez dwie osoby, a w razie niezgodności ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), wcześniejsze stosowane leczenie systemowe, podtyp NDRP),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad. Natomiast siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro.

#### 4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka [REDACTED].

#### 4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

#### 4.6. Analiza statystyczna wyników

##### 4.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (DC). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (AST). Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie (w takich przypadkach nie prezentowano już wtedy parametru RD). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Z powodu ogólnej niskiej liczby włączonych badań (maksymalnie 4 RCT dla danego punktu końcowego) kumulacje ilościowe były przeprowadzone z zastosowaniem modelu efektów stałych (*fixed effect model, Mantel-Haenszel*).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

#### 4.6.2. Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (PEMBR) i komparator (PMX) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (DCT), wyznaczając ryzyko względne (RR)/hazard względny (HR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (PEMBR vs PMX).

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- $W_{AK}$  - łączny efekt dla A vs K,
- $W_{BK}$  - łączny efekt dla B vs K,
- $W_{AB}$  - łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$  ( $\underline{W_p}$ ) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla  $W_p$ ,  $p = AK, BK, AB$ .

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$  oraz  $SE(W_{BK})$  otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - \underline{W_p}}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

$p = AK, BK$ ,  $u(1 - \frac{\alpha}{2})$  – kwantyl rozkładu  $N(0,1)$  rzędu  $1 - \frac{\alpha}{2}$ ,  $\alpha$  – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru  $W_{AB}$  obliczono z poniższych

wzorów:  $\underline{W_{AB}} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$ ,  $\overline{W_{AB}} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$ .

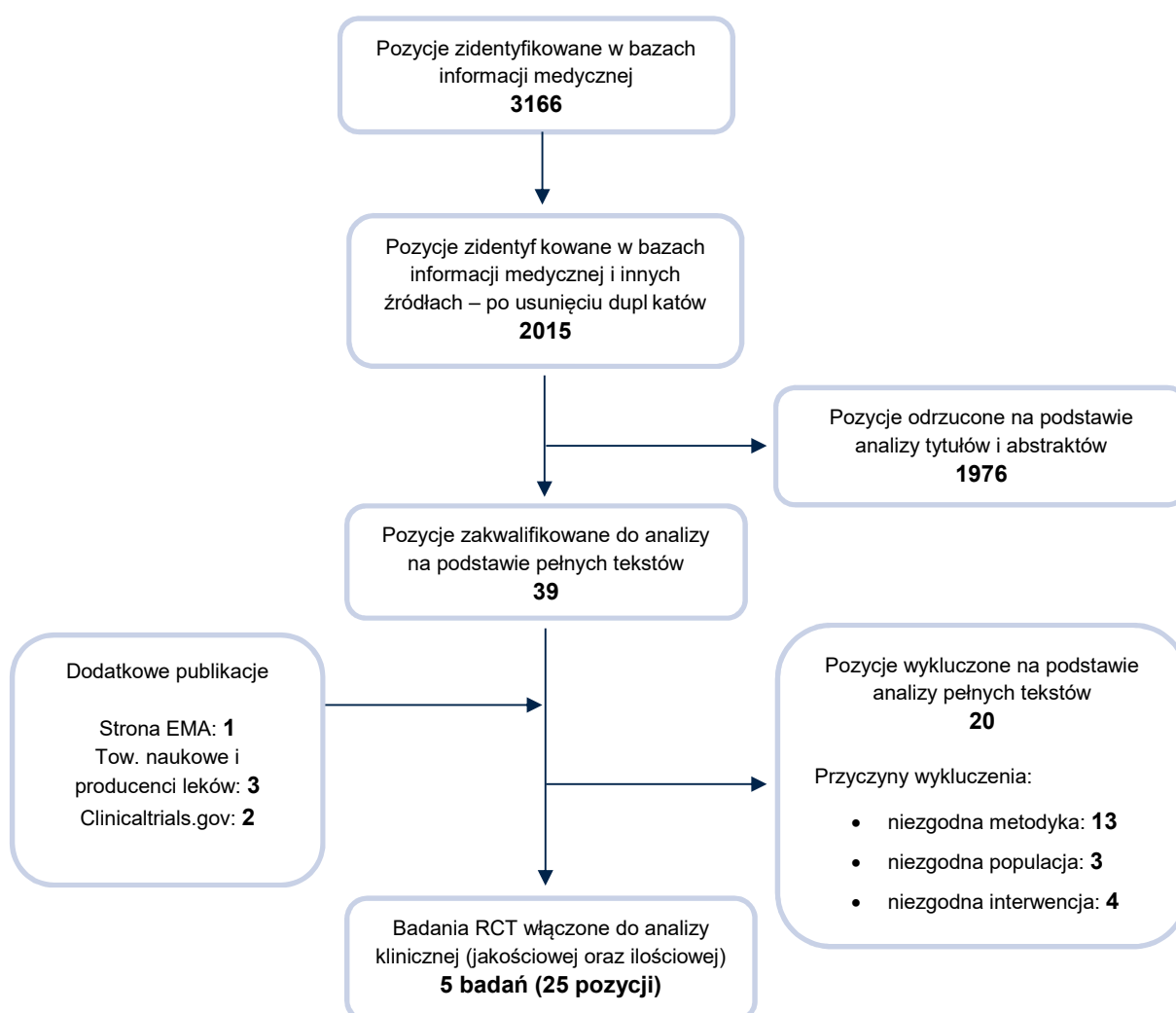
Jako wynik porównania pośredniego podano ryzyko względne (RR) / hazard względny (HR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI].

## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

### 5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3166 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono 2015 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 39 pozycji literaturowych oraz dodatkowo 6 pozycji odnalezionych w ramach przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestru badań clinicaltrials.gov. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 5 badań RCT opisanych w 25 publikacjach (Rysunek 6). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 17.8).

**Rysunek 6.**  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [58]



**Tabela 15.**  
**Badania włączone do analizy klinicznej**

Lp.	AKRONIM badania / publikacja główna	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.		
1.	<b>KEYNOTE-010</b>	PEMBR vs DCT	Baas 2016	Abstrakt konferencyjny	[59]		
2.			Garon 2016	Abstrakt i poster konferencyjny	[60]		
3.			Herbst 2014	Abstrakt konferencyjny	[61]		
4.			Herbst 2015	Abstrakt konferencyjny	[62]		
5.			Herbst 2016a*	Publ kacja pełnotekstowa	[21]		
6.			Herbst 2016b	Abstrakt konferencyjny	[63]		
7.			NCT01905657	Raport z clinicaltrials.gov	[64]		
8.			Raport EMA oceniający lek Keytruda	[65]			
9.			<b>Hanna 2004</b>	PMX vs DCT	Cohen 2005	Publ kacja pełnotekstowa	[66]
10.	De Marinis 2004	Abstrakt konferencyjny			[67]		
11.	De Marinis 2008	Abstrakt konferencyjny			[68]		
12.	Demarinis 2006	Abstrakt konferencyjny			[69]		
13.	Fossella 2004	Abstrakt konferencyjny			[70]		
14.	Hanna 2003	Abstrakt konferencyjny			[71]		
15.	Hanna 2004*	Publ kacja pełnotekstowa			[23]		
16.	Manegold 2003a	Abstrakt konferencyjny			[72]		
17.	Manegold 2003b	Abstrakt konferencyjny			[73]		
18.	Weiss 2006	Publ kacja pełnotekstowa			[74]		
19.	Weiss 2007	Publ kacja pełnotekstowa			[75]		
20.	<b>Vergnenegre 2011</b>	PMX vs DCT			Vergnenegre 2009	Abstrakt konferencyjny	[76]
21.					Vergnenegre 2011*	Publ kacja pełnotekstowa	[77]
22.	<b>Sun 2013</b>	PMX vs DCT			Sun 2013*	Publ kacja pełnotekstowa	[78]
23.					Wu 2013	Publ kacja pełnotekstowa	[79]
24.			NCT00391274	Raport z clinicaltrials.gov	[80]		
25.	<b>Dong 2014</b>	PMX vs DCT	Dong 2014*	Publ kacja pełnotekstowa	[81]		

\* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

## 5.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

### 5.2.1. Badanie dla ocenianej interwencji

Do analizy klinicznej włączono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie II/III fazy (KEYNOTE-010, typ IIA wg AOTMiT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dwóch dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.<sup>4</sup>) ze standardowym leczeniem

<sup>4</sup> Ze względu na przedmiot niniejszej analizy uwzględniono dwa spośród trzech ramion, tj. PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. oraz DCT, pomijając dawkę 10 mg/kg mc. niebędącą przedmiotem wniosku (dawka ta nie jest zarejestrowana do stosowania).

docetakselem (DCT) u pacjentów z uprzednio leczonym nieskutecznie z powodu zaawansowanego NDRP.

W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie zaawansowanym NDRP. Do badania włączano pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po  $\geq 2$  cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Dodatkowo pacjenci z zidentyfikowaną mutacją EGFR lub rearanżacją genu ALK musieli być po niepowodzeniu leczenia odpowiednio anty-EGFR lub ALK.

W badaniu przeprowadzono randomizację komputerową metodą IVRS, ze stratyfikacją ze względu na: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony) oraz status PD-L1 (PD-L1 TPS 1–49% vs  $\geq 50\%$ ). W badaniu nie zaślepiono pacjentów, lekarzy oraz zewnętrznego komitetu monitorującego badanie odnośnie do informacji o przypisanym leczeniu.

Kryterium włączenia do badania była obecność ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ). Ponadto, w ramach badania a priori wyodrębniono także populację pacjentów charakteryzujących się obecnością  $\geq 50\%$  komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ). Co istotne, badanie zaprojektowano w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością  $\geq 50\%$  komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ). Obecność stratyfikacji ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS 1–49% vs  $\geq 50\%$ ) oraz zaprojektowanie badania na wynik uzyskany w populacji PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  pozwalają uznawać wyniki dla tej grupy chorych za osobne badanie kliniczne, co umożliwi dokonanie wiarygodnego wniosku dla populacji docelowej niniejszej analizy (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ).

Do grupy badanej włączono 344 pacjentów (spośród nich 139 z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), którym podawano dożylnie PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Do grupy kontrolnej włączono natomiast 343 chorych (spośród nich 152 z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), którym podawano dożylnie DCT w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach zaplanowano na okres 24 mies. lub do momentu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych objawów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn. Obie grupy pacjentów (PEMBR vs DCT) były homogeniczne zarówno w populacji PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  jak i PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  odnośnie do m.in. stopnia sprawności fizycznej w skali ECOG, rodzaju NDRP, odsetka pacjentów z mutacją EGFR lub z translokacją/rearanżacją ALK czy liczby i rodzaju wcześniej stosowanych terapii.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) ocenione zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 dla pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50$  oraz dla całkowitej populacji włączonej do badania. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR) oraz toksyczność terapii. Analizę skuteczności dla OS, PFS i odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. Mediana okresu

trwania obserwacji w badaniu wynosiła 13,1 mies. (IQR = 8,6–17,7). Jego czas trwania umożliwił obserwację mediany czasu przeżycia pacjentów. Wiarygodność badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad, nie przyznając punktów z powodu braku zaślepienia w badaniu. Sponsorem badania była firma Merck&Co. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.4).

## 5.2.2. Badania włączone do porównania pośredniego (analiza homogeniczności)

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego PEMBR vs PMX z dostosowaniem metodą Büchera. Uwzględniono 1 RCT dla porównania PEMBR vs DCT (KEYNOTE-010) oraz 4 RCT dla porównania PMX vs DCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014). Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego i komparatorów, raportowanych punktów końcowych oraz wyników uzyskanych w grupie referencyjnej (DCT). Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.4).

### 5.2.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zostały zaprojektowane jako badania randomizowane bez zaślepienia. Jakość metodologiczną wszystkich badań dla PMX vs DCT oceniono jako niską (2/5 pkt w skali Jadad) głównie ze względu m.in. na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Wiarygodność metodologiczną badania KEYNOTE-010 oceniono natomiast jako średnią (3/5 pkt w skali Jadad) z powodu braku zaślepienia. Badanie Hanna 2004 było badaniem rejestracyjnym dla PMX. [57]

Badania zostały przeprowadzone na próbach o różniącej się liczebności (zakres 50–350 pacjentów), przy czym trzy prace spośród wszystkich włączonych do analizy obejmowały powyżej 100 chorych (KEYNOTE-010, Hanna 2004, Sun 2013).

W dwóch badaniach testowano hipotezę *superiority* (KEYNOTE-010 oraz Vergnenegre 2011), przy czym badanie Vergnenegre 2011 było ukierunkowane na wykazanie przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii, a ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa była drugorzędowym celem badania. W badaniu Hanna 2004 testowano hipotezę *noninferiority*, która zakładała, że PMX nie jest gorszy od DCT odnośnie do czasu przeżycia całkowitego pacjentów. W ramach pracy Sun 2013, prócz wyników z tego badania, raportowano także wyniki skumulowane z wynikami badania Hanna 2004 i dla tych skumulowanych danych przyjęto hipotezę *noninferiority*. W badaniu Dong 2014 dostępne informacje nie pozwalają na jednoznaczne określenie hipotezy wyjściowej.

W większości RCT analizę wyników dla skuteczności odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa w większości badań przeprowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją

leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Wyjątkiem była praca Dong 2014, w której bezpieczeństwo terapii analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Z kolei w badaniu Vergnenegre 2011 niejasno określono sposób estymacji wielkości efektu klinicznego badanych leków.

Pomiędzy badaniami stwierdzono pewną niejednorodność w zakresie metodyki, dotycząca głównie liczebności pacjentów włączonych do badań, metod analizy wyników i testowanych hipotez, jednak nie powinna mieć ona znacznego wpływu na wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego. Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań klinicznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).



**Tabela 16.**  
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań RCT włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Zaślepienie	Okres obserwacji	Liczba pacjentów	Cross-over pacjentów	Hipoteza	Analiza wyników		J
							Sk	B	
KEYNOTE-010	PEMBR vs DCT	Brak zaślepienia	Mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7) <sup>i</sup>	PD-L1 TPS ≥50%: 139 vs 152 PD-L1 TPS ≥1%: 344 vs 343	Niejasne (prawdopodobnie dopuszczano cross-over DCT -> PEMBR) <sup>a</sup>	S	ITT – OS, PFS, odpowiedź na leczenie; mITT <sup>b</sup> – DOR	mITT <sup>c</sup>	3/5
Hanna 2004	PMX vs DCT		Mediana: 7,5 mies.	283 vs 288	Dopuszczano przejście z PMX na DCT po progresji, odwrotnie – nie.	NI	ITT – OS; mITT <sup>d</sup> – odpowiedź na leczenie	mITT <sup>e</sup>	2/5
Vergnenegre 2011	PMX vs DCT		bd	75 vs 75	bd	S <sup>f</sup>	Niejasne	Niejasne	2/5
Sun 2013	PMX vs DCT		Planowany: 12 mies. <sup>j</sup>	107 vs 104	TAK, PMX -> DCT oraz odwrotnie.	NI <sup>g</sup>	ITT – OS, PFS; mITT <sup>h</sup> – odpowiedź na leczenie	mITT <sup>c</sup>	2/5
Dong 2014	PMX vs DCT		Planowany: 24 mies. <sup>k</sup>	54 vs 55	bd	bd	ITT	ITT	2/5

Sk – analiza skuteczności; B – analiza bezpieczeństwa; J – Jadad; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); S – superiority; NI - noninferiority

a) Wg Herbst 2016a, zgodnie z protokołem, pacjenci po niepowodzeniu terapii DCT nie mogli być przeniesieni do grupy PEMBR; zgodnie z raportem z clinicaltrials.gov, w oparciu o dobre wyniki dla analizy OS, nastąpiła zmiana protokołu do badania: u pacjentów włączonych do grupy DCT, u których doszło do PD, zezwala się na leczenie PEMBR.

b) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

c) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.

d) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy otrzymali planowane leczenie (prawdopodobnie wymagano, by chory otrzymał ≥1 cykl terapii).

e) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

f) Odnośnie do wykazania przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii.

g) Dla danych skumulowanych z wynikami badania Hanna 2004; dla samego badania Sun 2013 brak przyjętej hipotezy.

h) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy otrzymali leczenie i posiadali mierzalne zmiany nowotworowe.

i) Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku.

j) Wszyscy pacjenci, którzy przegrali leczenie zostali włączeni do okresu *follow-up* trwającego do momentu ich śmierci lub upłynięcia 12 mies. od momentu włączenia ich do badania. We wstępnym planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres *follow-up* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

k) Okres *follow-up* wynosił 2 lata od zakończenia leczenia; wszyscy pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu *follow-up*.

### 5.2.2.2. Populacja

We wszystkich badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii terapii. W badaniu KEYNOTE-010 brali udział pacjenci z ekspresją PD-L1 w co najmniej 1% oraz 50% komórek nowotworowych, natomiast w pozostałych badaniach nie przeprowadzono testów pod kątem ekspresji PD-L1, co jest związane z faktem, że leki działające na PD-L1 są dostępne dopiero od niedawna. Populację w badaniu Dong 2014 w 100% stanowili pacjenci z NDRP po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR, w przeciwieństwie do populacji z pozostałych badań, gdzie stosowanie wcześniejszej terapii anty-EGFR nie należało do kryteriów włączenia pacjentów do badań. Prócz badania Dong 2014, jedynie w badaniu KEYNOTE-010 odnotowano informację o liczbie pacjentów leczonych uprzednio terapią z zastosowaniem anty-EGFR (12% i 14% chorych odpowiednio w grupach PEMBR i DCT w całej populacji włączonej do badania).

W badaniu KEYNOTE-010 uczestniczyli pacjenci z niepowodzeniem po wcześniejszej CTH zawierającej związek platyny (dopuszczano chorych po niepowodzeniu terapii neoadjuwantowej (<1% takich przypadków) lub adjuwantowej (1–2% takich przypadków). Taka sama populacja pacjentów brała udział w badaniu Vergnenegre 2011, a w badaniu Hanna 2004 pacjenci z taką charakterystyką stanowili około 90% populacji. W pozostałych 2 badaniach (Sun 2013 oraz Dong 2014) nie określono odsetka pacjentów po niepowodzeniu CTH zawierającej związek platyny. W badaniu Sun 2013 100% pacjentów było po niepowodzeniu po CTH (brak informacji o rodzaju CTH), w badaniu Dong 2014 wymagano jedynie wcześniejszego nieskutecznego stosowania terapii anty-EGFR.

W większości badań od 19% do 32% chorych miała typ płaskonabłonkowy NDRP, natomiast pozostali różni podtypy niepłaskonabłonkowego NDRP. Natomiast w badaniu Dong 2014 jedynie 4–6% populacji posiadało NDRP o typie mieszanym gruczolowo-płaskonabłonkowym, a pozostali pacjenci mieli NDRP o typie całkowicie niepłaskonabłonkowym (gruczolakorak).

Wiek pacjentów biorących udział w badaniach w obu grupach był podobny (mediana powyżej 55 lat). Odsetek mężczyzn biorących udział w badaniu był zbliżony w 4 badaniach włączonych do analizy (60–85% mężczyzn), z wyjątkiem badania Dong 2014, w którym mężczyźni stanowili niecałą połowę populacji (43% w grupie PMX i 42% w grupie DCT). Grupy analizowane w badaniach charakteryzowały się podobnym odsetkiem pacjentów o stanie sprawności w stopniu 0–1 wg ECOG, wahając się w zakresie 88–99%. Wyjątek stanowiła praca Dong 2014, w której nie raportowano odsetków pacjentów o konkretnym stopniu sprawności (do badania włączano pacjentów o stopniu <3 wg ECOG). Populację w badaniach Sun 2013 oraz Dong 2014 stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego (w badaniu Dong 2014 brak jasnej informacji, ale badanie przeprowadzono w szpitalu w Chinach, istnieje zatem wysokie prawdopodobieństwo, że większość chorych była pochodzenia azjatyckiego), z kolei w badaniu KEYNOTE-010 >70% populacji stanowili pacjenci rasy białej, natomiast w pozostałych dwóch badaniach nie podano jasnej informacji o pochodzeniu pacjentów, jednak istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość chorych stanowili pacjenci rasy białej

(badanie Vergnenegre było przeprowadzone we Francji, badanie Hanna było wielośrodkowe, z przewagą ośrodków poza Azją; przy czym nie jest to jednoznaczne z faktem, że w badaniach nie włączano pacjentów o rasie innej niż biała).

Podsumowując, większość badań jest spójna odnośnie do analizowanej populacji, a wyjątek stanowi jedynie praca Dong 2014. Główną różnicę, mogącą mieć potencjalny wpływ na wyniki stanowi fakt, że populację w badaniu Dong 2014 stanowili wyłącznie pacjenci stosujący uprzednio leczenie anty-EGFR, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-010 odsetek ten wynosił 12% i 14% odpowiednio w grupach PEMBR i DCT. W pozostałych badaniach nie odnotowano informacji odnośnie do uprzedniego stosowania terapii anty-EGFR. Dodatkowo populacja z badania Dong 2014 różniła się od pozostałych typem histologicznym NDRP (4–6% typ mieszany gruczołowo-płaskonabłonkowy vs 19–32% typ płaskonabłonkowy w pozostałych badaniach) oraz niższym odsetkiem mężczyzn biorących udział w badaniu (40% dla Dong vs 60–80% dla 4 pozostałych RCT). Ponadto w badaniach Sun 2013 oraz Dong 2014 populację stanowili wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego, podczas gdy w pozostałych badaniach populacja była mieszana odnośnie do pochodzenia chorych. Szczegółowe informacje dotyczące cech populacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Parametr	Ramię badania	KEYNOTE-010		Hanna 2004	Vergnenegre 2011	Sun 2013	Dong 2014
		PD L1 TPS ≥50%	PD L1 TPS ≥1%				
Liczebność	PEMBR	139	344	x	x	x	x
	DCT	152	343	288	75	104	55
	PMX	x	x	283	75	107	54
Wcześniejsza terapia anty-EGFR	PEMBR	10%	12%	x	x	x	x
	DCT	12%	14%	bd	bd	bd	100% <sup>a</sup>
	PMX	x	x	bd	bd	bd	100% <sup>a</sup>
Wcześniejsza CTH zawierająca związki platyny	PEMBR	99%	97%	x	x	x	x
	DCT	98%	99%	90% <sup>b</sup>	100%	bd <sup>b</sup>	bd
	PMX	x	x	93% <sup>b</sup>	100%	bd <sup>b</sup>	bd
Wcześniejsza terapia adjuwantowa/ neoadjuwantowa	PEMBR	1% / 0%	2% / <1%	x	x	x	x
	DCT	2% / 0%	1% / 0%	bd <sup>c</sup>	bd <sup>c</sup>	bd	bd
	PMX	x	x	bd <sup>c</sup>	bd <sup>c</sup>	bd	bd
Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP	PEMBR	21%	22%	x	x	x	x
	DCT	17%	19%	32%	31%	24%	6% <sup>d</sup>
	PMX	x	x	28%	24%	25%	4% <sup>d</sup>

Parametr	Ramię badania	KEYNOTE-010		Hanna 2004	Vergnenegre 2011	Sun 2013	Dong 2014
		PD L1 TPS ≥50%	PD L1 TPS ≥1%				
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	PEMBR	62 (56–69)	63 (56–69)	x	x	x	x
	DCT	60 (54–69,5)	62 (56–69)	57 (28–87)	59,4 [8,3] <sup>e</sup>	56 (32–77)	56,2 (9,7) <sup>f</sup>
	PMX	x	x	59 (22–81)	58,3 [8,7] <sup>e</sup>	56 (36–77)	56,4 (9,6) <sup>f</sup>
Odsetek mężczyzn	PEMBR	58%	62%	x	x	x	x
	DCT	61%	61%	75%	83%	59%	42%
	PMX	x	x	69%	85%	68%	43%
Stan sprawności ECOG 0–1	PEMBR	99%	99%	x	x	x	x
	DCT	99%	99%	88%	93%	89%	bd
	PMX	x	x	89%	95%	89%	bd
Pochodzenie/rasa pacjentów	PEMBR	73% biała	72% biała	x	x	x	x
	DCT	77% biała	73% biała	Niejasne	Niejasne	100% azjatycka (Chiny)	100% azjatycka (Chiny) <sup>g</sup>
	PMX	x	x	Niejasne	Niejasne	100% azjatycka (Chiny)	100% azjatycka (Chiny) <sup>g</sup>

a) Wszyscy pacjenci przeszli terapię anti-EGFR, ale nie podano informacji czy pacjenci mieli mutację EGFR.

b) Kryteria włączenia nie zakładały wymogu poprzedniego leczenia CTH z platyną.

c) Dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej.

d) Mieszany gruczołowo-płaskonabłonkowy.

e) Mediana [95% CI].

f) Średnia (SD).

g) Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku, w szpitalu w Chinach, istnieje zatem prawdopodobieństwo, że większość chorych była pochodzenia azjatyckiego.

### 5.2.2.3. Stosowane terapie

W badaniu KEYNOTE-010 oceniano PEMBR względem DCT. Pozostałe badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014) dotyczyły porównania PMX z DCT umożliwiając przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera dla PEMBR vs PMX poprzez wspólną grupę referencyjną DCT.

Dawki i drogi podania DCT we wszystkich badaniach włączonych do analizy były takie same. Pacjenci leczeni byli dożylnie DCT w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Lek podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia. W większości badań pacjenci otrzymywali leczenie aż do wystąpienia progresji choroby, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza lub pacjenta decyzji o przerwaniu terapii. W badaniu KEYNOTE-010 zaplanowany okres leczenia wynosił maksymalnie 24 mies. i mógł być przerwany wcześniej w przypadku progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn. Okres leczenia DCT w poszczególnych badaniach był zbliżony. Informacje odnośnie do dawkowania poszczególnych leków oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Ocena homogeniczności w zakresie dawkowania oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Dawkowanie terapii		Czas trwania terapii	Okres leczenia
	PEMBR/PMX	DCT		
<b>PEMBR vs DCT</b>				
<b>KEYNOTE-010</b>	2 mg/kg, co 21 dni	75 mg/m <sup>2</sup> , co 21 dni	24 mies. lub do momentu PD/AE/SAE/decyzji lekarza/pacjenta	Mediana (IQR) okresu leczenia: PEMBR: 3,5 mies. (1,4–7,2) DCT: 2,0 mies. (0,8–3,6)
<b>PMX vs DCT</b>				
<b>Hanna 2004</b>			Do momentu PD/AE/SAE/decyzji lekarza	Mediana (zakres) cykli leczenia: PMX: 4 (1–20) DCT: 4 (1–14)
<b>Vergnenegre 2011</b>	500 mg/m <sup>2</sup> , co 21 dni	75 mg/m <sup>2</sup> , co 21 dni	Do momentu PD/AE/SAE/decyzji lekarza/pacjenta	Średnia (SD; zakres) cykli leczenia: PMX: 3,6 (1,8; 1–7) DCT: 3,7 (1,9; 1–6)
<b>Sun 2013</b>			Do momentu PD/AE/SAE/decyzji lekarza	PMX: 45% ukończ. 4 cykle, 30% – 6 cykli DCT: 52% ukończ. 4 cykle, 4% – 6 cykli
<b>Dong 2014</b>			bd	Podano 1–6 cykli leczenia. Średnia (SD) podanych cykli leczenia: PMX: 3,2 (0,7) DCT: 2,8 (0,7)

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*)

#### 5.2.2.4. Punkty końcowe

W większości badań włączonych do analizy, ocenę skuteczności określano na podstawie kryteriów oceny RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Wyjątek w analizie skuteczności stanowiło badanie Hanna 2004, w którym do oceny używano kryteriów SWOG (ang. *Southwest Oncology Group*; Tabela 19). Analiza bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej oparta została o skalę do oceny zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; dawna nazwa NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute – the Common Toxicity Criteria*)). Skala CTCAE była stosowana w poszczególnych badaniach w różnych wersjach: 2, 3.0 lub 4.0 (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Zestawienie kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Kryteria oceny (skuteczność)	Kryteria oceny (bezpieczeństwo)
<b>KEYNOTE-010</b>	PEMBR vs DCT	RECIST 1.1 oraz irRC (w celu informowania o decyzjach terapeutycznych)	CTCAE wersja 4.0
<b>Hanna 2004</b>	PMX vs DCT	<i>Southwest Oncology Group</i> (SWOG)	NCI-CTC wersja 2
<b>Vergnenegre 2011</b>	PMX vs DCT	RECIST	NCI-CTC wersja 2
<b>Sun 2013</b>	PMX vs DCT	RECIST	CTCAE wersja 3.0
<b>Dong 2014</b>	PMX vs DCT	RECIST	NCI-CTC wersja 4.0

NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) to bardziej formalny skrót, tożsamy z CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Punktami końcowymi dla skuteczności raportowanymi we wszystkich analizowanych badaniach było przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS; wyjątek stanowi badanie Dong 2014, w którym nie analizowano PFS) oraz ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). Ponadto w badaniu KEYNOTE-010 raportowano odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR). Takie punkty końcowe były dostępne jedynie w 2 spośród 4 RCT porównujących PMX z DCT (Sun 2013, Dong 2014; Tabela 20). W badaniu KEYNOTE-010 dokonano oceny jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EORCT QLQ-30. Z kolei w ramach badań Hanna 2004 oraz Sun 2013 raportowano ocenę jakości życia (*Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*). Różne skale zastosowane do oceny jakości życia uniemożliwiają przeprowadzenie porównania.

**Tabela 20.**  
Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Dostępne PK	PEMBR vs DCT		PMX vs DCT		
	KEYNOTE-010	Hanna 2004	Vergnenegre 2011	Sun 2013	Dong 2014
OS	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK/NIE (brak HR)
PFS	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Odpowiedź na leczenie	ORR	TAK	TAK	TAK	TAK
	CR	TAK	NIE	TAK	TAK
	PR	TAK	NIE	TAK	TAK
Jakość życia	TAK	TAK*	NIE	TAK*	NIE

W badaniach dla PMX vs DCT raportowano ocenę jakości życia z zastosowaniem skal innych niż w badaniu KEYNOTE-010, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego.

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa definicje poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) różniły się między sobą, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera (Tabela 21):

- w badaniu KEYNOTE-010 raportowano AE ogółem, w tym AE w stopniach **3–5.**, przy czym były to AE specjalnego zainteresowania definiowane *a priori* (ang. *AE of special interest*), podczas gdy w badaniach do porównania pośredniego odnotowano AE ogółem oraz w stopniach **3–4.**,
- w badaniu KEYNOTE-010 raportowano AE uznane za związane z leczeniem, w tym stopnia **3–5.**, w pozostałych badaniach nie raportowano takiego rodzaju AE, z jednym wyjątkiem:
  - w badaniu Sun 2013 raportowano AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym w stopniach **3–4.**

**Tabela 21.**  
Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Parametr	PEMBR vs DCT		PMX vs DCT		
	KN-010	Hanna 2004	Vergnenegre 2011	Sun 2013	Dong 2014
AE	TAK, <u>specjalnego zainteresowania</u>	TAK	brak	brak	TAK
AE st. 3–4/5.	TAK, <u>specjalnego zainteresowania 3–5.</u>	TAK, <u>3–4.</u>	TAK, <u>3–4.</u>	Brak	TAK, <u>3–4.</u>
AE związane z leczeniem	TAK	brak	brak	TAK ( <u>uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem</u> )	brak
AE st. 3–4/5. związane z leczeniem	TAK, <u>3–5.</u>	brak	brak	TAK ( <u>uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem 3–4.</u> )	Brak
SAE	TAK	TAK (ogółem)		TAK	

#### 5.2.2.5. Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Dane dotyczące mediany przeżycia całkowitego (OS) uzyskane w grupach DCT były spójne w większości badań (8–8,5 mies.), z wyjątkiem badania Sun 2013, w którym mediana OS wyniosła 12,2 mies. (Tabela 22). Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że w badaniu Sun 2013 populację stanowili wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego (autorzy badania odnotowali informację, że wyniki te są zgodne z innym badaniem dla DCT przeprowadzonym w populacji chińskiej). Należy też wspomnieć, że w badaniu Sun 2013 sposób raportowania wyników był niejasny i nieprecyzyjny, dane podawane w publikacji były niespójne (tekst vs wykresy) i dodatkowo różniły się od danych raportowanych na stronie clinicaltrials.gov. Niespójności te znacznie obniżają wiarygodność tego badania.

W badaniach Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011 odsetek pacjentów uzyskujących ORR dla terapii DCT był zbliżony do wyniku z badania KEYNOTE-010 (Tabela 23). Pozostałe dwa badania dla porównania PMX vs DCT wykazywały natomiast duże zróżnicowanie pod względem odsetka pacjentów z ORR w grupie DCT zarówno pomiędzy sobą jak również w porównaniu z pozostałymi pracami. Zaobserwowane rozbieżności mogą być spowodowane niską liczebnością próby lub specyfiką badań na populacji azjatyckiej. Jednakże ze względu na istniejące różnice uzyskane w badaniach Sun 2013 i Dong 2014, uzasadnione jest zaplanowanie analizy wrażliwości z pominięciem badań azjatyckich: Sun 2013 (ze względu na różnice w wynikach odnośnie do OS) oraz Dong 2014 (ze względu na różnice w wynikach odnośnie do ORR).

Tabela 22.

Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	PEMBR/PMX, mediana (mies.) [95%CI]	DCT, Mediana (mies.) [95%CI]	HR [95%CI]	
<b>OS</b>				
<b>KEYNOTE-010</b>	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	14,9 [10,4; NR]	8,2 mies. [6,4; 10,7]	<b>0,54 [0,38; 0,77]</b>
	PD-L1 TPS $\geq 1\%$	10,4 [9,4; 11,9] <sup>a</sup>	8,5 mies. [7,5; 9,8]	<b>0,71 [0,58; 0,88]</b>
<b>Hanna 2004</b>	8,3 [7,0; 9,4]	8 mies. [6,6; 9,3]	0,97 [0,81; 1,15]	
<b>Vergnenegre 2011</b>	6,4 (4,8–8,4) <sup>b</sup>	8 mies. (5,12–10,4) <sup>b</sup>	1,17 [0,83; 1,64]	
<b>Sun 2013</b>	11,7 [8,7; NA]	12,2 mies. [9,1; NA]	1,14 [0,78; 1,68]	
<b>Dong 2014</b>	8,5 (1,1) <sup>c</sup>	8,4 mies. (1,1) <sup>c</sup>	bd	
<b>PFS</b>				
<b>KEYNOTE-010</b>	PD L1 TPS $\geq 50\%$	5,0 [4,0; 6,5]	4,1 mies. [3,6; 4,3]	<b>0,59 [0,44; 0,78]</b>
	PD L1 TPS $\geq 1\%$	3,9 [3,1; 4,1] <sup>a</sup>	4,0 mies [3,1; 4,2]	0,88 [0,74; 1,05]
<b>Hanna 2004</b>	2,9 (0–18,2) <sup>b</sup>	2,9 mies. (0–19,5) <sup>b</sup>	0,97 [0,82; 1,16]	
<b>Vergnenegre 2011</b>	2,5 [2,1; 3,9]	2,8 mies. [2,2; 4,2]	bd	
<b>Sun 2013</b>	2,8 [1,8; 3,1]	3,1 mies. [2,8; 3,7]	1,05 [0,75; 1,46]	
<b>Dong 2014</b>	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	

NA – nie osiągnięto (prawdopodobnie, ang. *not applicable*)

a) Wynik dla PEMB R, pozostałe w wyniki w tej kolumnie dla PMX.

b) Mediana (zakres).

c) Mediana (SD).

Tabela 23.

Zestawienie wyników dotyczących ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	PEMBR/PMX, n/N (%)	DCT, n/N (%)	RR	RD/NNT	
<b>KEYNOTE-010</b>	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	42/139 (30%)	12/152 (8%)	<b>3,83 [2,10; 6,97]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>
	PD-L1 TPS $\geq 1\%$	62/344 (18%) <sup>a</sup>	32/343 (9%)	<b>1,93 [1,30; 2,88]</b>	<b>NNT = 12 [8, 28]</b>
<b>Hanna 2004</b>	24/264 (9%)	24/274 (9%)	1,04 [0,60; 1,78]	0,003 [-0,04; 0,05]	
<b>Vergnenegre 2011</b>	9/75 (12%)	8/75 (11%)	1,12 [0,46; 2,76]	0,01 [-0,09; 0,11]	
<b>Sun 2013</b>	10/104 (10%)	4/98 (4%)	2,36 [0,76; 7,27] <sup>b</sup>	0,06 [-0,01; 0,12]	
<b>Dong 2014</b>	12/54 (22%)	14/55 (25%)	0,87 [0,45; 1,71]	-0,03 [-0,19; 0,13]	

NS – wartość nieistotna statystycznie

a) Wynik dla PEMB R, pozostałe w wyniki w tej kolumnie dla PMX.

b) Wartość OR [95% CI] raportowana przez autorów badania: OR = 2,50 [0,76; 8,25].

### 5.2.2.6. Zakres porównania pośredniego

Analiza homogeniczności wykazała, że zidentyfikowane badania są stosunkowo spójne pod względem metodyki, dawkowania i metod podania leków w grupie referencyjnej, a także czasu trwania terapii. Charakterystyki wyjściowe populacji uczestniczących w badaniach również są zbliżone, wyjątek stanowią jednak badania Dong 2014 i Sun 2013, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego. Dodatkowo w pracy Dong 2014 wszyscy chorzy uprzednio byli leczeni



anty-EGFR. Z kolei w badaniu KEYNOTE-010 konieczne było wykazanie u chorego obecności ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1%/50% komórek nowotworu, czego nie wymagano w pozostałych badaniach. Należy jednak pamiętać, że ekspresja PD-L1 wpływa jedynie na skuteczność PEMBR, natomiast nie modyfikuje skuteczności DCT i PMX, co pozwala przyjąć, że ta różnica pomiędzy badaniem KEYNOTE-010 oraz pozostałymi pracami nie zmniejsza wiarygodności porównania pośredniego. [25, 54, 82]

### **Analiza skuteczności**

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Wnioskowanie dla tej grupy pacjentów jest możliwe na podstawie wiarygodnych danych dla wydzielonej a priori populacji z badania KEYNOTE-010. W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie dla populacji z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%) oraz ujęta w Aneksie analiza wrażliwości dla całej populacji z badania KEYNOTE-010 (PD-L1 TPS  $\geq$ 1%, Aneks, Rozdz. 17.5.3).

Dodatkowo przeżycie całkowite analizowano na podstawie wyników uzyskanych w fazach RCT oraz alternatywnie w oparciu o wyniki pochodzące z faz kontynuacji (dotyczy badań Hanna 2004 oraz Sun 2013). Ze względu na różnorodność badań dla porównania PMX vs DCT, zaplanowano 3 warianty porównań:

- w oparciu o badanie rejestracyjne Hanna 2004,
- wykluczając z analizy badania przeprowadzone w 100% na populacji azjatyckiej (Sun 2013, Dong 2014), uwzględniając badania Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011,
- w oparciu o dostępne dane ze wszystkich 4 RCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014; Tabela 24).

### **Analiza bezpieczeństwa**

Badania różniły się odnośnie do definicji punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie AE. Zidentyfikowano istotne rozbieżności w definicjach poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Rozdz. 5.2.2.4). Co ważne, przeprowadzenie analizy dotyczącej bezpieczeństwa poprzez porównanie pośrednie z dostosowaniem przy tak różnie raportowanych punktach końcowych niesie za sobą wysokie ryzyko błędu, dlatego przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie dostępnych wyników o charakterze jakościowym (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Metodyka i zakres przeprowadzonego porównania pośredniego PEMBR vs PMX**

<b>Analiza skuteczności</b>													
<b>Metodyka:</b>	Porównanie ilościowe metodą Buchera												
<b>Populacja:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math> (KN-010)</li> <li>• PD-L1 TPS <math>\geq 1\%</math> (KN-010) – analiza wrażliwości ujęta w Aneksie niniejszego dokumentu</li> </ul>												
<b>Punkty końcowe:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR/CR/PR</li> </ul>												
<b>Okres obserwacji</b>	Przewidziana analiza w dwóch wariantach dla OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania podstawowe (fazy RCT)</li> <li>• przedłużenia badań RCT (Hanna 2004 oraz Sun 2013)</li> </ul>												
<b>Warianty badań ujętych w porównaniu:</b>	Przewidziana analiza w 3 wariantach dla OS, PFS, ORR/CR/PR, porównanie PEMBR (na podstawie badania KEYNOTE-010) z PMX:												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wariant porównania</th> <th>Opis</th> <th>Włączone badania dla PMX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX</td> <td>Hanna 2004</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej</td> <td>Hanna 2004, Vergnenegre 2011</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej</td> <td>Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014</td> </tr> </tbody> </table>	Wariant porównania	Opis	Włączone badania dla PMX	1	Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX	Hanna 2004	2	Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej	Hanna 2004, Vergnenegre 2011	3	Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014
	Wariant porównania	Opis	Włączone badania dla PMX										
	1	Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX	Hanna 2004										
2	Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej	Hanna 2004, Vergnenegre 2011											
3	Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014											
<b>Analiza bezpieczeństwa</b>													
<b>Metodyka</b>	Porównanie jakościowe												
<b>Populacja</b>	PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (KN-010)												
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem, w tym 3–4./5. stopnia</li> <li>• AE uznane za związane z leczeniem, w tym 3–5. stopnia / AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym 3–4. stopnia</li> <li>• SAE</li> </ul>												

## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 6.1. Porównanie PEMBR vs DCT

#### 6.1.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie PEMBR w porównaniu z DCT przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, u których ekspresję PD-L1 stwierdzano w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Mediana przeżycia chorych leczonych PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą DCT (14,9 mies. vs 8,2 mies.; HR = 0,54 [0,38; 0,77]; p = 0,0002, Tabela 25).

Tabela 25.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%)

PEMBR			DCT		PEMBR vs DCT	
Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
139	14,9 mies. [10,4; NR]	152	8,2 mies. [6,4; 10,7]	<b>0,54 [0,38; 0,77]</b>	<b>0,0002</b>	

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); GRADE: wysoki

#### 6.1.2. Progresja choroby

W grupie pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq$  50% PEMBR w porównaniu z DCT przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (5,0 mies. vs 4,1 mies.; HR = 0,59 [0,44; 0,78]; p = 0,0001, Tabela 26), a także do zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby (RR = 0,82 [0,71; 0,96]; NNT = 8 [5; 31]; Tabela 27). W momencie przeprowadzania analizy (mediana okresu obserwacji: 13,1 mies.) w populacji PD-L1 TPS  $\geq$  50%, brak progresji choroby stwierdzono u 88% pacjentów leczonych PEMBR oraz 58% z ramienia DCT, co odpowiada 30-procentowej różnicy (Tabela 27).

Tabela 26.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%)

PEMBR			DCT		PEMBR vs DCT	
Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	152	4,1 mies. [3,6; 4,3]	<b>0,59 [0,44; 0,78]</b>	<b>0,0001</b>	

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); GRADE: wysoki

Tabela 27.

Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

OB [mies.] <sup>a</sup>	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
<b>Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem (ang. PFS event)</b>					
13,1 mies.	89/139 (64%)	118/152 (78%)	<b>0,82 [0,71; 0,96]*</b>	<b>NNT = 8 [5; 31]</b>	bd
<b>Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję)</b>					
13,1 mies.	37/42 (88%)	7/12 (58%)	1,51 [0,92; 2,47]**	<b>NNT = 4 [2; 504]</b>	bd

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); OB – okres obserwacji; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); \*GRADE: wysoki; \*\* GRADE: średni

a) Mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6–17,7). Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku.

### 6.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentów z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ , odsetek osób z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie PEMBR był ponad 3-krotnie większy niż w ramieniu DCT (30% vs 8%; Tabela 28), a każda z uzyskanych odpowiedzi miała charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu grupach wyniosła 9 tyg. (Tabela 29). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wśród pacjentów leczonych PEMBR nie została osiągnięta, natomiast wśród pacjentów leczonych DCT wyniosła 8 mies. (Tabela 29).

Tabela 28.

Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

Punkt końcowy	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT			Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Odsetek [95%CI] <sup>a</sup>	
<b>ORR (PR)*</b>	42/139 (30%)	12/152 (8%)	<b>3,83 [2,10; 6,97]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	23,3% [14,8; 32,1]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CR</b>	0/139 (0%)	0/152 (0%)	ND	ND	bd	bd

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana (IQR) okresu obserwacji 13,1 mies. (8,6–17,7); badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku; GRADE: wysoki

\*Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowych odpowiedzi na leczenie.

a) Różnica obliczana metodą Miettinen i Nurminen z uwzględnieniem stratyfikacji ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  vs  $\geq 1\%$ ), stan sprawności wg ECOG (0 vs 1) oraz region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony).

Tabela 29.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), którzy uzyskali ORR (wg kryteriów RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję)

Punkt końcowy	PEMBR		DCT	
	nb	Mediana (IQR)	nk	Mediana (IQR)
<b>TTR [tyg.]</b>	42	9 (9–17)	12	9 (9–18)
<b>DOR [mies.]</b>	42	NR (4,2–10,4)	12	8 (2,6–8,3)

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

#### 6.1.4. Jakość życia

##### EORTC QLQ-C30

Pomiar jakości życia dokonano przy użyciu standaryzowanych oraz zwalidowanych kwestionariuszy w trybie elektronicznym. Kwestionariusz podstawowy EORTC QLQ-C30 (ang. *Questionnaire Life Quality – Core 30 items*) został opracowany przez Grupę Jakości Życia (ang. *Quality of Life Group*) w ramach organizacji EORTC (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*), która jest ukierunkowana na koordynację badań nad rakiem w Europie. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 jest stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tzn. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Zawiera on 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnego stanu zdrowia.[83, 84]

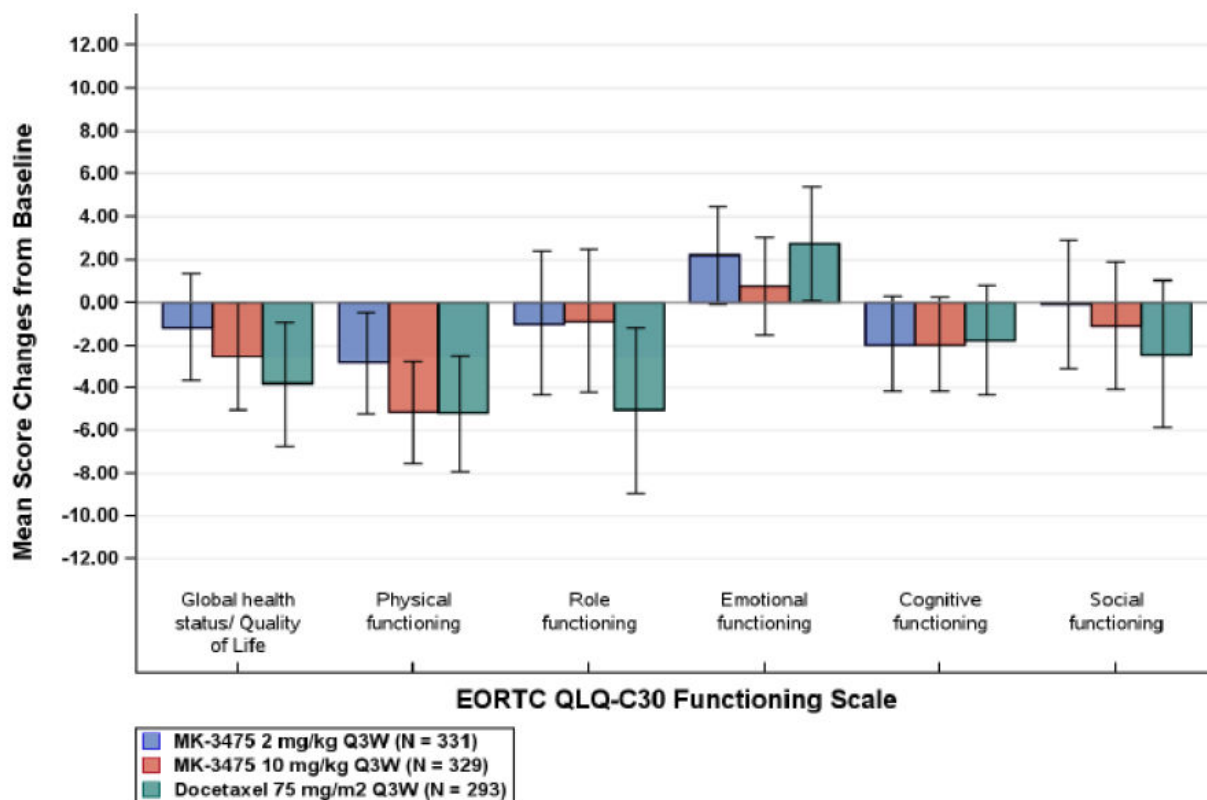
Tabela 30 przedstawia średnie wartości oceny poszczególnych elementów skali czynnościowej odczytane z wykresu opublikowanego w dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda® (Wykres 1). PEMBR w porównaniu do DCT spowodował znacznie mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w aspektach: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były niewielkie (0,2 i 0,5).

Tabela 31 zawiera zestawienie średnich zmian w 12 tyg. względem wartości wyjściowej wyników kwestionariusza dotyczących skali objawowej. Dane zostały odczytane z wykresu opublikowanego w dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda® (Wykres 2). PEMBR względem DCT wykazuje lepszy profil w skali objawowej. PEMBR przyczynił się jedynie do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) odnośnie do odczuwanego zmęczenia, natomiast DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych objawów. [65]

Z racji braku raportowania rodzaju błędu zastosowanego na analizowanym wykresie, nie można była oszacować istotności statystycznej porównania PEMBR i DCT. [65]

## Wykres 1.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala dotycząca oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ) [65]



Nie podano, czy oprócz średnich raportowano SD, SE lub CI.

Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w badanym aspekcie, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

## Tabela 30.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ) [65]

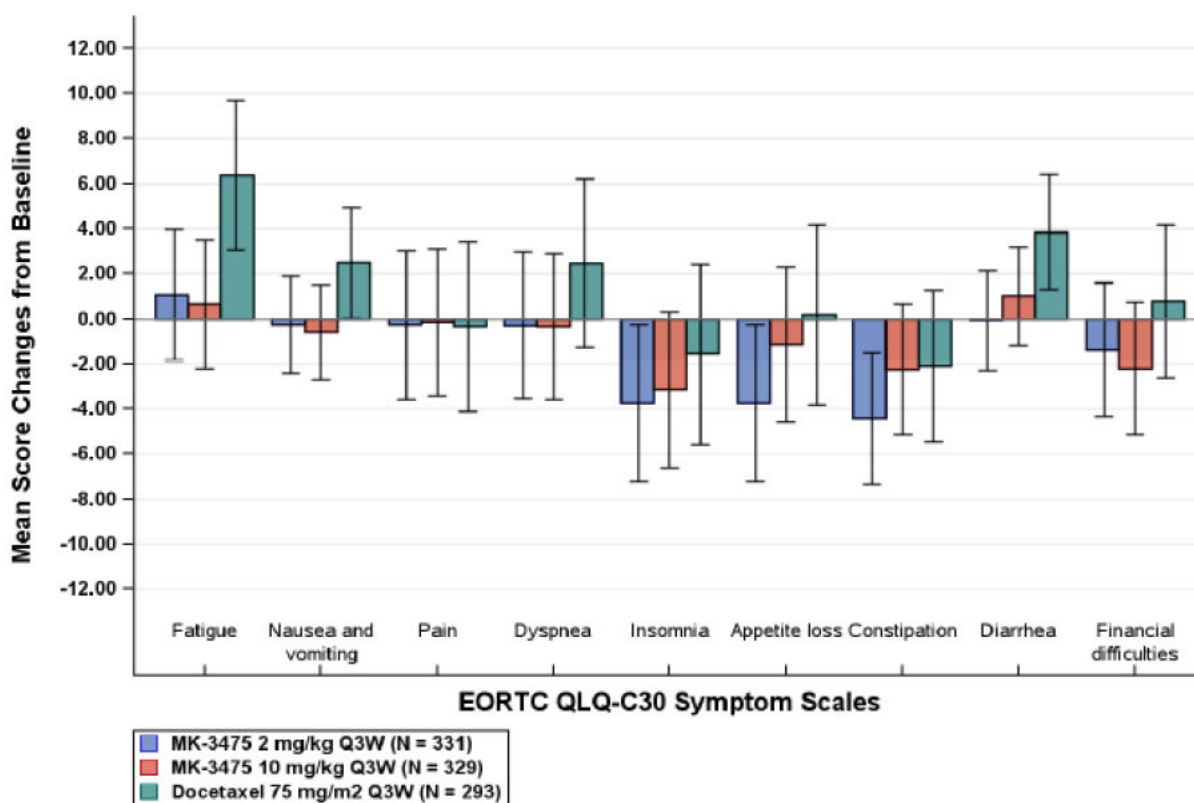
Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej				
	Nb	PEMBR 2 mg*	Nk	DCT*	Różnica PEMBR vs DCT <sup>a</sup>
Globalna ocena stanu zdrowia	331	-1,2	293	-3,8	2,6
Funkcjonowanie fizyczne	331	-2,8	293	-5,2	2,4
Funkcjonowanie w rolach życiowych	331	-1,0	293	-5,0	4,0
Funkcjonowanie emocjonalne	331	2,2	293	2,7	-0,5
Funkcjonowanie poznawcze	331	-2,0	293	-1,8	0,2
Funkcjonowanie społeczne	331	-0,1	293	-2,5	2,4

\* Dane odczytane z wykresu. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w badanym aspekcie, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

a) Obliczenia własne.

## Wykres 2.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ) [65]



Wyższy wynik oznacza pogorszenie objawów.

Tabela 31.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ) [65]

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej				
	Nb	PEMBR 2 mg*	Nk	DCT*	Różnica PEMBR vs DCT <sup>a</sup>
Zmęczenie	331	1,1	293	6,4	-5,3
Nudności i wymioty	331	-0,2	293	2,5	-2,7
Ból	331	-0,2	293	-0,3	0,1
Duszności	331	-0,3	293	2,5	-2,8
Bezsensowność	331	-3,7	293	-1,5	-2,2
Utrata apetytu	331	-3,7	293	0,2	-3,9
Zaparcia	331	-4,4	293	-2,1	-2,3
Biegunka	331	0	293	3,9	-3,9
Trudności finansowe	331	-1,3	293	0,8	-2,1

\* Dane odczytane z wykresu. Wyższy wynik oznacza pogorszenie objawów.

a) Obliczenia własne.

## EORTC QLQ-LC13

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*) opracowany również przez organizację EORTC jest przykładem kwestionariusza przygotowanego do stosowania

równoległe z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ-C30), w konkretnym rozpoznaniu nowotworowym (rak płuc). [83, 85] W dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda opublikowano krótkie podsumowanie wyników otrzymanych w badaniu KEYNOTE-010 z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. Zanotowano, że pacjenci przyjmujący PEMBR wykazali numeryczną poprawę w większości objawów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-LC13, a szczególnie duża poprawa miała miejsce u chorych leczonych dawką PEMBR 2 mg, z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Z kolei, pacjenci w ramieniu DCT doświadczyli pogorszenia w większości elementów ocenianych kwestionariuszem. Różnice pomiędzy PEMBR i DCT w większości komponent były istotne statystycznie na korzyść PEMBR. [65]

### EQ-5D-3L

W dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda nie podano szczegółów liczbowych dotyczących wyników otrzymanych przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D. Pozyskane wyniki są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach oceny QLQ-C30. [65]

### 6.1.5. Przerwanie terapii

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny w grupie PEMBR był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu DCT. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami PEMBR i DCT pod względem odsetka chorych przerywających terapię z powodu działań niepożądanych oraz z powodu progresji (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%)

Przerwanie terapii	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Ogółem</b>	93/139 (67%)	142/152 (93%)	<b>0,72 [0,63; 0,81]*</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
<b>Z powodu AE</b>	17/139 (12%)	17/152 (11%)	1,09 [0,58; 2,06]**	0,01 [-0,06; 0,08]
<b>Z powodu progresji</b>	34/139 (24%)	40/152 (26%)	0,93 [0,63; 1,38]**	-0,02 [-0,12; 0,08]
<b>Wycofanie zgody na udział w badaniu</b>	3/139 (2%)	22/152 (14%)	<b>0,15 [0,05; 0,49]*</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>
<b>Z powodu zgonu</b>	9/139 (6%)	6/152 (4%)	1,64 [0,60; 4,49]**	0,03 [-0,03; 0,08]
<b>Na podstawie decyzji lekarza</b>	28/139 (20%)	56/152 (37%)	<b>0,55 [0,37; 0,81]*</b>	<b>NNT = 6 [4; 16]</b>
<b>Z powodu naruszenia protokołu</b>	1/139 (1%)	1/152 (1%)	1,09 [0,07; 17,32]**	0,001 [-0,02; 0,02]
<b>Inne przyczyny</b>	1/139 (1%)	0/152 (0%)	3,28 [0,13; 79,82]**	0,01 [-0,01; 0,03]

Mediana (IQR) okresu obserwacji 13,1 mies. (8,6–17,7). Źródło danych: Herbst 2016a. \*GRADE: wysoki; \*\* GRADE: średni



### 6.1.6. Zdarzenia niepożądane

Mediana czasu trwania leczenia w grupie pacjentów otrzymujących PEMBR wyniosła 3,5 mies., natomiast w grupie chorych otrzymujących DCT 2 mies. (Aneks, Tabela 66). Pomimo dłuższej ekspozycji na terapię PEMBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w tej grupie było znamienne niższe niż w ramieniu DCT (63% vs 81%; Tabela 33). Także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w stopniach 3–5. było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej PEMBR w porównaniu z grupą leczoną DCT (13% vs 35%; Tabela 33). Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z chorymi leczonymi DCT ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem było:

- istotnie niższe odnośnie do wystąpienia:
  - zmęczenia (w tym także 3–5. stopnia),
  - biegunki,
  - osłabienia (w tym także 3–5. stopnia),
  - zapalenia jamy ustnej,
  - anemii,
  - łysienia
  - oraz neutropenii (w tym także 3–5. stopnia),
- istotnie wyższe odnośnie do wystąpienia:
  - wysypki (Tabela 33).

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania<sup>5</sup> wykazano, że stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia niedoczynności i nadczynności tarczycy. Należy jednak zauważyć, że wszystkie te przypadki dotyczyły prawdopodobnie stopnia 1. lub 2., ponieważ w analizie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–5. nie odnotowano żadnego przypadku nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W grupie PEMBR wyższe było ryzyko zapalenia płuc (*pneumonitis*; niezależnie od stopnia), niż w ramieniu DCT, aczkolwiek istotny statystycznie wynik uzyskano tylko w ramach analizy dla parametru bezwzględnego (NNH = 36 [18; 2165]), podczas gdy parametr względny nie wskazał na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (RR = 2,43 [0,96; 6,13]; Tabela 34). Nie wykazano natomiast żadnych znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR oraz DCT odnośnie do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniach 3–5. (Tabela 34). Z kolei w ramach analizy częstości występowania ciężkich działań niepożądanych SAE opublikowanej w ramach raportu EMA wykazano, że u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z chorymi leczonymi DCT ryzyko wystąpienia neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń w obrębie krwi i układu chłonnego było istotnie statystycznie niższe (Aneks, Tabela 68).

<sup>5</sup> Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu definiowane *a priori*, w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną.

Tabela 33.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem<sup>a</sup>: ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>AE ogółem</b>	215/339 (63%)	251/309 (81%)	<b>0,78 [0,71; 0,86]*</b>	<b>NNT = 6 [5; 10]</b>	43/339 (13%)	109/309 (35%)	<b>0,36 [0,26; 0,49]*</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	15/339 (4%)	31/309 (10%)	<b>0,44 [0,24; 0,80]*</b>	<b>NNT = 18 [11; 63]</b>	bd	bd	ND	ND
<b>Zmniejszony apetyt</b>	46/339 (14%)	49/309 (16%)	0,86 [0,59; 1,24]**	-0,02 [-0,08; 0,03]	3/339 (1%)	3/309 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]**	-0,001 [-0,02; 0,01]
<b>Zmęczenie</b>	46/339 (14%)	76/309 (25%)	<b>0,55 [0,40; 0,77]*</b>	<b>NNT = 10 [6; 21]</b>	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]**	<b>NNT = 43 [22; 6350]</b>
<b>Nudności</b>	37/339 (11%)	45/309 (15%)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]**	-0,0003 [-0,01; 0,01]
<b>Wysypka</b>	29/339 (9%)	14/309 (5%)	<b>1,89 [1,02; 3,51]*</b>	<b>NNH = 24 [12; 400]</b>	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Biegunka</b>	24/339 (7%)	56/309 (18%)	<b>0,39 [0,25; 0,61]*</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	2/339 (1%)	7/309 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]**	-0,02 [-0,04; 0,002]
<b>Oslabienie</b>	20/339 (6%)	35/309 (11%)	<b>0,52 [0,31; 0,88]*</b>	<b>NNT = 19 [11; 92]</b>	1/339 (<1%)	6/309 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]**	<b>NNT = 61 [31; 28726]</b>
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	13/339 (4%)	43/309 (14%)	<b>0,28 [0,15; 0,50]*</b>	<b>NNT = 10 [7; 18]</b>	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]**	-0,01 [-0,02; 0,003]
<b>Anemia</b>	10/339 (3%)	40/309 (13%)	<b>0,23 [0,12; 0,45]*</b>	<b>NNT = 11 [8; 18]</b>	3/339 (1%)	5/309 (2%)	0,55 [0,13; 2,27]**	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Łysienie</b>	3/339 (1%)	101/309 (33%)	<b>0,03 [0,01; 0,08]*</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]**	-0,01 [-0,02; 0,004]
<b>Neutropenia</b>	1/339 (<1%)	44/309 (14%)	<b>0,02 [0,003; 0,15]*</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	0/339 (0%)	38/309 (12%)	<b>0,01 [0,001; 0,19]*</b>	<b>NNT = 9 [7; 12]</b>

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT. \*GRADE: wysoki; \*\* GRADE: średni

a) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem przez badacza, występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).

Tabela 34.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: ogółem oraz w stopniach 3–5. występujące u  $\geq 2$  pacjentów w grupach leczonych PEMBR<sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	69/339 (20%)	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Niedoczynność tarczycy	28/339 (8%)	1/309 (<1%)	<b>25,52 [3,49; 186,46]*</b>	<b>NNH = 12 [9; 20]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	16/339 (5%) <sup>b</sup>	6/309 (2%) <sup>c</sup>	2,43 [0,96; 6,13]**	<b>NNH = 36 [18; 2165]</b>	7/339 (2%)	2/309 (1%)	3,19 [0,67; 15,24]**	0,01 [-0,003; 0,03]
Nadczynność tarczycy	12/339 (4%)	3/309 (1%)	<b>3,65 [1,04; 12,80]*</b>	<b>NNH = 38 [20; 313]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	4/339 (1%)	0/309 (0%)	8,21 [0,44; 151,80]**	0,01 [-0,001; 0,02]	3/339 (1%)	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]**	0,01 [-0,003; 0,02]
Ciężka reakcja skórna	4/339 (1%)	2/309 (1%)	1,82 [0,34; 9,88]**	0,01 [-0,01; 0,02]	3/339 (1%)	2/309 (1%)	1,37 [0,23; 8,13]**	0,002 [-0,01; 0,02]
Zapalenie trzustki	3/339 (1%) <sup>d</sup>	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]**	0,01 [-0,003; 0,02]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]**	0,01 [-0,004; 0,02]
Niewydolność nadnerczy	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]**	0,01 [-0,004; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie mięśni	2/339 (1%)	1/309 (<1%)	1,82 [0,17; 20,01]**	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie tarczycy	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]**	0,01 [-0,004; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie przysadki mózgowej	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
Cukrzyca typu 1.	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT. \*GRADE: wysoki; \*\* GRADE: średni

a) Raportowano zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 2$  pacjentów w grupach leczonych PEMBR lub PEMBR 10 mg/kg mc. (w tabeli przedstawiono dane tylko dla PEMBR 2 mg/kg mc.)

b) W tym 1 pacjent ze śródmiąższową chorobą płuc.

c) W tym 2 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc.

d) W tym 1 pacjent z ostrym zapaleniem trzustki.

## 6.2. Porównanie PEMBR vs PMX

### 6.2.1. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że PEMBR pozwalał uzyskać istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite niż PMX. Spójne wyniki, wskazujące na przewagę PEMBR nad PMX, otrzymano zarówno w analizie obejmującej wszystkie włączone publikacje, jak również we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 35).

Tabela 35.  
Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%)

PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)		
Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]			
<b>Analiza uwzględniająca fazy podstawowe badań</b>							
139	14,9 mies. [10,4; NR]	283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004)		
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,52 [0,35; 0,78]</b>	2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)		
		465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	<b>0,51 [0,35; 0,76]</b>	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013)		
		<b>Analiza uwzględniająca fazy przedłużone badań (o ile były dostępne)</b>					
		283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,56 [0,38; 0,83]</b>	1a. badanie rejestracyjne (Hanna 2004 <sup>a</sup> )		
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,53 [0,36; 0,79]</b>	2a. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011)		
465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	<b>0,53 [0,37; 0,78]</b>	3a. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011, Sun 2013 <sup>b</sup> )				

GRADE: średni

a) Przedłużenie badania Hanna 2004: aktualizacja analizy (2006 rok, 23 mies. po analizie głównej); dane na podstawie publikacji Demarinis 2006.

b) Po przedłużonym okresie follow-up (we wstępnie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres follow-up dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS).

### 6.2.2. Progresja choroby

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe w ramieniu PEMBR niż w grupie PMX (Tabela 36). Spójne wyniki, wskazujące na przewagę PEMBR nad PMX uzyskano zarówno w analizie obejmującej wszystkie włączone publikacje, jak również we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 36).

Tabela 36.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	283	2,9 mies. (0–18,2) <sup>a</sup>	<b>0,61 [0,44; 0,85]</b>	1., 2. badanie rejestracyjne / wykluczenie badań azjatyckich <sup>b</sup> (Hanna 2004)
		390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	<b>0,60 [0,43; 0,82]</b>	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Sun 2013)

a) Mediana (zakres). GRADE: średni

b) Ze względu na brak wyników HR dla badań Vergnenegre 2011 oraz azjatyckiego Sun 2013 warianty analizy: 1. tylko badanie rejestracyjne oraz 2. wykluczenie badań azjatyckich były takie same i obejmowały badanie Hanna 2004.

### 6.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie PEMBR był prawie 3 razy wyższy niż w ramieniu PMX (30% vs 11% pacjentów), a uzyskane wyniki były znamienne statystycznie w analizie obejmującej wszystkie 4 RCT dla PMX oraz we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 37).

Tabela 37.

Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

PEMBR	PMX	PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>			
42/139 (30%)	24/264 (9%)	<b>3,68 [1,64; 8,27]</b>	1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004)
	33/339 (10%)	<b>3,61 [1,70; 7,69]</b>	2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
	55/497 (11%)	<b>3,42 [1,70; 6,88]</b>	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014)
<b>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)</b>			
0/139 (0%)	2/158 (1%)	ND	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) <sup>a</sup>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>			
42/139 (30%)	20/158 (13%)	<b>2,90 [1,22; 6,88]</b>	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) <sup>a</sup>

GRADE: średni

a) Dla CR oraz PR dostępne były wyniki badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej, w związku z czym przeprowadzenie analiz w wariancie 1. Uwzględniając badanie rejestracyjne Hanna 2004 oraz 2. wykluczając badania azjatyckie nie były możliwe do przeprowadzenia.

### 6.2.4. Jakość życia

W ramach badań Hanna 2004 oraz Sun 2013 raportowano ocenę jakości życia (*Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*). Jednak ze względu na brak możliwości porównania tych wyników z wynikami dla PEMBR (dostępne wyniki dla kwestionariusza EORCT QLQ-30), nie dokonano ekstrakcji ww danych.

### 6.2.5. Przerwanie terapii

Dane odnośnie do liczby pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę oraz z powodu wystąpienia AE były dostępne w 2 RCT dla PMX (Sun 2013 oraz Vergnenegre 2011). W ramach badania Vergnenegre 2011 27% pacjentów przerwało terapię PMX z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Sun 2013 w ramach pierwotnie przyjętego okresu follow-up terapię PMX przerwało 57%, natomiast w przedłużonym okresie follow-up 92%. Dla PEMBR odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, którzy przegrali terapię wynosił 67% (Tabela 38). Z kolei taki sam odsetek pacjentów leczonych PEMBR, jak i PMX przerwał terapię z powodu AE (12% vs 12%; Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Przerwanie terapii – wynik porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq$ 50%)

Przerwanie terapii	PEMBR PD-L1 TPS $\geq$ 50%	PMX	Uwzględnione badania dla PMX
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	
Ogółem		20/75 (27%) <sup>d</sup>	Vergnenegre 2011
Ogółem – w planowanym okresie <i>follow-up</i>	93/139 (67%) <sup>c</sup>	61/107 (57%) <sup>a</sup>	Sun 2013
Ogółem – w przedłużonym okresie <i>follow-up</i>		23/25 (92%) <sup>b</sup>	
Z powodu AE	17/139 (12%)	9/75 (12%)	Vergnenegre 2011

a) Planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania.

b) We wstępnie planowanym momencie zakończenia badania (planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania) około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres *follow-up* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

c) Okres follow-up: mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7).

d) Okres follow-up: brak danych.

### 6.2.6. Zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych PEMBR odsetek pacjentów doświadczających AE uznanych za związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–5. wyniósł odpowiednio 63% i 13%. Z kolei wśród chorych leczonych PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–4. wystąpiły u odpowiednio 75% i 21% chorych (Tabela 39). Najczęściej występującymi AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR były niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (*pneumonitis*; 5%; Tabela 40). Z kolei do najczęściej występujących AE, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PMX należały: neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%; Tabela 40). Najczęstszymi SAE w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%), z kolei u chorych leczonych PMX niewydolność oddechowa (3%). Pozostałe zdarzenia były sporadyczne i występowały u niewysokiej liczby chorych (Aneks, Tabela 68, Tabela 83).

Tabela 39.

Porównanie pośrednie – AE uznane za związane z leczeniem i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. lub 3–4.) występujące u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX

AE	Ogółem, n/N (%)	
	KEYNOTE-010: PEMBR AE uznane za związane z leczeniem przez badacza	Sun 2013: PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem
<b>Niezależnie od stopnia</b>		
AE ogółem	215/339 (63%)	79/106 (75%)
AE prowadzące do przerwania terapii	15/339 (4%)	2/106 (2%)
Biegunka	24/339 (7%)	7/106 (7%)
Gorączka	10/339 (3%)	5/106 (5%)
Łysienie	3/339 (1%)	0/106 (0%)
Nudności	37/339 (11%)	18/106 (17%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/339 (1%)	5/106 (5%)
Utrata łaknienia (anoreksja) / zmniejszony apetyt	46/339 (14%)	27/106 (25%)
Wymioty	12/339 (4%)	15/106 (14%)
Wynacznienie w miejscu infuzji/ Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0/339 (0%)	38/106 (36%)
Wysypka	29/339 (9%)	19/106 (18%)
Zmęczenie	46/339 (14%)	34/106 (32%)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/339 (0%)	14/106 (13%)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0/339 (0%)	13/106 (12%)
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	16/339 (5%)	27/106 (25%)
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	10/339 (3%)	18/106 (17%)
<b>Stopnie</b>	<b>3–5.</b>	<b>3–4.</b>
AE ogółem	43/339 (13%)	22/106 (21%)
Biegunka	2/339 (1%)	0/106 (0%)
Gorączka neutropeniczna	0/339 (0%)	2/106 (2%)
Limfopenia	0/339 (0%)	1/106 (1%)
Utrata łaknienia (anoreksja) / zmniejszony apetyt	3/339 (1%)	1/106 (1%)
Wysypka / łuszczenie się skóry	1/339 (<1%)	1/106 (1%)
Zapalenie błon śluzowych / zapalenie jamy ustnej	0/339 (0%)	1/106 (1%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	3/339 (1%)	0/106 (0%)
Zaparcia	0/339 (0%)	0/106 (0%)
Zmęczenie	4/339 (1%)	3/106 (3%)

Tabela 40.

Porównanie pośrednie – 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR vs PMX

AE	AE ogółem – specjalnego zainteresowania (%)	AE ogółem (%)	AE uznane za związane z leczeniem (%)	AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (%)
	PEMBR <sup>a</sup>	PMX <sup>b</sup>	PEMBR <sup>c</sup>	PMX
Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedoczynność tarczycy (8%);</li> <li>Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>; 5%);</li> <li>Nadczynność tarczycy (4%);</li> <li>Ciężka reakcja skórna (1%);</li> <li>Zapalenie okrężnicy (1%);</li> <li>Zapalenie trzustki (1%);</li> <li>Niewydolność nadnerczy (1%);</li> <li>Zapalenie mięśni (1%);</li> <li>Zapalenie tarczycy (1%);</li> <li>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (&lt;1%);</li> <li>Cukrzyca typu 1. (&lt;1%);</li> <li>Zapalenie przysadki mózgowej (&lt;1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurotoksyczność (44%)</li> <li>Zmęczenie (34%)</li> <li>Neutropenia (28%),</li> <li>Nudności (28%)</li> <li>Wymioty (16%)</li> <li>Zapalenie jamy ustnej (15%)</li> <li>Wysypka (14%)</li> <li>Biegunka (12%)</li> <li>Uszkodzenie nerek (9%)</li> <li>Trombocytopenia (9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszony apetyt (14%)</li> <li>Zmęczenie (14%)</li> <li>Nudności (11%)</li> <li>Wysypka (9%)</li> <li>Niedoczynność tarczycy (7%)</li> <li>Świąd (7%)</li> <li>Biegunka (7%)</li> <li>Oslabienie (6%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (5%)</li> <li>Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) (4%)</li> <li>Ból stawów (4%)</li> <li>Zapalenie jamy ustnej (4%)</li> <li>Zaparcia (4%)</li> <li>Wymioty (4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia wyn ków badań laboratoryjnych (47%)</li> <li>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (36%)</li> <li>Zaburzenia żołądka i jelit (32%)</li> <li>Zmęczenie (32%)</li> <li>Utrata łaknienia (anoreksja) (25%)</li> <li>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (25%)</li> <li>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (25%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (25%)</li> <li>Wysypka (18%)</li> <li>Nudności (17%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (17%)</li> </ul>
St. 3–4/5.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>; 2%)</li> <li>Ciężka reakcja skórna (1%)</li> <li>Zapalenie okrężnicy (1%)</li> <li>Zapalenie trzustki (1%)</li> <li>Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (&lt;1%)</li> <li>Cukrzyca typu 1. (&lt;1%)</li> <li>Zapalenie przysadki mózgowej (&lt;1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmęczenie (6%)</li> <li>Neutropenia (6%)</li> <li>Ból (5%)</li> <li>Anemia (4%)</li> <li>Zmiana stężenia hemoglobiny (4%)</li> <li>Infekcje (4%)</li> <li>Neurotoksyczność (4%)</li> <li>Nudności i wymioty (3%)</li> <li>Trombocytopenia (3%)</li> <li>Nudności (2%)</li> <li>Gorączka neutropeniczna (2%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (2%)</li> <li>Wymioty (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>; 2%)</li> <li>Zmęczenie (1%)</li> <li>Anemia (1%)</li> <li>Zmniejszony apetyt (1%)</li> <li>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>; 1%)</li> <li>Biegunka (1%)</li> <li>Duszność (1%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (1%)</li> <li>Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (1%)</li> <li>Ból pleców (&lt;1%)</li> <li>Gorączka (&lt;1%)</li> <li>Hipertrójglicydemia (&lt;1%)</li> <li>Nudności (&lt;1%)</li> <li>Oslabienie (&lt;1%)</li> <li>Wysięk opłucnowy (&lt;1%)</li> <li>Wysypka (&lt;1%)</li> <li>Wysypka plamkowo-grudkowa (&lt;1%)</li> <li>Zapalenie stawów (&lt;1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana liczby płytek krwi (7%)</li> <li>Zmiana stężenia hemoglobiny (7%)</li> <li>Zmiana liczby neutrofilii / granulocytów (5%)</li> <li>Zmiana liczby leukocytów (4%)</li> <li>Zmęczenie (3%)</li> <li>Gorączka neutropeniczna (2%)</li> <li>Limfopenia (1%)</li> <li>Utrata łaknienia (anoreksja) (1%)</li> <li>Wysięk osierdziowy (niezłotliwy) (1%)</li> <li>Wysypka/łuszczenie się skóry (1%)</li> <li>Zaburzenia płuc/górnych dróg oddechowych (1%)</li> <li>Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej (1%)</li> <li>Zmiana stężenia transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy (1%)</li> </ul>

a) Dla ramienia PEMBR raportowano AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5.

b) Dla ramienia PMX raportowano AE niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4.

c) Dla ramienia PEMBR raportowano AE uznane za związane z leczeniem przez badacza niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).



## 7. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach analizy klinicznej poszukiwano danych odnośnie do efektywności rzeczywistej PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. stosowanego w terapii zaawansowanego, uprzednio leczonego nieskutecznie NDRP. Jedyne odnalezione doniesienie (abstrakt konferencyjny Dudnik 2016) obejmowało wyniki raportowane dla 87 osób z zaawansowanym NDRP leczonych PEMBR lub niwolumabem pomiędzy lutym 2015 i styczniem 2016 roku w Izraelu. Jednakże, spośród 87 chorych tylko 2 pacjentów (2%) otrzymało PEMBR, natomiast pozostali leczeni byli niwolumabem. Wyniki przedstawiono bez podziału odnośnie do rodzaju otrzymanego leczenia. [86] W związku z powyższym zdecydowano o wykluczeniu ww doniesienia konferencyjnego z niniejszej AK. Nie odnaleziono innych doniesień umożliwiających ocenę PEMBR w terapii zaawansowanego NDRP w rzeczywistej praktyce klinicznej.

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (PEMBR), docetakselu (DCT) oraz pemetreksedu (PMX), opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

W rozdziale zostały przedstawione również zestawienia zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*” prowadzonego przez MHRA. W publikowanych na stronie agencji zestawieniach nie zostały podane informacje o całkowitej liczbie osób przyjmujących określony lek, z tego względu przedstawione liczby zdarzeń niepożądanych należy traktować jedynie jako ogólny wskaźnik występowania.

Zaprezentowano również dane agencji EMA, a konkretnie dane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance, który został stworzony do zbierania zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Informacje, jak podkreśla EMA, niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, a zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie powinno się uznawać jako spowodowanych stosowaniem danego leku. W niniejszym dokumencie przedstawiono informacje zgromadzone we wspomnianej bazie, jednak należy ostrożnie podchodzić do interpretacji przedstawionych danych.

#### **Pembrolizumab (PEMBR)**

Na stronie URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających PEMBR jako substancję czynną.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmiany treści ulotki produktu leczniczego Keytruda (PEMBR): z czerwca 2015 roku dotyczące poszerzenia sekcji środków ostrożności, w której dodano informację o możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek zapalenia przysadki

mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1. oraz wystąpienia innych niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolizy) oraz reakcji związanych z infuzją, mających ciężki i zagrażający życiu charakter. [87]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 28 maja 2016 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 27 raportów dotyczących łącznie 74 zdarzeń niepożądanych oraz 3 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem PEMBR (produkt leczniczy Keytruda). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdział 17.6). [88] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 2464 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących PEMBR, zgłaszanych w 1162 raportach w systemie EudraVigilance do czerwca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdział 17.6). [89]

### **Pemetreksed (PMX)**

Na stronie URPL, EMA oraz MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających PMX jako substancję czynną.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmiany treści ulotki produktu leczniczego Alimta (PMX):

- z września 2013 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informację odnośnie do wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym, [90]
- z października 2012 roku dotyczące poszerzenia sekcji środków ostrożności o zalecenie suplementacji doustnym kwasem foliowym oraz witaminą B12 domięśniowo w celu obniżenia nasilenia toksyczności hematologicznej i pokarmowej występującej w związku z prowadzoną terapią produktem Alimta, jak również o zalecenie stosowania deksametazonu dzień przed, w dniu podania oraz dzień po podaniu PMX, [91]
- z czerwca 2012 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informację odnośnie do występujących po podaniu leku przypadków zapalenia błony śluzowej przełyku, [92]
- z września 2008 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informacje odnośnie do wystąpienia zranień, zatruc oraz powikłań po podaniu leku, jak również zaburzeń oddechowych. [92]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 5 kwietnia 2016 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 226 raportów dotyczących łącznie 617 zdarzeń niepożądanych oraz 45 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem PMX (produkt leczniczy Alimta). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6). [93] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 14 015 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących PMX, zgłaszanych w 6 925 raportach

w systemie EudraVigilance do czerwca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6). [94]

### **Docetaksel (DCT)**

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z czerwca 2014 roku o możliwości wystąpienia objawów zatrucia alkoholowego u pacjentów stosujących preparaty DCT zawierające w składzie alkohol. [95] Ponadto na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmiany treści ulotki produktów leczniczych zawierających w składzie DCT:

- z grudnia 2015 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informacje dotyczące wystąpienia przypadków trwałego wyłysienia,
- z lipca, września, października oraz listopada 2014 roku informacje dotyczące zmiany treści ulotki w sekcji środków ostrożności dotyczące wystąpienia przypadków zatrucia alkoholowego w efekcie stosowania preparatów DCT zawierających w składzie alkohol,
- z grudnia 2013 roku oraz z lipca i września 2014 roku w sekcji środków ostrożności dotyczące możliwości wystąpienia przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz w sekcji działań niepożądanych zmiany dotyczące odnotowanych przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz hiponatremii,
- z czerwca 2013 roku oraz z kwietnia i września 2014 roku w sekcji działań niepożądanych dotyczące zdarzeń ze strony układu oddechowego: duszności, ostrego obrzęku płuc, ostrej niewydolności oddechowej, zespołu/zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc/śródmiąższowego zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i zwłóknienia płuc (niekiedy prowadzącego do zgonu) oraz popromiennego zapalenia płuc występującego u chorych leczonych równocześnie radioterapią,
- z maja 2010 roku w sekcji działań niepożądanych dotyczące zdarzeń w obrębie skóry: wystąpienia twardzinopodobnych zmian w obrębie skóry poprzedzonych zazwyczaj obrzękiem obwodowym, zdarzeń w obrębie nerek: wystąpienia niewydolności nerek (w większości przypadków występujące jednak przy równoczesnym stosowaniu leków neurotoksycznych). [96–99]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 25 maja 2016 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 1001 raportów dotyczących łącznie 2794 zdarzeń niepożądanych oraz 93 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem DCT (produkty lecznicze Accord Healthcare Docetaxel, Actavis UK Docetaxel, Taxceus, Taxotere, Teva UK Docetaxel). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6). [100] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 44 700 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących DCT, zgłaszanych w 20 846 raportach w systemie EudraVigilance do czerwca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 17.6). [101]

## 8.2. Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na częstość ich występowania (bardzo często, często oraz niezbyt często) raportowane w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu

Lek	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
<b>PEMBR [25]</b>	biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie	niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia, eozynofilia, zapalenie przysadki mózgowej, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, cukrzyca typu 1, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, epilepsja, letarg, neuropatia obwodowa, zapalenie błony naczyniowej oka, nadciśnienie tętnicze, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, rogowacenie liszajowate, łuszczyca, łysienie, rumień guzowaty, zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, grudki, zapalenie pochewki ścięgna, zapalenie nerek, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia
<b>DCT [53–55]</b>	zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, łysienie, odczyny skórne, astenia, zatrzymanie płynów	gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, zaburzenia płytki paznokciowej, bóle mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny	omdlenie, odczyny skórne, zapalenie żył lub obrzęk w miejscu podania, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego, perforacja jelita, zakrzepy krwi
<b>PMX [57]</b>	zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka, łuszczenie skóry, znużenia	zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcia, zwiększenie stężenia A1AT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łysienie, gorączka	pancytopenia, zapalenie okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego), śródmiąższowe zapalenie płuc z niewydolnością oddechową (czasami prowadzące do zgonu), obrzęki, zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku, posocznica (niekiedy prowadząca do zgonu), ostra niewydolność nerek, popromienne zapalenie płuc, niedokrwienie obwodowe prowadzące do martwicy kończyny

## 9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych, których przedmiotem oceny był PEMBR, DCT lub PMX w leczeniu zaawansowanego NDRP. Dodatkowo odnaleziono opracowanie EMA zawierające zbiór danych przedklinicznych i klinicznych będących podstawą do oceny pembrolizumabu i wydawania zgody na jego rejestrację w terapii zaawansowanego NDRP. Zestawienie odnalezionych prac prezentuje Tabela 42.

**Tabela 42.**  
**Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych**

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
<b>Ludwig Boltzman Institut 2016 [102]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR z DCT wśród uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP	The Cochrane Library, CRD Database, Embase, Ovid Medline, PubMed database  Przegląd systematyczny	PEMBR (2 mg) vs PEMBR (10 mg) vs DCT	1 RCT (1034)	Stosowanie PEMBR (niezależnie od dawki) w porównaniu z DCT wśród uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP istotnie statystycznie wydłuża OS w całej populacji pacjentów badania oraz wydłuża PFS w przypadku pacjentów, u których ekspresja PD-L1 występowała w $\geq 50\%$ komórek nowotworu. Profil bezpieczeństwa PEMBR był lepszy niż DCT (w grupie PEMBR mniej zdarzeń niepożądanych).
<b>Jia 2015 [103]</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych tj. przeciwciał anti-PD-1 (PEMBR) i anti-PD-L1 (niwolumab) w leczeniu NDRP	PubMed, Embase, Central Register of Controlled Trials of the Cochrane Library (bd)  Metaanaliza	PEMBR Niwolumab	16 (1048) PEMBR: 12 (892) Niwolumab: 4 (156)	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (PEMBR i niwolumab) wykazują obiecującą aktywność oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa w leczeniu NDRP; z uwagi na ograniczoną liczbę badań pełna i wyczerpująca ocena tych leków nie jest możliwa.
<b>Al Saleh 2012 [104]</b>	Porównanie skuteczności PMX z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu zaawansowanego NDRP	AMED, Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database (Cochrane Library), Economic Evaluation Database (U.K. National Health Service), EMBASE, Global Health, Ovid Medline oraz elektroniczne wersje abstraktów konferencyjnych (przeszukanie zakończono w styczniu 2010 roku)  Przegląd systematyczny, metaanaliza, analiza w podgrupach ze względu na typ histologiczny NDRP	PMX + CIS vs GEM + CIS, PMX + CRB vs GEM + CRB, DCT + CRB vs PMX + CRB, DCT vs PMX, PMX vs PLC	5 RCT (3541)	U pacjentów z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego, zaawansowanego NDRP, schematy zawierające PMX wykazują kliniczną przewagę nad innymi opcjami terapeutycznymi. Określenie typu histologicznego nowotworu jest kluczowe w wyborze właściwego leczenia zaawansowanej postaci NDRP.

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
<b>Di 2014 [105]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PMX i DCT w leczeniu zaawansowanego NDRP (niezależnie od linii leczenia)	Cochrane Library, PubMed, Embase, China Biology Medicine Database for randomized controlled trials (początek funkcjonowania baz–marzec 2013)  Metaanaliza	DCT + CRB vs PMX + CRB, DCT vs PMX	6 RCT (1414)	PMX wykazuje porównywalną skuteczność z DCT. Stosowanie PMX wiąże się ze istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia niektórych AE w stopniu 3–4 (gorączka neutropeniczna, neutropenia, obniżona liczba leukocytów, biegunka i łysienie).
<b>He 2015 [106]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa DCT i PMX oraz leków z grupy alkaloidów vinca stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP (I i II linia leczenia)	PubMed, Embase, Cochrane Library, the ISI Web of Knowledge (początek funkcjonowania baz–styczeń 2015)  Przegląd systematyczny, metaanaliza	DCT + CRB vs PMX + CRB, DCT vs VNB, DCT vs PMX, DCT vs VFL, DCT vs VDS	7 RCT (2080)	DCT stosowany w I linii leczenia NDRP charakteryzuje się wyższą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z lekami z grupy alkaloidów barwinka vinca. DCT w terapii II linii NDRP cechuje się niższym poziomem toksyczności w porównaniu z alkaloidami barwinka. Różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między DCT i PMX nie są oczywiste.
<b>Perez-Moreno 2014 [107]</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PMX w leczeniu zaawansowanego NDRP (I, II linia oraz leczenie podtrzymujące)	Embase, Medline, the Cochrane Library and the Center for Reviews and Dissemination (CRD) database (kwiecień 2004 – kwiecień 2012)  Przegląd systematyczny i metaanaliza	PMX+ CIS vs GEM + CIS (I linia) PMX + CRB vs DCT + CRB (I linia) PMX vs DCT (II linia) PMX vs PLC (terapia podtrzymująca)	9 RCT + 1 metaanaliza (bd)	Największe korzyści kliniczne z leczenia z zastosowaniem PMX uzyskują pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP.
<b>EMA 2016 [65]</b>	Raport oceniający preparat Keytruda (wskazanie czerniak i NDRP; uzupełnienie raportu obejmuje wskazanie NDRP)	W raporcie zawarte są informacje administracyjne, kompletne dane jakościowe, przedkliniczne i kliniczne, których podstawą są teksty własne i badania wnioskodawców i /lub literatura uzupełniająca / wspierająca określone testy lub badania.  Brak dodatkowych danych na temat sposobu przeszukania	PEMBR vs DCT	1 RCT (KEYNOTE-010)	Stosowanie PEMBR przyczynia się do znamiennego istotnego wydłużenia OS w porównaniu z DCT w populacji pacjentów PD-L1 TPS≥50% oraz TPS ≥1%. Znamienne istotne wydłużenie PFS w porównaniu z DCT, obserwowane jest w populacji PD-L1 TPS≥50%. Profil bezpieczeństwa PEMBR uznano za akceptowalny i porównywalny z profilem występującym w populacji pacjentów z czerniakiem leczonych PEMBR.

CIS – cisplatylna; CRB – karboplatyna; DCT – docetaksel; PMX – pemetreksed; VDS – windezyna; VFL – winflunina; VNB – winorelbina



## 10. WNIOSKI

PEMBR stosowany w monoterapii jest terapią o potwierdzonej skuteczności w leczeniu  $\geq 2$  linii zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), a ponadto cechuje się znacznie wyższą skutecznością niż obecnie stosowane standardowe leczenie.

Porównanie bezpośrednie wykazało, że wśród chorych z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, terapia PEMBR przyczyniła się do znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z leczeniem standardowym z zastosowaniem DCT. Ponadto PEMBR w porównaniu z DCT zwiększał odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (Tabela 43).

U pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu terapia PEMBR jest także znacznie skuteczniejsza niż terapia PMX, co wykazało przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem. Leczenie PEMBR w porównaniu z leczeniem PMX przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów oraz czasu wolnego od progresji choroby, a także pozwoliło uzyskać odpowiedź na leczenie u około trzykrotnie większej liczby chorych (Tabela 43).

Tabela 43.

Podsumowanie wyników odnośnie do skuteczności (HR/RR [95%CI]) dla porównania PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ )

Punkt końcowy	PEMBR vs DCT (Porównanie bezpośrednie)	PEMBR vs PMX <sup>a</sup> (Porównanie pośrednie z dostosowaniem)
Przeżycie całkowite (OS)	HR = 0,54 [0,38; 0,77]	HR = 0,51 [0,35; 0,76]
		HR = 0,56 [0,38; 0,83]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	HR = 0,59 [0,44; 0,78]	HR = 0,60 [0,43; 0,82]
		HR = 0,61 [0,44; 0,85]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	RR = 3,83 [2,10; 6,97]	RR = 3,42 [1,70; 6,88]
		RR = 3,83 [1,88; 7,81]

a) Dla porównania pośredniego PEMBR vs PMX przeprowadzono analizy w 3 wariantach, włączając do nich od 1 do 4 RCT dla PMX. Powyżej przedstawiono po 2 wyniki HR: o najmniejszej oraz największej wartości. Należy zauważyć, że wyniki uzyskane w ramach 3 wariantów były do siebie zbliżone.

PEMBR wydaje się być mniej toksyczną interwencją niż klasyczna chemioterapia z zastosowaniem DCT lub PMX, które stosunkowo często prowadziły do wystąpienia m.in. neutropenii, wymiotów i nudności, biegunki i łysienia. Z kolei w trakcie terapii PEMBR dość rzadko pojawiały się zdarzenia niepożądane typowe dla terapii immunologicznych. Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem PEMBR o wysokim stopniu nasilenia była niska, podobnie jak częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (o prawdopodobnym podłożu immunologicznym) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym także tych uznanych za związane z leczeniem.

## 11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak porównania bezpośredniego dla PEMBR vs PMX, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie.
2. Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.

## 12. DYSKUSJA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [4] Rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy u mężczyzn oraz drugi co do częstości u kobiet. Co więcej, jest to najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. [8] Wśród pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP (IIIB i IV) obserwuje się bardzo niekorzystne rokowanie, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3%. Wśród pacjentów z IV stopniem zaawansowania NDRP mediana czasu przeżycia pacjentów nie przekracza roku, a ponad 2-letnie przeżycia są niezwykle rzadkie. [4] Niestety, zaawansowane stadium (IIIB i IV) NDRP w momencie diagnozy stwierdza się u większości chorych (60%–85%). [4, 9, 12] Możliwości leczenia chorych z zaawansowanym rakiem płuca są ograniczone i mają charakter wyłącznie paliatywny. [27] Bardzo wysoka zachorowalność na NDRP oraz niezadowolające efekty dostępnych obecnie terapii powodują, że pojawia się potrzeba uzyskania dostępu do nowych, skutecznych terapii NDRP. Jedną z nich jest pembrolizumab (Keytruda®), zarejestrowany m.in. w terapii zaawansowanego, leczonego nieskutecznie NDRP z obecnością ekspresji PD-L1. [25]

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopnie IIIB i IV) NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. PEMBR porównano z dwoma najczęściej zalecanymi terapiami II linii, aktualnie refundowanymi w Polsce – docetakselem oraz pemetrekselem. [3] Należy przy tym zauważyć, że DCT jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu NDRP, a PMX w ramach programu lekowego u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych. Dodatkowo terapia PMX jest zawężona jedynie do grupy chorych, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby. [51] Nie można wykluczyć, że obecnie PMX w II linii NDRP jest podawany rzadko z uwagi na możliwość stosowania tej formy terapii już w I linii, co w praktyce oznacza, że w II linii NDRP większość chorych otrzymuje docetaksel. [108]

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką onkologiczną. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy jedno RCT dla porównania PEMBR vs DCT (KEYNOTE-010), w którym uwzględniano chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ), przeprowadzając stratyfikację pacjentów ze względu na status PD-L1 (PD-L1-TPS 1–49% vs  $\geq 50\%$ ). Co istotne, badanie KEYNOTE-010 zaprojektowano w celu wykazania różnicy w przeżyciu

całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością  $\geq 50\%$  komórek z ekspresją PD L1 (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ). Pozwala to traktować wyniki dla grupy chorych z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  jako osobne badanie kliniczne z zachowanym losowym przydziałem do grup, co umożliwiło dokonanie w pełni wiarygodnego wnioskowania dla populacji docelowej niniejszej analizy.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących PEMBR z PMX, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną w oparciu o wyniki jednego badania oceniającego PEMBR względem DCT (KEYNOTE-010) oraz 4 prac oceniających PMX względem DCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014). Ze względu na stwierdzoną różnorodność badań dla PMX zdecydowano o przeprowadzeniu porównania odnośnie do skuteczności w 3 wariantach, obejmujących tylko badanie rejestracyjne dla PMX (Hanna 2004), obejmujących wszystkie włączone badania oraz w wariantcie wykluczającym badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej (wykluczono prace Dong 2014 oraz Sun 2013). Ze względu na zidentyfikowane w ramach analizy homogeniczności różnice w definicjach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, w tym obszarze wykonano porównanie jakościowe poprzez zestawienie zdarzeń występujących u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX.

W przeciwieństwie do badania KEYNOTE-010 we wszystkich 4 pracach oceniających PMX względem DCT uwzględniano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PDL-L1, przy czym heterogeniczność pomiędzy badaniami w tym zakresie nie wpływa na wyniki porównania pośredniego. Leczenie PMX i DCT nie wymaga uprzedniego testowania w kierunku obecności ekspresji PD-L1, gdyż mechanizm działania chemioterapii jest niezależny od poziomu ekspresji PD-L1, co znajduje odzwierciedlenie w uzyskiwanych efektach klinicznych. W badaniu KEYNOTE-010 w grupie DCT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,2 mies. u chorych z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  oraz 8,5 mies. u chorych z PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ . Zbliżone rezultaty uzyskano również w badaniach porównujących PMX z DCT, w których uczestniczyli pacjenci bez względu na status PD-L1. Przykładowo, w największym RCT dla tego porównania, obejmującym ponad 500 pacjentów (Hanna 2004), mediana przeżycia całkowitego w grupie DCT wynosiła 8 mies. Uzyskane rezultaty pozwalają na przyjęcie tezy, że skuteczność chemioterapii nie zależy od poziomu ekspresji PD-L1.

Przeprowadzone analizy wykazują, że u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ) PEMBR jest znacznie skuteczniejszą terapią niż standardowa chemioterapia. PEMBR w porównaniu z DCT oraz z PMX przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego, którego mediana w grupie PEMBRO wynosiła 14,9 mies. i była wyższa niż w ramieniu DCT (8,2 mies.) oraz PMX (6,4–11,4 mies. w zależności od badania). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie i klinicznie, a różnica siły interwencji – znaczna. Co więcej, obserwowano wyraźną przewagę na korzyść PEMBRO zarówno odnośnie do głównego punktu końcowego (śmiertelność), jak również w zakresie surogatów (PFS, odpowiedź na leczenie), co oznacza że efekt terapii PEMBR jest spójny, a dowody na jego skuteczność jednoznaczne. Należy wspomnieć, że zgodnie z dokumentem FDA z 2015 roku, zaleca się by to przeżycie całkowite

pacjentów był podstawowym punktem końcowym oceniającym efekty kliniczne stosowania leczenia NDRP [48], a zatem badanie KEYNOTE-010 spełnia powyższe kryteria.

Skuteczność PEMBR jest bardzo wysoka w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ ), podczas gdy populacja z niższym poziomem ekspresji PD-L1 (w 1–49% komórkach nowotworu) osiąga nieco mniejsze korzyści z leczenia PEMBR, ale nadal większe niż w przypadku zastosowania DCT (Aneks, Rozdz. 17.5.1.1). Poziom ekspresji PD-L1 wydaje się być więc czynnikiem modyfikującym skuteczność PEMBR, gdyż w podgrupie z co najmniej 50% ekspresją PD-L1 obserwowano istotnie większą poprawę PFS niż w podgrupie PD-L1 1-49% (p dla interakcji 0,0002), a także wyraźną tendencję w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (p dla interakcji 0,052).

Należy wspomnieć, że żadne z włączonych RCT nie było zaślepienie. W badaniu KEYNOTE-010 10% chorych przypisanych do całej grupy DCT (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ), po uzyskaniu tej informacji, wycofała swoją zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia DCT najpewniej podjęli inne formy leczenia, przy czym jest wysoce prawdopodobne, że poszukiwali oni dostępu do immunoterapii inhibitorami PD-L1, gdyż równolegle prowadzone były również inne badania z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 w leczeniu NDRP. [21] Obserwowana utrata z grupy DCT badania KEYNOTE-010 mogła mieć wpływ na wynik odnośnie do przeżycia całkowitego chorych, jednak jest bardziej prawdopodobne, że był to wpływ o charakterze faworyzującym ramię DCT, ze względu na potencjalną możliwość, poszukiwanie dostępu i dużą chęć do stosowania przez chorych terapii anty-PD-L1. [21] Ponadto, w ramach badania KEYNOTE-010 odnotowano także informacje o dalszym leczeniu, które otrzymali chorzy leczeni PEMBR lub DCT, u których stwierdzono progresję choroby. Jakąkolwiek terapię po progresji NDRP otrzymało odpowiednio 40% chorych z grupy PEMBR oraz 44% z grupy DCT. Pacjenci z grup PEMBR i DCT otrzymywali m.in. chemioterapię (35% vs 7%) i inhibitory EGFR (8% vs 12%). Co istotne, znacznie więcej pacjentów z grupy DCT (13%) w porównaniu z grupą PEMBR (<1%) otrzymało immunoterapię (najczęściej niwolumab), co również mogło przyczynić się do większej poprawy przeżycia całkowitego chorych z grupy DCT. [21] Pomimo obecności czynników zakłócających faworyzujących grupę kontrolną uzyskano wyraźną przewagę PEMBR nad DCT, co świadczy o znacznej różnicy w sile interwencji pomiędzy standardową chemioterapią a terapią immunologiczną z wykorzystaniem PEMBR.

Przeprowadzona analiza wykazała, że PEMBR w porównaniu z chemioterapią z zastosowaniem DCT lub PMX jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Terapię z powodu AE przerywał podobny odsetek pacjentów leczonych PEMBR, DCT oraz PMX (10–14%). Częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem PEMBR o wysokim stopniu ciężkości była niska, podobnie jak częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (o prawdopodobnym podłożu immunologicznym) i częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego do rozpoczęcia terapii PEMBR konieczne będzie zidentyfikowanie ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Niezbędne do tego jest uzyskanie materiału biopsyjnego – próbki guza. Biopsja przeprowadzana w trakcie procesu

diagnostycznego NDRP uznawana jest za metodę inwazyjną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także krwioplucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia. [35] Pacjenci z zaawansowanym NDRP nie powinni być zatem narażani na konieczność ponownego wykonywania biopsji w celu oceny ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu, a procedura ta powinna być powtarzana tylko w wyjątkowych przypadkach. Z tego też względu kwalifikacja do programu lekowego będzie możliwa również na podstawie oceny materiału pobranego na wcześniejszych etapach diagnostyki NDRP. Wyniki badania KEYNOTE-010 wskazują, że wysoka skuteczność PEMBR utrzymywała się niezależnie od pochodzenia próbki guza. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z DCT było znamienne dłuższe zarówno w grupie chorych, dla których dostępna była jedynie próbka pobrana archiwalnie, jak i w grupie pacjentów z dostępną nową próbką, pobraną bezpośrednio przed rozpoczęciem badania KEYNOTE-010 (HR wyniosło odpowiednio 0,60 [0,40; 0,90] oraz 0,44 [0,29; 0,66]; p dla interakcji 0,399). [63]

Podsumowując, pembrolizumab stosowany w leczeniu zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Daje szansę na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę. Co istotne, uzyskane efekty terapeutyczne wskazują na znamienne statystycznie przewagę PEMBR nad DCT oraz PMX, a najkorzystniejsze efekty ze stosowania PEMBR, o największym znaczeniu klinicznym, osiągają pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.


## 13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	4.3.1, 5.1, 17.1	40, 44–45, 103–107
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	2	13–28
2. opis technologii opcjonalnych	3	29–36
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	4, 5, 17.1	37–58, 103–107
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	4.2	37–39
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	9	78–80
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	4.2, 5.2, 17.4	37–39., 45–58, 109–123
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	3.1, 4.2	29–31, 37–39
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	4.2, 6	37–39, 59–72
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	5.1	44–45
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	17.1	103–107
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	5.1	44–45
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	5.2, 17.4	45–58, 109–123
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	6, 17.5	59–72, 123–173
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	8	74–77
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/Wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
3. 
4. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359-386.
6. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. (2013) Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 30(2):93-98.
7. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (7.6.2016).
8. Didkowska J, Wojciechowska U. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (19.4.2016).
9. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):1-8.
10. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer*.
11. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 31/2011 w sprawie finansowania produktu leczniczego docetaxelum w I linii leczenia pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca 2011. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum\\_1L/R\\_31\\_2011\\_Docetaxel\\_I.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-42-2011-Docetaxelum_1L/R_31_2011_Docetaxel_I.pdf) (4.5.2016).
12. AOTMiT. (2011) Rekomendacja AOTMiT nr 38/2011 dotycząca finansowania produktu Iressa (gefytynib) w II linii leczenia NDRP 2011. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R\\_38\\_2011\\_Iressa\\_II.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/34/R_38_2011_Iressa_II.pdf) (5.5.2016).
13. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234-242.
14. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. (2016) Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2(1):46-54.
15. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, Tibaldi C, Minuti G, Salvini J, Coppi E, Chella A, Fontanini G, Filice ME, Tornillo L, Incensati RM, i in. (2015) PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 112(1):95-102.
16. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, Cogswell J, Novotny J, Taylor C, Zhang X. (2015) Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 23(8):541-549.
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018-2028.
18. Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H. (2014) Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO Annual Meeting abstract e22118. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/149473-156> (27.6.2016).
19. Gettinger S., Shepherd F, Antonia S. (2014) First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. 2014



- ASCO Annual Meeting abstract 8054. Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/125745-144> (17.6.2016).
20. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznoł M, Herbst RS, Gettinger SN, Chen L, Rimm DL. (2014) Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 94(1):107–116.
21. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.
22. AOTMiT. (2016) Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/107/AWA/107\\_AW\\_OT\\_4351\\_16\\_%20Opdivo\\_AW\\_A\\_2016.07.01.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AWA/107_AW_OT_4351_16_%20Opdivo_AW_A_2016.07.01.pdf) (13.7.2016).
23. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22(9):1589–1597.
24. Zaręba I. (2015) Koszty leczenia raka płuca. Dostęp: [http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205\\_3\\_44\\_2015.pdf](http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf) (31.5.2016).
25. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (20.4.2016).
26. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx\\_132099\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf) (20.4.2016).
27. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: [http://onkologia.zalancen.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej\\_internet2014.pdf](http://onkologia.zalancen.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf) (15.4.2016).
28. (2015) [jakrzucicpalenie.pl](http://jakrzucicpalenie.pl). Materiały z konferencji z okazji Światowego Dnia Rzucania Palenia. 2015. Dostęp: <http://jakrzucicpalenie.pl/konferencja-z-okazji-swiatowego-dnia-rzucania-palenia-18-listopada-2015/> (7.6.2016).
29. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Palenie tytoniu. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (7.6.2016).
30. [poradnikzdrowie.pl](http://poradnikzdrowie.pl) RAK PŁUC coraz groźniejszy, ciągle w natarciu. Dostęp: [http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu\\_38842.html](http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nawotwory/rak-pluc-coraz-grozniejszy-ciagle-w-natarciu_38842.html) (7.6.2016).
31. (2016) Wojewódzki Inspektorat Środowiska w Warszawie. Pyły zawieszone PM10 i PM25. Dostęp: [http://sojp.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10\\_i\\_PM25](http://sojp.wios.warszawa.pl/index.php?page=PM10_i_PM25) (7.6.2016).
32. HEAL Polska. Rakotwórcze powietrze - kalkulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca. Dostęp: <http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworce-powietrze-kalkulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/> (7.6.2016).
33. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: [http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje\\_podstawowe](http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe) (7.6.2016).
34. Kropornicka B, Baczeńska B, Adamczyk R, Olszak C. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc *Przedsiębiorczość i zarządzanie. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II* Tom XV. 2014.
35. [choroby-zdrowie.pl](http://choroby-zdrowie.pl). Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
36. (2008) Katedra Onkologii Akademia Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkolog. Dostęp: [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20ZYCIA.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf) (7.6.2016).
37. MERCK. A Guide to PD-L1 Expression Testing in NSCLC. Dostęp: <https://www.keytruda.com/static/pdf/keytruda-pd-l1-expression-testing-guide.pdf> (7.6.2016).
38. BioOncology. Clinical Trial Efficacy Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html> (31.5.2016).
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
40. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323–1341.

41. Therasse P. (2002) Evaluation of response: new and standard criteria. Dostęp: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl\\_4/127.full.pdf](http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/127.full.pdf) (29.6.2016).
42. (2013) Good Clinical Practice. Zdarzenie niepożądane i działanie niepożądane. Dostęp: <http://www.oil.org.pl/xml/nil/gazeta/numery/n2003/n200311/n20031116> (7.6.2016).
43. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (16.6.2016).
44. Krawczyk. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
45. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 14(7):619–626.
46. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, Tang S, Sridhara R, Keegan P, Pazdur R. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *J Clin Oncol* 33(9):1008–1014.
47. Clarke JM, Wang X, Ready NE. (2015) Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res* 4(6):804–808.
48. FDA. (2015) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM259421.pdf> (21.4.2016).
49. Medscape. New targeted therapies in melanoma - pembrolizumab. Dostęp: [http://www.medscape.com/viewarticle/812990\\_10](http://www.medscape.com/viewarticle/812990_10) (3.8.2016).
50. (2016) Decyzja wykonawcza Komisji Europejskiej z dn. 29.07.2016 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec\\_135466\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135466/dec_135466_pl.pdf) (12.8.2016).
51. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku ((Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68) [załącznik]. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/79/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/79/akt.pdf) (26.10.2016).
52. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2016/39/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf) (13.6.2016).
53. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) (30.5.2016).
54. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002539/WC500128368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf) (30.5.2016).
55. ChPL Taxespira (Docetaxel Hospira). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003925/WC500193691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf) (30.5.2016).
56. ChPL Taxotere (docetaxel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf) (30.5.2016).
57. ChPL Alimta (pemetrexed). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf) (20.5.2016).
58. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (6.6.2016).
59. Baas P, Garon E, Herbst R, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Barlesi F, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 9015.
60. Garon E, Herbst R, Kim D, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Gubens M, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 9024.
61. Herbst R, Gorpide A, Surmont V, Kim D, Waqar S, Herder J, Lee D, Carcereny E, Reguart N, Wallmark J, Ramalingam S, Langer C, Lubiniecki G, Knowles J, Zhou H, i in. (2014) A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl):abstr TPS8124.

62. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Garon EB, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Gervais R, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro GD, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2015) KEYNOTE-010: Phase 2/3 study of pembrolizumab (MK-3475) vs docetaxel for PD-L1–positive NSCLC after platinum-based therapy. *LBA3\_PR. Ann Oncol* 26(suppl 9):ix162.
63. Herbst R, Baas P, Perez-Gracia J, Felip E, Kim D, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Surmont V, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Archival vs new tumor samples for assessing PD-L1 expression in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 3030.
64. Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). NCT01905657. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=6> (29.4.2016).
65. EMA. (2016) Extension of indication variation assessment report. Keytruda. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500212039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf) (12.8.2016).
66. Cohen MH, Johnson JR, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. (2005) FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 10(6):363–368.
67. De Marinis F, Pereira JR, Park K, Leong SS, Tsai C-M, Ansari T, Perry MC, Liepa AM, Paul S, Gralla RJ. (2004) Does second-line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) result in symptom palliation? Analysis of 484 patients from a randomized trial of pemetrexed vs docetaxel. *ASCO Meeting Abstracts* 22(suppl 14):abstr 7035.
68. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, Jassem J, Peterson P, Liepa AM, Moore P, Gralla RJ. (2008) Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3(1):30–36.
69. De Marinis F, Paul S, Hanna N, Chang Yao Tsao T, Adachi S, Lim HL. (2006) Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 24(suppl 18):abstr 7133.
70. Fossella F, Obasaju C, Paul S. (2004) Pemetrexed vs docetaxel for non-small cell lung cancer (NSCLC): Could vitamin supplementation affect docetaxel survival? An exploratory analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 22(suppl 14):abstr 7131.
71. Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, Pereira JR, De Marinis F, Fossella F, Kayitalire L, Paul S, Einhorn LH, Bunn PA. (2003) A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 2503. *Proceedings of ASCO* 22:622.
72. Manegold C, Gervais R, Aigner K, Desch C, Lim H, Szondy K, Bagnes C, Paul S, Perez-Gracia J, Stahel R. (2003) Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 57. *EJC Supplements* 1(5):S22.
73. Manegold C, von Pawel J, Gatzemeier U, Muller T, Kortsik C, Laack H, Stahel R, Stoffregen C, Pless M. (2003) Pemetrexed versus docetaxel: A phase III-study in patients with advanced non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. V307. *Onkologie* 26(5):27.
74. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Bunn PA, Kelly K. (2006) Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 24(27):4405–4411.
75. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Hanna N, Kelly K, Bunn PA. (2007) The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 18(3):453–460.
76. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C. (2009) An economical, randomized, multicenter phase III trial of second line treatment for non small cell lung cancer (NSCLC) comparing docetaxel versus pemetrexed: GFPC (Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie) 05–06 study. PCN125. *Value in Health* 12(7):A281.
77. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C, 0506 GFPC Team. (2011) Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol* 6(1):161–168.
78. Sun Y, Wu Y-L, Zhou C-C, Zhang L, Zhang L, Liu X-Y, Yu S-Y, Jiang G-L, Li K, Qin S-K, Ma S-L, Han L, Quinlivan M, Orlando M, Zhang X-Q. (2013) Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study. *Lung Cancer* 79(2):143–150.
79. Wu Y-L, Sun Y, Zhou C-C, Zhang L, Yu S-Y, Ma S-L, Han LL, Zhang X-Q, Orlando M. (2013) Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity following second-line treatment with pemetrexed for nonsquamous non-small cell lung cancer in Chinese patients. *Chin. Med. J.* 126(24):4624–4628.

80. Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT00391274. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391274?term=NCT00391274&rank=1> (6.6.2016).
81. Dong L, Han Z, Feng Z, Jia Z. (2014) Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *J. Int. Med. Res.* 42(1):191–197.
82. Medycyna Praktyczna Alimta (pemetrexed). Dostęp: <https://bazalekow.mp.pl/lek/64054,Alimta-proszek-dosporzadzania-koncentratu-roztworu-do-infuzji#effect> (22.7.2016).
83. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówka J, Kuliś D, Richter P. (2011) Adaptation of quality of life module EORTC QLQ-CR29 for Polish patients with rectal cancer: initial assessment of validity and reliability. *Pol Przegl Chir* 83(9):502–510.
84. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepela, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magięto, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
85. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur. J. Cancer* 30A(5):635–642.
86. Dudnik E, Moskovitz M, Wollner M, Zer A, Bar J, Agbarya A, Idan T, Shechtman Y, Amna MA, Peled N. (2016) 181P: Anti-PD-1 antibodies in non-small cell lung cancer (NSCLC): The real-life setting experience. *J Thorac Oncol* 11(4 Suppl):S136.
87. FDA. (2016) Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm> (23.6.2016).
88. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Pembrolizumab. Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_19529666918541884.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529666918541884.pdf) (24.11.2016).
89. EMA. (2016) EMA\_Eudravigilance\_Pembrolizumab. Dostęp: [http://www.adrreports.eu/pl/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html) (21.7.2016).
90. FDA. (2013) Alimta (pemetrexed for injection) for intravenous use, 100 mg and 500 mg vials. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm371329.htm> (23.6.2016).
91. FDA. (2012) Alimta (pemetrexed for injection) lyophilized powder, for solution for, intravenous use. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327519.htm> (23.6.2016).
92. FDA. (2012) Alimta (pemetrexed disodium) Injection, Powder, Lyophilized, For Solution for Intravenous Use September 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123107.htm> (23.6.2016).
93. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Pemetrexed. Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_19529666919564952.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529666919564952.pdf) (24.11.2016).
94. EMA. (2016) EMA\_Eudravigilance\_Pemetrexed. Dostęp: [http://www.adrreports.eu/pl/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html) (22.7.2016).
95. FDA. (2014) Docetaxel: Drug Safety Communication - May Cause Symptoms of Alcohol Intoxication. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402106.htm> (24.6.2016).
96. FDA. (2014) Docetaxel Injection Concentrate, 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, and 140 mg/7 mL. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm418721.htm> (24.6.2016).
97. FDA. (2014) Docefrez (docetaxel) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm422805.htm> (24.6.2016).
98. FDA. (2016) Taxotere (docetaxel) injection concentrate. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm212079.htm> (23.6.2016).
99. FDA. (2016) Docetaxel Injection Solution for Intravenous Infusion, 10 mg/mL, 20 mg/12mL, 80 mg/8mL, and 160 mg/16mL. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm396551.htm> (24.6.2016).
100. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Docetaxel. Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_19529665632105932.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529665632105932.pdf) (24.11.2016).
101. EMA. (2016) EMA\_Eudravigilance\_Docetaxel. Dostęp: [http://www.adrreports.eu/pl/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html) (22.7.2016).
102. Ludwig Boltzman Institut HTA. (2016) Horizon Scanning in Oncology. Pembrolizumab (Keytruda) in previously treated advanced non-small lung cancer (NSCLC). Dostęp: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1086/1/DSD\\_HSO\\_Nr.58.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1086/1/DSD_HSO_Nr.58.pdf) (24.6.2016).
103. Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. (2015) Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. *J Thorac Dis* 7(3):455–461.

104. Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. (2012) Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 19(1):e9–e15.
105. Di B-S, Wei K-P, Tian J-H, Xiao X-J, Li Y, Zhang X-H, Yu Q, Yang K-H, Ge L, Huang W-H, Zhang F-W. (2014) Effectiveness and safety of pemetrexed versus docetaxel as a treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15(8):3419–3424.
106. He X, Wang J, Li Y. (2015) Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 8:2023–2031.
107. Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. (2014) Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 36(3):476–487.
108. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/131/AWA/131\\_OT\\_4351\\_43\\_VARGATEF\\_nintedanib\\_ndrp\\_II\\_2016.01.21\\_AWA.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedanib_ndrp_II_2016.01.21_AWA.pdf).
109. MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02444741. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02444741?term=MK-3475&rank=5> (28.4.2016).
110. Carboplatin/Nab-Paclitaxel and MK-3475 in NSCLC NCT02382406. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382406?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=12> (29.4.2016).
111. MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. NCT02574598. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02574598?term=MK-3475&rank=19> (28.4.2016).
112. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). NCT02775435. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02775435?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer> (23.5.2016).
113. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). NCT02142738. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=MK-3475&rank=34> (28.4.2016).
114. Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02638090. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638090?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=1> (29.4.2016).
115. Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. NCT0236460. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364609?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=2> (29.4.2016).
116. Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02621398. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02621398?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=3> (29.4.2016).
117. Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT02581943. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581943?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=4> (29.4.2016).
118. Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. NCT02511184. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511184?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=7> (29.4.2016).
119. Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316002?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=9> (29.4.2016).
120. Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. NCT02492568. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02492568?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=10> (29.4.2016).
121. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). NCT02504372. Dostęp:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=11> (29.4.2016).
122. Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). NCT02578680. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=13> (29.4.2016).
123. A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. NCT01840579. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451930?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=14> (29.4.2016).
124. Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. NCT02681549. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=15> (29.4.2016).
125. Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). NCT02220894. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=16> (29.4.2016).
126. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). NCT01840579. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840579?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=17> (29.4.2016).
127. A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. NCT02658097. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658097?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=19> (29.4.2016).
128. A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. NCT02443324. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02443324?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=20> (29.4.2016).
129. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). NCT02007070. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007070?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=22> (29.4.2016).
130. Safety Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02475213?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=25> (29.4.2016).
131. MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02422381. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422381?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=26> (29.4.2016).
132. Systemic Treatment Of Resistant Metastatic Disease Employing CVA21 and Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer and Bladder Cancer (STORM/ KEYNOTE-200). NCT02043665. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043665?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=27> (29.4.2016).
133. MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. NCT02085070. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=29> (29.4.2016).
134. Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT02546986. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02546986?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=31> (29.4.2016).
135. Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02733250. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733250?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=32> (29.4.2016).
136. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). NCT02039674. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=33> (29.4.2016).

137. Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. NCT02713529. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713529?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=35> (29.4.2016).
138. A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. NCT02661100. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661100?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=36> (29.4.2016).
139. Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. NCT02407171. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407171?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=41> (29.4.2016).
140. A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients. NCT02733159. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733159?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=43> (29.4.2016).
141. Pembrolizumab Alone and In Combination With ACP-196 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT02448303. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448303?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=44> (29.4.2016).
142. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=46> (29.4.2016).
143. Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy - Tabular View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705820?term=NCT02705820&rank=1> (4.5.2016).
144. Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) NCT02564380. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564380?term=NCT02564380&rank=1> (4.5.2016).
145. GSK3174998 Alone or With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1). NCT02528357. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02528357?term=pembrolizumab&rank=14> (23.5.2016).
146. Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma. NCT02437136. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=13> (23.5.2016).
147. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637531?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=36> (23.5.2016).
148. Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. NCT02595866. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02595866?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer> (23.5.2016).
149. A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. NCT02452424. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02452424?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer> (23.5.2016).
150. Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. NCT02684461. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02684461?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=42> (23.5.2016).
151. Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. NCT02646748. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02646748?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=45> (23.5.2016).
152. Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. NCT02501096. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02501096?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=47> (23.5.2016).
153. Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. NCT02343952. Dostęp:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02343952?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=48> (23.5.2016).
154. Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. NCT02608385. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02608385?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=49> (23.5.2016).
155. Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. NCT02432963. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02432963?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=50> (23.5.2016).
156. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). NCT02079636. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079636?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=58> (25.5.2016).
157. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037). NCT02178722. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02178722?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=59> (23.5.2016).
158. A Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02758587. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02758587?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lung+cancer&rank=60> (23.5.2016).
159. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer NCT02779751. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02779751?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=15> (8.6.2016).
160. Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC NCT02591615. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591615?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=19> (8.6.2016).
161. Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab NCT02563548. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=21> (8.6.2016).
162. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001) NCT02346955. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=42> (8.6.2016).
163. RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers NCT02303990. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02303990?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=56> (8.6.2016).
164. Aguiar P, Santoro I, Tadokoro H, Lopes G, Filardi BA, Barreto CMN, Muniz PC, Picon FS, Borges AM, Oliveira P, Mountzios G, Riera R, Mello RAD. (2015) The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. 3122. *European Journal of Cancer* 51:S644.
165. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, de Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, Mountzios G, de Mello RA. (2016) The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 8(4):479–488.
166. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang T-O. (2015) Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother* 49(8):907–937.
167. Bianic F, Despiegel N, Cure S, Campbell J, Wang Z, Cappelleri JC, Govindan R. (2011) Network Meta-analysis of Second and Third-line Treatments on Overall Response and Overall Survival in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 9081. *European Journal of Cancer* 47:S616–S617.
168. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. (2009) Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 27(11):1836–1843.
169. Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S. (2013) The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 22(5):1015–1026.
170. Garon EG, Rizvi NA, Leighl NB, Hui R, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Horn L, Balmanoukian AS, Gubens MA, Felip-Font E, Costa EC, Soria JC, Ahn MJ, Arkenau HT, i in. (2014) Correlation of clinical activity of pembrolizumab (MK-3475) with immunohistochemical staining for programmed death-1 ligand (PD-L1) in  $\geq$  50% of tumor cells in a prospective non-small cell lung cancer (NSCLC) validation population. *European Journal of Cancer* 50(suppl 6):44–45.



171. Garon E, Leighl N, Rizvi N, Blumenschein G, Balmanoukian A, Eder J, Goldman J, Hui R, Soria J, Gangadhar T, Sun J, Patnaik A, Gubens M, Lubiniecki G, Zhang J, i in. (2014) Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl):abstr 8020.
172. Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Shirai T, Masuda M, Yamada T, Yasuda K, Suda T, Chida K. (2013) A randomized phase II trial comparing continuation maintenance therapy with pemetrexed and switch maintenance therapy with docetaxel after first-line therapy with carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 31(suppl):abstr 8038.
173. Li R, Sun L, Wang J, Qian J, Wang Z, Jiao X. (2012) Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: results and subsets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients. *Pulm Pharmacol Ther* 25(5):364–370.
174. Mok T, Wu Y-L, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, Lopes G de L. (2016) Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. 195TiP. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S142.
175. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. (2006) Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 1(9):1042–1058.
176. Shaw A, Kim D, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M, De Pas T, Besse B, Solomon B, Blackhall F, Wu Y, Thomas M, O'Byrne K, Moro-Sibilot D, Camidge R, i in. (2012) Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). LBA1\_PR. *Annals of Oncology* 23(suppl 9):ixe21.
177. Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, Kaneda H, Iwasa T, Kawakami H, Noguchi K, Shimamoto T, Nakagawa K. (2016) Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 34(3):347–354.
178. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, Honma Y, Shibayama R, Koyama R, Shimada N, Takahashi K. (2015) Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 76(4):771–776.

## 15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów na raka płuc na świecie w 2012 roku (GLOBOCAN) [10] .....	13
Tabela 2.	Zachorowalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2013 roku (KRN) [2] .....	15
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu .....	15
Tabela 4.	Skala ECOG i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [35] .....	20
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca – charakterystyka cech T, N oraz M [5] .....	21
Tabela 6.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka płuca [5] .....	22
Tabela 7.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1, mWHO oraz irRC [37–40, 43] .....	24
Tabela 8.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP .....	26
Tabela 9.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [24] .....	30
Tabela 10.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca [52–54] .....	33
Tabela 11.	Preparaty docetakselu dostępne w Polsce [51] .....	34
Tabela 12.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B <sub>12</sub> ) .....	36
Tabela 13.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce [51] .....	36
Tabela 14.	Kryteria włączenia odnośnie do ekspresji PD-L1 dla porównania H2H oraz porównania pośredniego .....	38
Tabela 15.	Badania włączone do analizy klinicznej .....	45
Tabela 16.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań RCT włączonych do analizy klinicznej .....	49
Tabela 17.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	51
Tabela 18.	Ocena homogeniczności w zakresie dawkowania oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej .....	53
Tabela 19.	Zestawienie kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	53
Tabela 20.	Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	54
Tabela 21.	Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	55
Tabela 22.	Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	56
Tabela 23.	Zestawienie wyników dotyczących ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej .....	56
Tabela 24.	Metodyka i zakres przeprowadzonego porównania pośredniego PEMBR vs PMX .....	58
Tabela 25.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) .....	59
Tabela 26.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) .....	59
Tabela 27.	Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) .....	60
Tabela 28.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) .....	60
Tabela 29.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%), którzy uzyskali ORR (wg kryteriów RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) .....	60

Tabela 30.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) [64]	62
Tabela 31.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) [64]	63
Tabela 32.	Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	64
Tabela 33.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem <sup>a</sup> : ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP	66
Tabela 34.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: ogółem oraz w stopniach 3–5. występujące u $\geq 2$ pacjentów w grupach leczonych PEMBR <sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP	67
Tabela 35.	Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	68
Tabela 36.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	69
Tabela 37.	Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	69
Tabela 38.	Przerwanie terapii – wynik porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	70
Tabela 39.	Porównanie pośrednie – AE uznane za związane z leczeniem i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. lub 3–4.) występujące u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX	71
Tabela 40.	Porównanie pośrednie – 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR vs PMX	72
Tabela 41.	Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu	77
Tabela 42.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	79
Tabela 43.	Podsumowanie wyników odnośnie do skuteczności (HR/RR [95%CI]) dla porównania PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ )	81
Tabela 44.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej	87
		103
		104
		105
		106
Tabela 49.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	108
Tabela 50.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem	108
Tabela 51.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	108
Tabela 52.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	123
Tabela 53.	Przeżycie całkowite w 12. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	124
Tabela 54.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	124
Tabela 55.	Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem (ang. <i>PFS event</i> ) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	125
Tabela 56.	Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) dla porównania PEMBR vs DCT w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	125
Tabela 57.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	126
Tabela 58.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w populacji chorych uzyskujących ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) w zależności od poziomu ekspresji PD-L1	127

Tabela 59.	OS oraz PFS dla porównania PEMBR <sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 .....	127
Tabela 60.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR <sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 TPS .....	128
Tabela 61.	Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR <sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od statusu PD-L1 TPS oraz pochodzenia próbki guza (nowa vs archiwalna) <sup>b</sup> .....	128
Tabela 62.	Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 .....	129
Tabela 63.	Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP .....	130
Tabela 64.	Rodzaje terapii stosowanych po progresji NDRP po zastosowaniu PEMBR lub DCT .....	130
Tabela 65.	Zgony dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP <sup>a</sup> .....	130
Tabela 66.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) .....	131
Tabela 67.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem <sup>a</sup> : ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP .....	131
Tabela 68.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w grupach leczonych PEMBR <sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP .....	136
Tabela 69.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	140
Tabela 70.	Odsetki pacjentów pozostających przy życiu po 1 roku ( <i>1-year survival rate</i> ) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	141
Tabela 71.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	141
Tabela 72.	Odsetki pacjentów ze zdarzeniem PFS (ang. <i>PFS event</i> ; progresja choroby lub zgon) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	142
Tabela 73.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	142
Tabela 74.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	143
Tabela 75.	Przerwanie terapii dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	144
Tabela 76.	Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	145
Tabela 77.	Rodzaj terapii stosowanych po PMX lub DCT .....	145
Tabela 78.	Zgony dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	146
Tabela 79.	Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	146
Tabela 80.	Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4. dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	148
Tabela 81.	Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	150
Tabela 82.	Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4. uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	152
Tabela 83.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP .....	153
Tabela 84.	Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 .....	161
Tabela 85.	Przeżycie wolne od progresji – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 .....	162
Tabela 86.	Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 .....	162
Tabela 87.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP .....	163
Tabela 88.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za (prawdopodobnie) związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP .....	166
Tabela 89.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP .....	173
Tabela 90.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „ <i>Yellow Card Scheme</i> ” .....	173
Tabela 91.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance .....	174

Tabela 92. Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP (data przeszukania: 8 czerwca 2016 roku).....	176
Tabela 93. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	184

## 16. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

### Rysunki

Rysunek 1. Wskaźniki zachorowań i zgonów na raka płuc w roku 2012 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN 2012) [12].....	14
Rysunek 2. Oszacowanie liczby pacjentów z zaawansowanym NDRP (stopień zaawansowania III lub IV) z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworu.....	16
Rysunek 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca) [AOTMiT, NFZ] [23].....	16
Rysunek 4. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [1].....	19
Rysunek 5. Schemat działania pembrolizumabu. Źródło: [48].....	28
Rysunek 6. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [57].....	44

### Wykresy

Wykres 1. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala dotycząca oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) [64].....	62
Wykres 2. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) [64].....	63
Wykres 3. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [21]).....	124
Wykres 4. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [21]).....	126

### 17. ANEKS

[Redacted text block]

[Redacted header text]

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

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

[Redacted]

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







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

## 17.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

**Tabela 49.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p <sup>a</sup>
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 50.**  
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Badanie	X		Y		HR [95%CI]	Wartość p <sup>a</sup>
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]		

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## 17.3. Formularz oceny wiarygodności badań w skalach Jadad

**Tabela 51.**  
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

## 17.4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

KEYNOTE-010 (Herbst 2016a)				
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II/III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBRY w 2 różnych dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.) w porównaniu ze standardowym leczeniem DCT u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1, po progresji <math>\geq 1</math> linii terapii. (badanie w toku, NCT01905657).</p> <p>Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej zestawiono charakterystyki 2 spośród 3 badanych ramion, tj. PEMBRY w dawce 2 mg/kg mc. oraz DCT.</p> <p>Do badania KEYNOTE-010 włączano chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu (PD-L1 TPS <math>\geq 1\%</math>), przeprowadzając przy tym stratyfikację pacjentów ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS 1–49% vs <math>\geq 50\%</math>).</p>				
Kryteria włączenia				
<p>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1. możliwą także do oceny wg irRC; 3) Progresja NDRP (kryteria oceny wg RECIST 1.1) po <math>\geq 2</math> cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP w stadium IIIB/IV lub z powodu choroby nawrotowej oraz odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefityn b lub afatynib) u pacjentów z mutacją w genie EGFR (terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia; wyjątek stanowią pacjenci, u których po 4 cyklach CTH opartej na platynie nie wystąpiła progresja i w ciągu 28 dni od ostatniego podania CTH rozpoczęli terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR jako leczenie podtrzymujące – wówczas wystarczy potwierdzona progresja po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR) lub odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib) u pacjentów z rearanżacją genu ALK (terapia kryzotyln bema może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia); 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Dostarczona próbka guza do analizy biomarkerów PD-L1; 6) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS <math>\geq 1\%</math>); 7) Oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> mies.; 8) Zanik toksycznych efektów poprzedniej terapii przeciwko NDRP (CTH, radioterapii, powikłań pooperacyjnych); 9) Kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciąży; 10) U kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych.</p>				
Kryteria wykluczenia				
<p>1) Uprzednie leczenie inhibitorem punktu kontrolnego PD-1, tj. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem) lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym PEMBRY; 2) Uprzednie leczenie DCT; 3) Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem sytuacji gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby oraz z wyjątkiem skutecznej całkowitej resekcji raka podstawnkomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>; 4) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym lek antynowotworowy jednocześnie lub w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 5) Systemowe leczenie steroidami w ciągu 3 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku lub stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego (premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej DCT); 6) Konieczność stosowania silnych inhibitorów CYP3A4; 7) Stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia podczas udziału w badaniu (w tym terapii podtrzymującej lub radioterapii w leczeniu NDRP); 8) Aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 9) Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca stosowania steroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych; 10) Allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 11) Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające stosowania steroidów systemowych w historii; 12) Szczepienie z użyciem żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 13) Aktywna infekcja wymagająca użycia dożyłnej terapii systemowej; 14) Zakażenie HIV; 15) Aktywne WZW typu B lub C; 16) Jakiegokolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; 17) Ciąża lub karmienie piersią.</p>				
POPULACJA*	PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ( $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1)		PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ( $\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1)	
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT
Liczebność grup	139	152	344	343
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	62,0 (56,0–69,0)	60,0 (54,0–69,5)	63,0 (56,0–69,0)	62,0 (56,0–69,0)
Płeć (% mężczyzn)	58%	61%	62%	61%
Stan zaawansowania choroby	IIIB	4%	6%	6%
	IV	94%	91%	92%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów)	0	34%	32%	34%
	1	65%	67%	67%

KEYNOTE-010 (Herbst 2016a)					
	2	1%	1%	1%	<1%
	3	0%	0%	0%	<1%
	Nieznany	0%	0%	0%	<1%
Pochodzenie / rasa (% pacjentów)	Biała	73%	77%	72%	73%
	Azjatycka	19%	19%	21%	21%
	Czarna/afroamerykańska	4%	1%	4%	2%
	Inne	1%	1%	1%	1%
	Nieznane	2%	3%	2%	3%
Status PD-L1 (% pacjentów) <sup>a</sup>	1–49% komórek z ekspresją PD-L1	0%	0%	60%	56%
	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	100%	100%	40%	44%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	21%	17%	22%	19%
	Niepłaskonabłonkowy	68%	73%	70%	70%
	Inny	3%	3%	3%	3%
	Nieznany	8%	7%	6%	8%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	81%	74%	81%	78%
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	19%	22%	18%	20%
	Status nieznan	1%	3%	1%	2%
Mutacja EGFR (% pacjentów)	NIE	86%	86%	85%	86%
	TAK	6%	8%	8%	8%
	Status nieznan	9%	6%	7%	7%
Translokacja/rearanżacja ALK (% pacjentów)	NIE	86%	90%	89%	90%
	TAK	1%	1%	1%	1%
	Status nieznan	12%	9%	10%	9%
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NDRP (% pacjentów)	1	70%	72%	71%	69%
	2	22%	16%	19%	22%
	≥3	7%	10%	8%	8%
	Liczba nieznan	0%	0%	<1%	<1%
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów)	Chemioterapia <sup>p</sup>	99%	98%	97%	99%
	Immunoterapia	1%	0%	1%	<1%
	Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR	10%	14%	12%	14%
	Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	2%	1%	1%	1%
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		1%	2%	2%	1%

KEYNOTE-010 (Herbst 2016a)				
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)	0%	0%	<1%	0%
Stabilne/bezobjawowe przerzuty do mózgu (% pacjentów)	23%	15%	16%	14%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia PEMBR	PEMBR i.v. we wlewie 30 min, w dawce 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)			
Schemat leczenia DCT	DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)			
Kointerwencje	Premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej DCT.			
Okres leczenia	<p>Zaplanowany okres leczenia: 24 mies. lub do czasu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn;            Mediana (IQR) okresu leczenia (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie PEMBR 2 mg/kg: 3,5 mies. (1,4–7,2);</li> <li>• w grupie DCT: 2,0 mies. (0,8–3,6)</li> </ul>			
Okres obserwacji	Mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7) – badanie w toku, dane na dzień ( <i>cut-off</i> ) 30 września 2015 roku			
Cross-over pacjentów	Według informacji zawartych w publikacji Herbst 2016a, zgodnie z protokołem, pacjenci po niepowodzeniu terapii DCT nie mogli być przeniesieni ( <i>cross-over</i> ) do grupy leczonej PEMBR. Zgodnie z raportem z <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (data ostatniej aktualizacji: kwiecień 2016), w oparciu o dobre wyniki dla analizy OS, nastąpiła zmiana protokołu do badania (poprawka nr 12): u pacjentów włączonych do badania do grupy DCT, u których doszło do progresji choroby, zezwala się na leczenie PEMBR (pacjenci włączeni do fazy <i>cross-over</i> ).			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA			
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> ; badanie zaprojektowane w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ); ponieważ założono, że połowa pacjentów włączonych do badania będzie miała PD-L1 TPS $\geq 50\%$ uznano, że OS zaobserwowane w tej podgrupie pacjentów zapewni wystarczającą moc do wykazania korzyści odnośnie do wszystkich I <sup>o</sup> punktów końcowych			
I <sup>o</sup> punkt końcowy	OS, PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 dla całkowitej populacji (PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ) oraz dla pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$			
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa z użyciem IVRS, blokowa (6 pacjentów w każdej stracie) ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony) oraz status PD-L1 (1–49% vs $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1)			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	NIE; brak zaślepienia pacjentów, lekarzy oraz zewnętrznego komitetu monitorującego badanie odnośnie do informacji o przypisanym leczeniu; zastosowano zaślepienie statystyków do momentu zakończenia finalnej analizy; pracownicy sponsora badania nie byli zaślepieni odnośnie do przypisanego leczenia, ale zaślepieni odnośnie do statusu PD-L1			
Analiza wyników	Skuteczność: ITT – OS, PFS, odpowiedź na leczenie; mITT – DOR (pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (ORR)) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku)			
Utrata z badania n/N (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR 2 mg/kg: 6/345 (2%) – progresja NDRP 3/345 (1%), niespełnienie wszystkich kryteriów włączenia do badania 2/345 (1%), decyzja lekarza 1/345 (&lt;1%);</li> <li>• DCT: 34/343 (10%) – wycofanie zgody na udział w badaniu po otrzymaniu informacji o alokacji do grupy DCT 34/343 (10%);</li> </ul> <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEMBR 2 mg/kg: 271/345 (79%) – progresja NDRP 124/345 (36%), AE 34/345 (10%), wycofanie zgody 5/345 (1%), zgon 21/345 (6%), decyzja lekarza 82/345 (24%), naruszenie</li> </ul>			

KEYNOTE-010 (Herbst 2016a)	
	protokołu 2/345 (1%), inne 3/345 (1%); • DCT: 317/343 (92%) – progresja NDRP 89/343 (26%), AE 47/343 (14%), wycofanie zgody 45/343 (13%), zgon 21/343 (6%), decyzja lekarza 113/343 (33%), naruszenie protokołu 1/343 (<1%), inne 1/343 (<1%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena wg skali Jadad</b>	3/5 pkt. (punkty przyznane za randomizację wraz z prawidłowym opisem oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak zaślepienia)
<b>Sponsor badania</b>	Merck & Co.
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR),</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1 przez niezależną komisję oceniającą (skuteczność terapii) oraz irRC przez badacza (w celu informowania o decyzjach terapeutycznych)</li> <li>• toksyczność terapii – kryteria CTCAE wersja 4.0</li> </ul>

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); irRC – immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *immune-related Response Criteria*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); CTCAE – skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); \* Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono ramienia obejmującego pacjentów leczonych PEMBR w dawce 10 mg/kg mc.

a) Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 określany przy użyciu metody immunohistochemicznej (test Dako; Carpinteria, CA, USA) z zastosowaniem mysich przeciwciał 22C3 anti-PD-L1 (Merck; Kenilworth, NJ, USA).

b) W tym pacjenci z progresją choroby w ciągu 1 roku od zakończenia CTH adjuwantowej opartej na platynie.

Hanna 2004		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PMX i DCT w drugiej linii leczenia u pacjentów z NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania		
<b>Kryteria włączenia</b>		
1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania; 2) Stosowanie uprzednio tylko jednego schematu CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej); 3) Obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 5) Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby.		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
1) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 2) Występowanie neuropatii obwodowej w stopniu $\geq 3$ (wg <i>Common Toxicity Criteria</i> , CTC); 3) Brak możliwości przerwania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; 4) Niekontrolowany wysięk w opłucnej; 5) Objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu; 6) Istotna utrata masy ciała ( $\geq 10\%$ masy ciała w ciągu 6 tygodni przed udziałem w badaniu).		
	<b>POPULACJA</b>	<b>DCT</b>
	<b>Liczebność grup</b>	288
	<b>Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)</b>	57 (28–87)
	<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	75%
	<b>0</b>	
	<b>1</b>	88%
	<b>2</b>	12%
	<b>3</b>	bd
<b>PMX</b>		
		283
		59 (22–81)
		69%
		89%
		11%
		bd
<b>Stan wg ECOG (% pacjentów)</b>		



Hanna 2004			
	Nieznany	bd	bd
Stopień zaawansowania NDRP	III	25%	25%
	IV	75%	75%
Pochodzenie /rasa (% pacjentów)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna/afroamerykańska	bd	bd
	Inne	bd	bd
	Nieznane	bd	bd
Status PD-L1 (% pacjentów)	1%–49% komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
Rodzaj NSCLC (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	32%	28%
	Niepłaskonabłonkowy <sup>a</sup>	49%	54%
	Inny	19%	18%
	Nieznany	0%	0%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd	bd
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Status EGFR (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów)	1	93%	95%
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	Liczba nieznan	bd	bd
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów)	Chemioterapia (platyna/paklitaksel)	90%/28%	93%/26%
	Immunoterapia	bd	bd
	Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR	bd	bd
	Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	bd	bd

Hanna 2004		
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)	bd	bd
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)	bd	bd
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)	bd	bd
INTERWENCJA		
Schemat leczenia PMX	PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)	
Schemat leczenia DCT	DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)	
Kointerwencje	<p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas foliowy p.o. w dawce 350–1000 µg (przyjmowany od 1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX i kontynuacja stosowania do 3 tygodnia po zakończeniu przyjmowania PMX;</li> <li>• witamina B<sub>12</sub> podawana domięśniowo w dawce 1000 µg (1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX, a następnie co 9 tygodni do momentu zaprzestania terapii PMX;</li> <li>• deksametazon p.o. w dawce 2 x 4 mg/ dzień (przyjmowany dzień przed stosowaniem PMX, w dniu stosowania PMX oraz dzień po zastosowaniu PMX)</li> </ul> <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deksametazon p.o. w dawce 2 x 8 mg/ dzień (przyjmowany dzień przed stosowaniem PMX, w dniu stosowania PMX oraz dzień po zastosowaniu PMX)</li> </ul>	
Okres leczenia:	<p>Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu terapii.</p> <p>Mediana (zakres) cykli leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 4 (1–20)</li> <li>• DCT: 4 (1–14)</li> </ul>	
Okres obserwacji:	Mediana: 7,5 mies. dla obu grup	
Cross-over pacjentów	Po wystąpieniu progresji, pacjenci leczeni PMX mogli zostać przeniesieni do grupy leczonej DCT (85/265 (32%) pacjentów przeniesionych z grupy PMX do DCT), natomiast pacjenci leczeni DCT nie mogli być przeniesieni do grupy leczonej PMX.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Noninferiority</i> : badanie zostało zaprojektowane tak, aby z 81% prawdopodobieństwem wykazać, że PMX „nie jest gorszy” od DCT odnośnie do czasu przeżycia całkowitego pacjentów	
I°punkt końcowy	OS	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), wcześniejsze stosowanie platyny lub paklitakselu, liczbę stosowanych wcześniej CTH (1 vs 2), czas od poprzedniej CTH (<3 mies. vs ≥3 mies.), uzyskaną odpowiedź na poprzednie leczenie (objektywna odpowiedź/stabilna choroba vs progresja choroby/nieznana odpowiedź), wyjściowy poziom stężenia homocysteiny (<12 µmol/L vs ≥12 µmol/L) oraz ze względu na ośrodek badawczy. Brak opisu metody randomizacji.	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak, badanie miało charakter otwarty	
Analiza wyników	<p>Skuteczność: ITT (OS) i mITT (odpowiedź na leczenie, oceniana u pacjentów, którzy otrzymali planowane leczenie (prawdopodobnie wymagano, by chory otrzymał ≥1 cykl terapii))</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali leczenie)</p>	
Utrata z badania n/N (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 18/283 (6%) – niespełnione kryteria włączenia do badania 7/283 (2%), zgon z powodu choroby 5/283 (2%), inne AE 3/283 (1%), konfl kt osobisty 2/283 (&lt;1%), naruszenie protokołu 1/283 (&lt;1%)</li> <li>• DCT: 12/288 (4%) - niespełnione kryteria włączenia do badania 2/288 (&lt;1%), zgon z powodu choroby 2/283 (&lt;1%), konflikt osobisty 5/288 (2%), utrata z <i>follow-up</i> 3/288 (1%);</li> </ul> <p>Przerwanie terapii: bd</p>	
Prawidłowe podanie	TAK	

## Hanna 2004

<b>przyczyn utraty z badania</b>	
<b>Ocena wg skali Jadad</b>	2/5 pkt (punkty przyznane za randomizację oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia badania)
<b>Sponsor badania</b>	Badanie przeprowadzono przy wsparciu Eli Lilly and Company
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby),</li> <li>• czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby, przerwania leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>• czas trwania klinicznych korzyści leczenia (od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu u pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie),</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR),</li> <li>• jakość życia (LCSS),</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – kryteria <i>Southwest Oncology Group (SWOG)</i></li> <li>• toksyczność terapii – kryteria <i>National Cancer Institute (NCI) CTC wersja 2</i></li> </ul>

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); LCSS – skala objawów raka płuc (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*); ND – nie dotyczy; TTF – czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*), TTP – czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *time to progression*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)  
a) Gruczolakorak.

## Vergnenegre 2011

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, w układzie grup równoległych, porównujące efektywność kosztową, skuteczność oraz bezpieczeństwo PMX i DCT u pacjentów z NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania, którzy wcześniej stosowali CTH opartą na cisplatynie  
Badanie obejmowało analizę dotyczącą porównania kosztów leczenia II linii NDRP z zastosowaniem DCT i PMX oraz analizę efektywności klinicznej obu terapii. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki analizy efektywności klinicznej.

## Kryteria włączenia

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony histologicznie NDRP o stopniu zaawansowania IIIB lub IV, z co najmniej jedną mierzalną zmianą; 3) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) Progresja po uprzednim leczeniu przerzutowego NDRP z zastosowaniem CTH opartej na cisplatynie (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej).

## Kryteria wykluczenia

1) Objawowe przerzuty do mózgu; 2) Występowanie neuropatii obwodowej w stopniu 3 lub 4; 3) Utrata masy ciała ( $\geq 10\%$  masy ciała w ciągu 6 tygodni przed udziałem w badaniu); 4) Niekontrolowany wysięk w opłucnej; 5) Zespół żyły głównej górnej; 6) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 7) Brak możliwości przerwania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; 8) Zaburzenia hematologiczne, zaburzenia nerek oraz wątroby.

POPULACJA	DCT	PMX
<b>Liczebność grup</b>	75	75
<b>Wiek pacjentów w latach: mediana (95%CI)</b>	59 (8,3)	58 (8,7)
<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	85%	83%
<b>Stan wg ECOG (% pacjentów)</b>	0	
	1	93%
	2	7% <sup>a</sup>
	3	bd
		95%
		5% <sup>a</sup>
		bd

Vergnenegre 2011			
	Nieznany	bd	bd
Stopień zaawansowania NDRP	IIIB	bd	bd
	IV	79%	83%
Pochodzenie /rasa (% pacjentów)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna/afroamerykańska	bd	bd
	Inne	bd	bd
	Nieznane	bd	bd
Status PD-L1 (% pacjentów)	1%–49% komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
Rodzaj NDRP(% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	31%	24%
	Niepłaskonabłonkowy	69%	76%
	Inny	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd	bd
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Status EGFR (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	Liczba nieznan	bd	bd
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów)	Chemioterapia	100%	100%
	Immunoterapia	bd	bd
	Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR	bd	bd
	Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	bd	bd
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		bd	bd

Vergnenegre 2011		
<b>Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)</b>	bd	bd
<b>Przerzuty do mózgu (% pacjentów)</b>	bd	bd
INTERWENCJA		
<b>Schemat leczenia PMX</b>	PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)	
<b>Schemat leczenia DCT</b>	DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Grupa PMX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas foliowy w dziennej dawce 0,4 mg,</li> <li>• witamina B<sub>12</sub> podawana w dawce 1000 µg co 9 tygodni;</li> </ul> Grupa DCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>	
<b>Okres leczenia:</b>	Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza lub pacjenta decyzji o przerwaniu terapii. Średnia (SD; zakres) otrzymanych cykli leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 3,6 (1,8; 1–7) cykli</li> <li>• DCT: 3,7 (1,9; 1–6) cykli</li> </ul>	
<b>Okres obserwacji:</b>	bd	
<b>Cross-over pacjentów</b>	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA	
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	<i>Superiority</i> (odnośnie do wykazania przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii)	
<b>I°punkt końcowy</b>	Efektywność kosztowa DCT i PMX	
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0–1 vs 2) i liczbę przerzutów (≤1 vs >1). Brak opisu metody randomizacji.	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie miało charakter otwarty	
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: niejasne Bezpieczeństwo: niejasne	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 0/75 (0%);</li> <li>• DCT: 0/75 (0%);</li> </ul> Przerwanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 20/75 (27%) – progresja 9/75 (12%), decyzja lekarza 2/75 (3%), AE 9/75 (12%),</li> <li>• DCT: 16/75 (21%) – progresja 5/75 (7%), decyzja lekarza 2/75 (3%), wycofanie zgody 2/75 (3%), AE 7/75 (9%)</li> </ul> W badaniu Vergnenegre 2011 w diagramie obrazującym przerwanie terapii nie określono jasno którego ramienia dotyczy konkretny opis. Jednak ze względu na fakt, że całe badanie skonstruowano dla porównania DCT vs PMX na potrzeby niniejszej analizy założono, że lewa strona diagramu dotyczy pacjentów leczonych DCT, natomiast prawa dotyczy pacjentów leczonych PMX	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena wg skali Jadad</b>	2/5 pkt (punkty przyznane za randomizację oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia badania)	
<b>Sponsor badania</b>	Badanie przeprowadzono przy wsparciu Sanofi-Aventis i Amgen (grant) oraz Direction de la Recherche Clinique (Limoges University Hospital, wsparcie administracyjne)	

## Vergnenegre 2011

<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efektywność kosztowa,</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST</li> <li>• toksyczność terapii – kryteria <i>National Cancer Institute</i> (NCI) CTC wersja 2</li> </ul>

a) Obliczenia własne; do badania wg kryteriów włączeni byli pacjenci o stanie sprawności 0–2 wg ECOG.

## Sun 2013

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące skuteczność DCT i PMX u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP

W ramach badania raportowano także wyniki skumulowane z wynikami badania Hanna 2004. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki pochodzące z badania Sun 2013, nieskumulowane z danymi pochodzącymi z Hanna 2004.

## Kryteria włączenia\*

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o IIIA, IIIB lub IV stopniu zaawansowania, niekwalifikujący się do zastosowania radioterapii lub leczenia operacyjnego; 3) Stosowanie uprzednio przynajmniej jednego schematu CTH terapii paliatywnej NDRP; 4) Obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–2.

## Kryteria wykluczenia\*

1) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 2) Występowanie neuropatii obwodowej w stopniu  $\geq 3$ . (wg *Common Toxicity Criteria*, CTC); 3) Obecność poważnych chorób towarzyszących; 4) Stosowanie jednoczesne innej terapii przeciwnowotworowej; 5) Cięża lub karmienie piersią; 6) Brak możliwości lub zgody do przyjmowania suplementacji kwasem foliowym lub witaminą B12.

	POPULACJA	DCT	PMX
	<b>Liczebność grup</b>	104	107
	<b>Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)</b>	56 (32–77)	56 (36–77)
	<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	59%	68%
<b>Stan wg ECOG (% pacjentów)</b>	<b>0</b>	15%	10%
	<b>1</b>	74%	79%
	<b>2</b>	11%	11%
	<b>3</b>	ND	ND
	<b>Nieznany</b>	bd	bd
<b>Stopień zaawansowania NDRP</b>	<b>III</b>	19%	24%
	<b>IV</b>	81%	76%
<b>Pochodzenie / rasa (% pacjentów)</b>	<b>Biała</b>	0%	0%
	<b>Azjatycka</b>	100% (Chiny)	100% (Chiny)
	<b>Czarna/afroamerykańska</b>	0%	0%
	<b>Inne</b>	0%	0%
	<b>Nieznane</b>	0%	0%
<b>Status PD-L1 (% pacjentów)</b>	<b>1%–49% komórek z ekspresją PD-L1</b>	bd	bd
	<b><math>\geq 50\%</math> komórek z ekspresją PD-L1</b>	bd	bd

Sun 2013			
Rodzaj NSCLC (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	24%	25%
	Niepłaskonabłonkowy <sup>a</sup>	70%	70%
	Inny <sup>b</sup>	3%	3%
	Nieznany	3%	2%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	53%	53%
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	47%	47%
	Status niezny	ND	ND
Status EGFR (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status niezny	bd	bd
Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status niezny	bd	bd
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	Liczba niezna	bd	bd
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów)	Chemioterapia	99%	100%
	Immunoterapia	7% <sup>c</sup>	8% <sup>c</sup>
	Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR		
	Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	bd	bd
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		bd	bd
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)		bd	bd
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)		bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PMX	PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)		
Schemat leczenia DCT	DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)		
Kointerwencje	Autorzy zadeklarowali, że pacjenci dostawali takie same terapie jak chorzy ujęci w badaniu Hanna 2004.		
Okres leczenia:	<p>Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu terapii.</p> <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 106/107 (99%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku,</li> <li>• 48/106 (45%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii,</li> <li>• 32/106 (30%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii,</li> </ul> <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 102/104 (98%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku,</li> <li>• 53/102 (52%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii,</li> <li>• 24/102 (24%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii.</li> </ul>		

<b>Sun 2013</b>	
<b>Okres obserwacji:</b>	Wszyscy pacjenci, którzy przegrali leczenie zostali włączeni do okresu <i>follow-up</i> trwającego do momentu ich śmierci lub upłynięcia 12 mies. od momentu włączenia ich do badania. We wstępie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres <i>follow-up</i> dla 1 <sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do 30 mies. (planowany okres <i>follow-up</i> : 24 mies.).
<b>Cross-over pacjentów</b>	TAK; po zakończeniu badania 73/107 (68%) pacjentów z grupy PMX otrzymało kolejne leczenie, w tym 17/107 (16%) otrzymało DCT; natomiast z grupy DCT 73/104 (70%) pacjentów otrzymało kolejne leczenie, w tym 8/104 (8%) otrzymało PMX
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTM)</b>	IIA
<b>Zaprojektowane celem wykazania</b>	Dla danych skumulowanych z wynkami badania Hanna 2004: <i>noninferiority</i> ; badanie zaprojektowane tak, aby z 81% prawdopodobieństwem wykazać, że PMX „nie jest gorszy” od DCT pod względem czasu przeżycia pacjentów. Dla badania Sun 2013: brak przyjętej hipotezy.
<b>1<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	OS
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności oraz stan zaawansowania choroby
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie miało charakter otwarty
<b>Analiza wyników</b>	Skuteczność: ITT (OS, PFS), mITT (odpowiedź na leczenie – oceniano pacjentów, którzy otrzymali leczenie i posiadali mierzalne zmiany nowotworowe) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leczenia)
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: • PMX: 1/107 (1%) – przerzuty do mózgu 1/107 (1%); • DCT: 2/104 (2%) – decyzja pacjenta 2/104 (2%); Przerwanie terapii: • PMX: w planowanym okresie <i>follow-up</i> 61/107 (57%) – zgon 57/107 (53%), decyzja lekarza 4/107 (4%); w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> 23/25 (92%) – zgon 23/25 (92%); • DCT: w planowanym okresie <i>follow-up</i> 57/104 (55%) – zgon 49/104 (47%), decyzja lekarza 2/104 (2%), wycofanie zgody – 3/104 (3%), utrata z <i>follow-up</i> 3/104 (3%); w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> 20/25 (80%) – zgon 20/25 (80%)
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK
<b>Ocena wg skali Jadad</b>	2/5 (punkty przyznane za randomizację i podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz brak zaślepienia badania)
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly and Company
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR),</li> <li>• jakość życia (LCSS),</li> <li>• toksyczność terapii.</li> </ul>
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST</li> <li>• toksyczność terapii – kryteria CTCAE wersja 3.0</li> </ul>

\*Autorzy publikacji odnoszą się do kryteriów włączenia pokazanych w ramach badania Hanna 2004 (w badaniu Sun 2013 zastosowano takie same kryteria włączenia i wykluczenia).

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); LCSS – skala objawów raka płuc (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*)

a) Gruzołakorak.

b) Mieszany typ histologiczny raka.

c) W publikacji przedstawiono dane łączne odnoszące się do stosowania terapii immunologicznej, hormonalnej i biologicznej (7% vs 8% pacjentów).



**Dong 2014**

Jednośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PMX i DCT (jako terapię ratunkową, *salvage therapy*) u pacjentów z NDRP po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI)

**Kryteria włączenia**

1) NDRP (potwierdzony za pomocą eksfoliatywnej cytologii, przezskórnej biopsji płuca lub bronchofiberoskopii z przezoskrzelowej biopsji płuca i zgodny z kryteriami klasyfikacji WHO); 2) Niepowodzenie leczenia za pomocą EGFR-TKI (zdefiniowane jako progresja w czasie trwania leczenia EGFR-TKI); 3) Wiek  $\geq 18$  lat; 4) Stan sprawności wg ECOG  $< 3$ ; 5) Brak objawów ciężkich zaburzeń nerek i wątroby; 6) III lub IV stopień zaawansowania nowotworu; 7) Gruczolakorak; 8) Obecność mierzalnych zmian nowotworowych.

**Kryteria wykluczenia**

1) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 2) Przeciwwskazania do stosowania PMX lub DCT.

POPULACJA		DCT	PMX
Liczebność grup		55	54
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		56,4 (9,6)	56,2 (9,7)
Płeć (% mężczyzn)		42%	43%
Stan wg ECOG (% pacjentów)	0		
	1	bd	bd
	2	bd	bd
	3	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Stopień zaawansowania NDRP	IIIB	9%	11%
	IV	91%	89%
Pochodzenie / rasa (% pacjentów) <sup>a</sup>	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna/afroamerykańska	bd	bd
	Inne	bd	bd
	Nieznane	bd	bd
Status PD-L1 (% pacjentów)	1%–49% komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
	$\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1	bd	bd
Rodzaj NSCLC (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy <sup>b</sup>	6%	4%
	Niepłaskonabłonkowy <sup>c</sup>	95%	96%
	Inny	0%	0%
	Nieznany	0%	0%
Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów)	TAK (w przeszłości lub obecnie)	bd	bd
	NIE (nigdy nie palono papierosów)	bd	bd
	Status nieznan	bd	bd
Status EGFR (%)	NIE	bd	bd

Dong 2014			
pacjentów) <sup>d</sup>	TAK	bd	bd
	Status nieznaný	bd	bd
Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów)	NIE	bd	bd
	TAK	bd	bd
	Status nieznaný	bd	bd
Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	≥3	bd	bd
	Liczba nieznaná	bd	bd
Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów)	Chemioterapia (platyna/PAC)	bd	bd
	Immunoterapia	bd	bd
	Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR <sup>e</sup>	100%	100%
	Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	bd	bd
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		bd	bd
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)		bd	bd
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)		bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PMX	PMX i.v. we wlewie 60–70 min, w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> /dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)		
Schemat leczenia DCT	DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> /dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)		
Kointerwencje	<p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deksametazon p.o. w dawce 2 x (7,5–8) mg (przyjmowany przez 3 dni od 1 dnia przed rozpoczęciem stosowania PMX)</li> </ul> <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas foliowy p.o. w dawce 0,4 mg (przyjmowany na 1 tydzień przed rozpoczęciem przyjmowania PMX i kontynuacja stosowania do 3 tygodnia po zakończeniu przyjmowania PMX);</li> <li>• witamina B<sub>12</sub> podawana domięśniowo w dawce 1000 µg (1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX, a następnie co 9 tygodni do momentu zaprzestania terapii PMX);</li> <li>• deksametazon p.o. w dawce 2 x 4 mg/ dzień (przyjmowany przez 3 dni od 1 dnia przed rozpoczęciem stosowania PMX)</li> </ul>		
Okres leczenia:	<p>Brak informacji o zaplanowanym czasie leczenia. W obu grupach podano 1–6 cykli leczenia; średnia (SD) otrzymanych cykli leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PMX: 3,2 (0,7) cykli,</li> <li>• DCT: 2,8 (0,7) cykli</li> </ul>		
Okres obserwacji:	Okres <i>follow-up</i> wynosił 2 lata od zakończenia leczenia; wszyscy pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu <i>follow-up</i> .		
Cross-over pacjentów	bd		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Niejasne		
I <sup>o</sup> punkt końcowy	OS		

Dong 2014	
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak, badanie miało charakter otwarty
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: bd Przerwanie terapii: bd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	ND
Ocena wg skali Jadad	2/5 (punkty przyznane za randomizację oraz opis metody randomizacji / brak przyznanych punktów za brak informacji o utracie pacjentów z badania oraz za brak zaślepienia badania)
Sponsor badania	Brak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST</li> <li>• toksyczność terapii – kryteria <i>National Cancer Institute</i> (NCI) CTC wersja 4.0</li> </ul>

a) Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku, w szpitalu w Chinach, istnieje zatem prawdopodobieństwo, że większość chorych była pochodzenia azjatyckiego.

b) Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy.

c) Gruczolakorak.

d) Wszyscy pacjenci włączeni do badania przeszli terapię anty-EGFR, ale nie podano informacji czy pacjenci mieli mutację EGFR czy też nie.

e) Gefitynib: 56% vs 56%, erlotynib: 44% vs 44%.

## 17.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

### 17.5.1. Wyniki porównania PEMBR vs DCT

#### 17.5.1.1. Analiza skuteczności w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Tabela 52.

Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

PEMBR		DCT		PEMBR vs DCT		Wartość p dla interakcji <sup>b</sup>
Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
139	14,9 mies. [10,4; NR]	152	8,2 mies. [6,4; 10,7]	<b>0,54 [0,38; 0,77]</b>	<b>0,0002</b>	0,097
<b>PD-L1 TPS 1–49%<sup>a</sup></b>						
205	9,4 mies. [bd]	191	8,6 mies. [bd]	0,79 [0,61; 1,04]	bd	
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
344	10,4 mies. [9,4; 11,9]	343	8,5 mies. [7,5; 9,8]	<b>0,71 [0,58; 0,88]</b>	<b>0,0008</b>	x

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)

a) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

b) Obliczenia własne.

Tabela 53.

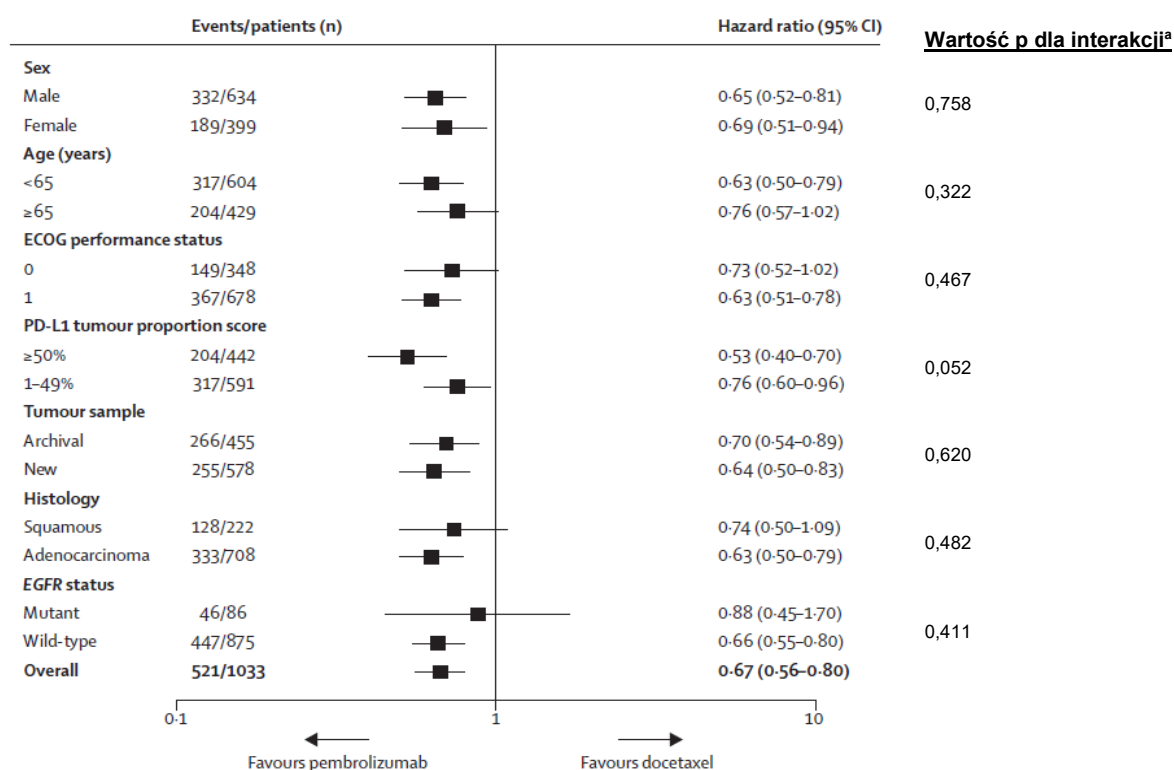
Przeżycie całkowite w 12. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

OB [mies.]	PEMBR		DCT		PEMBR vs DCT	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
bd	bd	bd	bd	bd	bd	
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
12 mies.	149/344 (43%)	119/343 (35%)	1,25 [1,03; 1,51]	NNT = 12 [7; 74]	bd	

Źródło danych: Herbst 2016a; OB – okres obserwacji; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 tumour proportion score)

Wykres 3.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [21])



Źródło danych: Herbst 2016a

Dane zbiorcze dla PEMBR 2 mg/kg mc. oraz PEMBR 10 mg/kg mc vs DCT.

a) Dane dotyczące zdarzeń oraz HR pochodzą z publikacji Herbst 2016a, natomiast wyniki wartości p dla interakcji stanowią obliczenia własne autorów niniejszej analizy.

b) Wynik dla rodzaju NDRP (histology): analiza *post hoc*.

Tabela 54.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Nb	PEMBR		DCT		PEMBR vs DCT		Wartość p dla interakcji <sup>b</sup>
	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p		
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>							
139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	152	4,1 mies. [3,6; 4,3]	0,59 [0,44; 0,78]	0,0001		0,001
<b>PD-L1 TPS 1-49%<sup>a</sup></b>							
205	3,1 mies. [bd]	191	3,9 mies. [bd]	1,07 [0,85; 1,34]	bd		

PEMBR		DCT		PEMBR vs DCT		Wartość p dla interakcji <sup>b</sup>
Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
344	3,9 mies. [3,1; 4,1]	343	4,0 mies. [3,1; 4,2]	0,88 [0,74; 1,05]	0,07	x

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)

a) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

b) Obliczenia własne.

**Tabela 55.**

**Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem (ang. *PFS event*) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1**

OB [mies.] <sup>a</sup>	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>					
13,1 mies.	89/139 (64%)	118/152 (78%)	<b>0,82 [0,71; 0,96]</b>	<b>NNT = 8 [5; 31]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>					
13,1 mies.	266/344 (77%)	256/343 (75%)	1,04 [0,95; 1,13]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); OB – okres obserwacji; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)

a) Mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6–17,7). Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku.

**Tabela 56.**

**Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) dla porównania PEMBR vs DCT w zależności od poziomu ekspresji PD-L1**

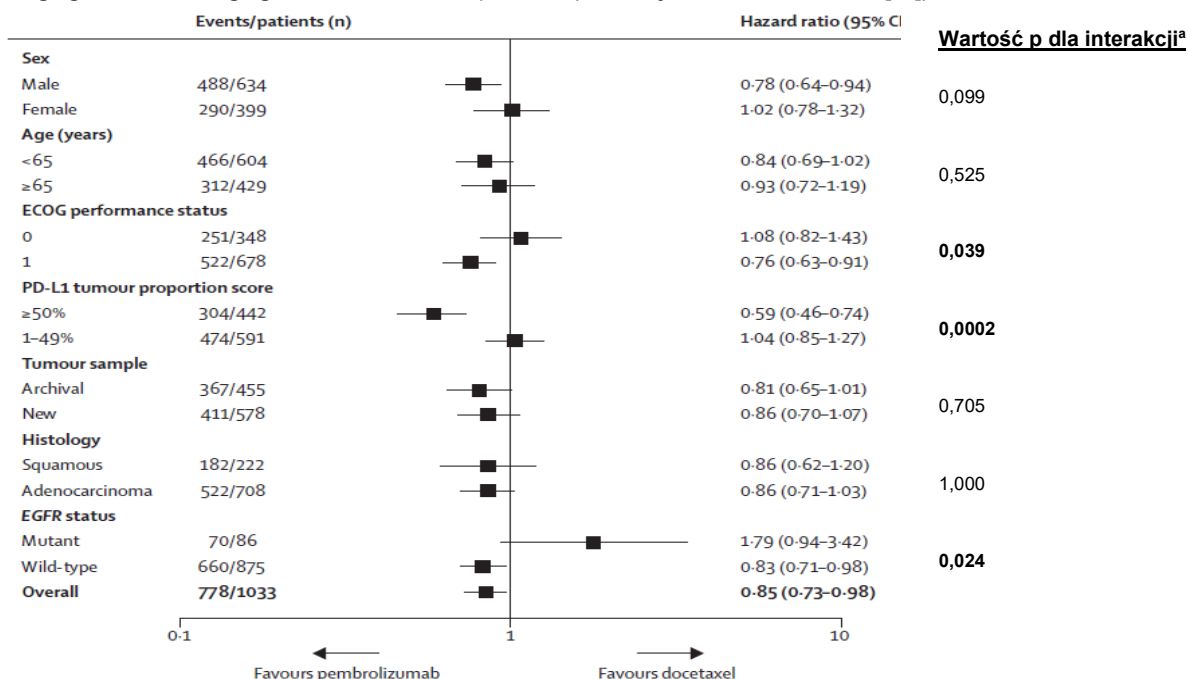
OB [mies.] <sup>a</sup>	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>					
13,1 mies.	37/42 (88%)	7/12 (58%)	1,51 [0,92; 2,47]	<b>NNT = 4 [2; 504]</b>	bd
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>					
13,1 mies.	50/62 (81%)	19/32 (59%)	1,36 [0,99; 1,85]	<b>NNT = 5 [3; 62]</b>	bd

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); OB – okres obserwacji; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)

a) Mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6–17,7). Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku.

## Wykres 4.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [21])



Źródło danych: Herbst 2016a

Dane zbiorcze dla PEMBR 2 mg/kg mc. oraz PEMBR 10 mg/kg mc vs DCT.

a) Dane dotyczące zdarzeń oraz HR pochodzą z publikacji Herbst 2016a, natomiast wyniki wartości p dla interakcji stanowią obliczenia własne autorów niniejszej analizy.

b) Wynik dla rodzaju NDRP (*histology*): analiza *post hoc*.

## Tabela 57.

Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	PEMBR nb/Nb (%)	DCT nk/Nk (%)	PEMBR vs DCT			Wartość p	Wartość p dla interakcji <sup>c</sup>
			RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	Odsetek [95%CI] <sup>a</sup>		
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>							
<b>ORR (PR)*</b>	42/139 (30%)	12/152 (8%)	<b>3,83 [2,10; 6,97]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	23,3% [14,8; 32,1]	<b>&lt;0,0001</b>	Dla ORR: <b>0,001</b>
<b>CR</b>	0/139 (0%)	0/152 (0%)	ND	ND	bd	bd	
<b>PD-L1 TPS 1-49%<sup>b</sup></b>							
<b>ORR (PR)*</b>	20/205 (10%)	20/191 (10%)	0,93 [0,52; 1,68]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	bd	Dla CR: ND
<b>CR</b>	0/205 (0%)	0/191 (0%)	ND	ND	bd	bd	
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>							
<b>ORR (PR)*</b>	62/344 (18%)	32/343 (9%)	<b>1,93 [1,30; 2,88]</b>	<b>NNT = 12 [8; 28]</b>	8,7% [3,6; 13,9]	<b>0,0005</b>	x
<b>CR</b>	0/344 (0%)	0/343 (0%)	ND	ND	bd	bd	

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana (IQR) okresu obserwacji 13,1 mies. (8,6–17,7); badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku

\*Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowych odpowiedzi na leczenie.

a) Różnica obliczana metodą Miettinen i Nurminen z uwzględnieniem stratyfikacji ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS ≥50% vs ≥1%), stan sprawności wg ECOG (0 vs 1) oraz region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony).

b) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

c) Obliczenia własne.

Tabela 58.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w populacji chorych uzyskujących ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	PEMBR		DCT	
	nb	Mediana (IQR)	nk	Mediana (IQR)
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>				
TTR	42	9 tyg. (9–17)	12	9 tyg. (9–18)
DOR	42	NR (4,2–10,4) <sup>c</sup>	12	8 mies. (2,6–8,3)
<b>PD-L1 TPS 1–49%<sup>a</sup></b>				
DOR	20	46 tyg. (9–87) <sup>b</sup>	20	26 tyg. (6–31) <sup>b</sup>
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>				
TTR	62	9 tyg. (9–18)	32	9 tyg. (9–18)
DOR	62	NR (4,2–10,5) <sup>c</sup>	32	6 mies. (2,7–6,1)

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

a) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*.

b) Mediana (zakres). Dosłowny zapis z publikacji to: 46 mies. (9+–87+) oraz 26 mies. (6+–31).

c) Miesiące.

Tabela 59.

OS oraz PFS dla porównania PEMBR<sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	PEMBR <sup>a</sup>		DCT		PEMBR <sup>a</sup> vs DCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>PD-L1 TPS 1–24%</b>						
OS	324	9,7 mies. [bd]	147	8,5 mies. [bd]	<b>0,74 [0,56; 0,96]</b>	<b>0,01</b>
<b>PD-L1 TPS 25–49%</b>						
OS	76	9,8 mies. [bd]	44	9,9 mies. [bd]	0,86 [0,51; 1,45]	0,29
<b>PD-L1 TPS 50–74%</b>						
OS	106	15,8 mies. [bd]	52	8,2 mies. [bd]	<b>0,58 [0,36; 0,95]</b>	<b>0,01</b>
<b>PD-L1 TPS ≥75%</b>						
OS	184	16,6 mies. [bd]	100	8,2 mies. [bd]	<b>0,51 [0,36; 0,73]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PD-L1 TPS 1–24%</b>						
PFS	324	2,6 mies. [bd]	147	4,0 mies. [bd]	1,08 [0,86; 1,36]	0,74
<b>PD-L1 TPS 25–49%</b>						
PFS	76	2,9 mies. [bd]	44	3,8 mies. [bd]	0,95 [0,60; 1,50]	0,42
<b>PD-L1 TPS 50–74%</b>						
PFS	106	4,3 mies. [bd]	52	4,3 mies. [bd]	0,78 [0,52; 1,17]	0,12
<b>PD-L1 TPS ≥75%</b>						
PFS	184	6,2 mies. [bd]	100	4,0 mies. [bd]	<b>0,52 [0,38; 0,69]</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Źródło danych: Baas 2016; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1; a) Dane zbiorcze dla grup PEMBR 2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.

Tabela 60.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR<sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 TPS

Poziom ekspresji PD-L1 TPS	PEMBR <sup>a</sup>	DCT	Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	
PD-L1 TPS 1–24%	28/324 (9%)	16/147 (11%)	0,76
PD-L1 TPS 25–49%	12/76 (16%)	4/44 (9%)	0,14
PD-L1 TPS 50–74%	24/106 (23%)	5/52 (10%)	<b>0,01</b>
PD-L1 TPS ≥75%	62/184 (34%)	7/100 (7%)	<b>&lt;0,0001</b>

Źródło danych: Baas 2016; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*)

a) Dane zbiorcze dla grup PEMBR 2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.

## 17.5.1.2. Potencjalny wpływ pochodzenia próbki guza na wyniki analiz

Tabela 61.

Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR<sup>a</sup> vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od statusu PD-L1 TPS oraz pochodzenia próbki guza (nowa vs archiwalna)<sup>b</sup>

Pochodzenie próbki guza	PEMBR <sup>a</sup>		DCT		PEMBR <sup>a</sup> vs DCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>OS</b>						
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
<b>Nowa</b>	390	12,6 mies. [bd]	188	8,6 mies. [bd]	<b>0,64 [0,50; 0,83]</b>	<b>bd</b>
<b>Archiwalna</b>	300	10,5 mies. [bd]	155	8,3 mies. [bd]	<b>0,70 [0,54; 0,89]</b>	<b>bd</b>
<b>P dla interakcji: 0,662*</b>						
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
<b>Nowa</b>	171	NR [bd]	87	8,3 mies. [bd]	<b>0,44 [0,29; 0,66]</b>	<b>bd</b>
<b>Archiwalna</b>	119	11,5 mies. [bd]	65	7,5 mies. [bd]	<b>0,60 [0,40; 0,90]</b>	<b>bd</b>
<b>P dla interakcji: 0,399*</b>						
<b>PFS</b>						
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>						
<b>Nowa</b>	390	4,1 mies. [bd]	188	4,2 mies. [bd]	0,86 [0,70; 1,07]	<b>bd</b>
<b>Archiwalna</b>	300	2,9 mies. [bd]	155	3,8 mies. [bd]	0,81 [0,65; 1,01]	<b>bd</b>
<b>P dla interakcji: 0,735*</b>						
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>						
<b>Nowa</b>	171	6,3 mies. [bd]	87	4,3 mies. [bd]	<b>0,54 [0,39; 0,75]</b>	<b>bd</b>
<b>Archiwalna</b>	119	3,9 mies. [bd]	65	4,0 mies. [bd]	<b>0,64 [0,45; 0,90]</b>	<b>bd</b>
<b>P dla interakcji: 0,558*</b>						

Źródło danych: Herbst 2016b; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); \* obliczenia własne.

a) Dane zbiorcze dla grup PEMBR 2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.

b) Mediany (zakresy) czasu od pobrania próbki guza do jej pomiaru wynosiły 11 dni (1–371) oraz 250 dni (3–2510) odpowiednio dla próbek nowych oraz archiwalnych. Nowa próbka, w przeciwieństwie do archiwalnej, to taka, która została pobrana od pacjenta, który nie był leczony innymi terapiami pomiędzy jej pobraniem a rozpoczęciem badania.



## 17.5.1.3. Przerwanie terapii

Tabela 62.

Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Przerwanie terapii	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>				
Ogółem	93/139 (67%)	142/152 (93%)	<b>0,72 [0,63; 0,81]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
Z powodu AE	17/139 (12%)	17/152 (11%)	1,09 [0,58; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,08]
Z powodu progresji	34/139 (24%)	40/152 (26%)	0,93 [0,63; 1,38]	-0,02 [-0,12; 0,08]
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3/139 (2%)	22/152 (14%)	<b>0,15 [0,05; 0,49]</b>	<b>NNT = 9 [6; 17]</b>
Z powodu zgonu	9/139 (6%)	6/152 (4%)	1,64 [0,60; 4,49]	0,03 [-0,03; 0,08]
Na podstawie decyzji lekarza	28/139 (20%)	56/152 (37%)	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	<b>NNT = 6 [4; 16]</b>
Z powodu naruszenia protokołu	1/139 (1%)	1/152 (1%)	1,09 [0,07; 17,32]	0,001 [-0,02; 0,02]
Inne przyczyny	1/139 (1%)	0/152 (0%)	3,28 [0,13; 79,82]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>				
Ogółem	177/206 (86%)	175/191 (92%)	0,94 [0,87; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,005]
Z powodu AE	17/206 (8%)	30/191 (16%)	<b>0,53 [0,30; 0,92]</b>	<b>NNT = 14 [8; 94]</b>
Z powodu progresji	90/206 (44%)	49/191 (26%)	<b>1,70 [1,28; 2,27]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>
Wycofanie zgody na udział w badaniu	2/206 (1%)	23/191 (12%)	<b>0,08 [0,02; 0,34]</b>	<b>NNT = 10 [7; 16]</b>
Z powodu zgonu	12/206 (6%)	15/191 (8%)	0,74 [0,36; 1,54]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Na podstawie decyzji lekarza	54/206 (26%)	57/191 (30%)	0,88 [0,64; 1,20]	-0,04 [-0,12; 0,05]
Z powodu naruszenia protokołu	1/206 (<1%)	0/191 (0%)	2,78 [0,11; 67,90]	0,005 [-0,01; 0,02]
Inne przyczyny	2/206 (1%)	1/191 (1%)	1,85 [0,17; 20,29]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>				
Ogółem	271/345 (79%)	317/343 (92%)	<b>0,85 [0,80; 0,91]</b>	<b>NNT = 8 [6; 12]</b>
Z powodu AE	34/345 (10%)	47/343 (14%)	0,72 [0,47; 1,09]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Z powodu progresji <sup>a</sup>	124/345 (36%)	89/343 (26%)	<b>1,39 [1,10; 1,74]</b>	<b>NNH = 10 [5; 31]</b>
Wycofanie zgody na udział w badaniu	5/345 (1%)	45/343 (13%)	<b>0,11 [0,04; 0,27]</b>	<b>NNT = 9 [7; 13]</b>
Z powodu zgonu	21/345 (6%)	21/343 (6%)	0,99 [0,55; 1,79]	-0,0004 [-0,04; 0,04]
Na podstawie decyzji lekarza <sup>b</sup>	82/345 (24%)	113/343 (33%)	<b>0,72 [0,57; 0,92]</b>	<b>NNT = 11 [7; 41]</b>
Z powodu naruszenia protokołu	2/345 (1%)	1/343 (<1%)	1,99 [0,18; 21,83]	0,003 [-0,01; 0,01]
Inne przyczyny	3/345 (1%)	1/343 (<1%)	2,98 [0,31; 28,53]	0,01 [-0,01; 0,02]

Mediana (IQR) okresu obserwacji 13,1 mies. (8,6–17,7). Źródło danych: Herbst 2016a.

a) Progresja choroby obserwowana wyłącznie radiologicznie.

b) Decyzja lekarza podyktowana głównie kliniczną progresją choroby (u 80/82 (98%) pacjentów z grupy PEMBR oraz 84/113 (74%) pacjentów z grupy DCT).

## 17.5.1.4. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Tabela 63.

Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Brak otrzymania planowanego leczenia	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	6/345 (2%)	34/343 (10%)	<b>0,18 [0,07; 0,41]</b>	<b>NNT = 13 [9; 22]</b>
Z powodu progresji choroby	3/345 (1%)	0/343 (0%)	6,96 [0,36; 134,23]	0,01 [-0,003; 0,02]
Z powodu niespełnienia wszystkich kryteriów włączenia do badania	2/345 (1%)	0/343 (0%)	4,97 [0,24; 103,17]	0,01 [-0,004; 0,02]
Decyzja lekarza	1/345 (<1%)	0/343 (0%)	2,98 [0,12; 72,96]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wycofanie zgody na udział w badaniu	0/345 (0%)	34/343 (10%) <sup>a</sup>	<b>0,01 [0,001; 0,23]</b>	<b>NNT = 11 [8; 15]</b>

Źródło danych: Herbst 2016a.

a) Pacjenci wycofali zgodę, gdy dowiedzieli się, że są alokowani do grupy DCT.

## 17.5.1.5. Terapie stosowane po progresji choroby

Tabela 64.

Rodzaje terapii stosowanych po progresji NDRP po zastosowaniu PEMBR lub DCT

Rodzaj terapii <sup>a</sup>	PEMBR	DCT
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)
Ogółem	138/344 (40%)	151/343 (44%)
Chemioterapia	119/344 (35%)	93/343 (27%)
Immunoterapia	2/344 (1%)	45/343 (13%) <sup>b</sup>
Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR	29/344 (8%)	42/343 (12%)
Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK	2/344 (1%)	4/343 (1%)
Inne	14/344 (4%)	11/343 (3%)

Źródło danych: Herbst 2016a (suplement);

a) Pacjenci mogli otrzymać ≥1 rodzaj terapii.

b) M.in. 30 osób otrzymało niwolumab w monoterapii, 2 osoby otrzymały pembrolizumab w monoterapii.

## 17.5.1.6. Zgony

Tabela 65.

Zgony dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP<sup>a</sup>

Zgony	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Ogółem	PD-L1 TPS ≥50%	58/139 (42%)	86/152 (57%)	<b>0,74 [0,58; 0,94]</b>	<b>NNT = 7 [4; 29]</b>
	PD-L1 TPS ≥1%	172/344 (50%)	193/343 (56%)	0,89 [0,77; 1,02]	-0,06 [-0,14; 0,01]
Uznane za związane z leczeniem <sup>b</sup> (PD-L1 TPS ≥1%)	3/339 (1%) <sup>c</sup>	5/309 (2%) <sup>d</sup>	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej).

a) Dane na dzień (*cut-off*) 30 września 2015 roku.

b) Analiza dla populacji mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku).

c) Wszystkie związane z zapaleniem płuc (2 przypadki ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) oraz 1 przypadek zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*)). d) Po 1 przypadku: ostra niewydolność serca, odwodnienie, gorączka neutropeniczna, śródmiąższowa choroba płuc, zakażenie dróg oddechowych.

## 17.5.1.7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Tabela 66.  
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ )

Punkt końcowy	PEMBR		DCT	
	Nb	Mediana (IQR)	Nk	Mediana (IQR)
Czas trwania leczenia [mies.]	339	3,5 mies. (1,4–7,2)	309	2,0 mies. (0,8–3,6)

Źródło danych: Herbst 2016a; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)

Tabela 67.  
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem<sup>a</sup>: ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Anemia	10/339 (3%)	40/309 (13%)	<b>0,23 [0,12; 0,45]</b>	<b>NNT = 11 [8; 18]</b>	3/339 (1%)	5/309 (2%)	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	0/339 (0%)	15/309 (5%)	<b>0,03 [0,002; 0,49]</b>	<b>NNT = 21 [14; 42]</b>	0/339 (0%)	15/309 (5%)	<b>0,03 [0,002; 0,49]</b>	<b>NNT = 21 [14; 42]</b>
Leukopenia	3/339 (1%)	9/309 (3%)	0,30 [0,08; 1,11]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0/339 (0%)	8/309 (3%)	<b>0,05 [0,003; 0,93]</b>	<b>NNT = 39 [23; 138]</b>
Limfopenia	4/339 (1%)	5/309 (2%)	0,73 [0,20; 2,69]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Neutropenia	1/339 (<1%)	44/309 (14%)	<b>0,02 [0,003; 0,15]</b>	<b>NNT = 8 [6; 10]</b>	0/339 (0%)	38/309 (12%)	<b>0,01 [0,001; 0,19]</b>	<b>NNT = 9 [7; 12]</b>
Trombocytopenia	2/339 (1%)	7/309 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,002]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Migołanie przedsionków	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Nadczynność tarczycy	10/339 (3%)	0/309 (0%)	<b>19,15 [1,13; 325,38]</b>	<b>NNH = 33 [20; 94]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Niedoczynność tarczycy	25/339 (7%)	1/309 (<1%)	<b>22,79 [3,11; 167,18]</b>	<b>NNH = 14 [10; 23]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Suchość oka	4/339 (1%)	1/309 (<1%)	3,65 [0,41; 32,44]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Nasilenie łzawienia	0/339 (0%)	8/309 (3%)	<b>0,05 [0,003; 0,93]</b>	<b>NNT = 39 [23; 138]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból brzucha	5/339 (2%)	4/309 (1%)	1,14 [0,31; 4,20]	0,002 [-0,02; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zaparcie	13/339 (4%)	14/309 (5%)	0,85 [0,40; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Biegunka	24/339 (7%)	56/309 (18%)	<b>0,39 [0,25; 0,61]</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	2/339 (1%)	7/309 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,002]
Suchość w ustach	5/339 (2%)	3/309 (1%)	1,52 [0,37; 6,30]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Niestrawność	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Nudności	37/339 (11%)	45/309 (15%)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Ból w jamie ustnej	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	13/339 (4%)	43/309 (14%)	<b>0,28 [0,15; 0,50]</b>	<b>NNT = 10 [7; 18]</b>	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Wymioty	12/339 (4%)	24/309 (8%)	<b>0,46 [0,23; 0,90]</b>	<b>NNT = 24 [13; 154]</b>	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Oslabienie	20/339 (6%)	35/309 (11%)	<b>0,52 [0,31; 0,88]</b>	<b>NNT = 19 [11; 92]</b>	1/339 (<1%)	6/309 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]	<b>NNT = 61 [31; 28726]</b>
Dreszcze	2/339 (1%)	1/309 (<1%)	1,82 [0,17; 20,01]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	46/339 (14%)	76/309 (25%)	<b>0,55 [0,40; 0,77]</b>	<b>NNT = 10 [6; 21]</b>	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	<b>NNT = 43 [22; 6350]</b>
Choroba grypopodobna	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Wynaczynienie w miejscu infuzji	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Złe samopoczucie	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	<b>NNT = 43 [22; 6350]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie błon śluzowych	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Obrzęk	1/339 (<1%)	5/309 (2%)	0,18 [0,02; 1,55]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Obrzęk obwodowy	5/339 (2%)	21/309 (7%)	<b>0,22 [0,08; 0,57]</b>	<b>NNT = 19 [12; 45]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból	2/339 (1%)	3/309 (1%)	0,61 [0,10; 3,61]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Gorączka	10/339 (3%)	17/309 (6%)	0,54 [0,25; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01;

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
								0,01]
Nadwrażliwość na lek	0/339 (0%)	4/309 (1%)	0,10 [0,01; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,001]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Nadwrażliwość	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zakażenie płuc	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Kandydoza jamy ustnej	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	5/339 (2%)	5/309 (2%)	0,91 [0,27; 3,12]	-0,001 [-0,02; 0,02]	3/339 (1%)	4/309 (1%)	0,68 [0,15; 3,03]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/339 (0%)	6/309 (2%)	0,07 [0,004; 1,24]	<b>NNT = 52 [28; 339]</b>	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Zakażenie dróg moczowych	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Reakcja związana z infuzją	1/339 (<1%)	8/309 (3%)	<b>0,11 [0,01; 0,91]</b>	<b>NNT = 44 [25; 232]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	16/339 (5%)	4/309 (1%)	<b>3,65 [1,23; 10,79]</b>	<b>NNH = 29 [16; 119]</b>	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	10/339 (3%)	3/309 (1%)	3,04 [0,84; 10,94]	0,02 [-0,001; 0,04]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej we krwi	3/339 (1%)	2/309 (1%)	1,37 [0,23; 8,13]	0,002 [-0,01; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	6/339 (2%)	0/309 (0%)	11,85 [0,67; 209,54]	<b>NNH = 56 [30; 404]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia we krwi hormonu stymulującego tarczycę	3/339 (1%)	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy	4/339 (1%)	1/309 (<1%)	3,65 [0,41; 32,44]	0,01 [-0,005; 0,02]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zmniejszenie liczby limfocytów	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0/339 (0%)	24/309 (8%)	<b>0,02 [0,001; 0,30]</b>	<b>NNT = 13 [10; 22]</b>	0/339 (0%)	19/309 (6%)	<b>RR = 0,02 [0,001; 0,39]</b>	<b>NNT = 17 [12; 30]</b>
Zwiększone stężenie wolnej tyroksyny	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Spadek masy ciała	5/339 (2%)	2/309 (1%)	2,28 [0,45; 11,66]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/339 (0%)	16/309 (5%)	<b>0,03 [0,002; 0,46]</b>	<b>NNT = 20 [13; 38]</b>	0/339 (0%)	10/309 (3%)	<b>0,04 [0,003; 0,74]</b>	<b>NNT = 31 [19; 85]</b>
Zmniejszony apetyt	46/339 (14%)	49/309 (16%)	0,86 [0,59; 1,24]	-0,02 [-0,08; 0,03]	3/339 (1%)	3/309 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]	-0,001 [-0,02; 0,01]
Odwodnienie	0/339 (0%)	4/309 (1%)	0,10 [0,01; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,001]	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Hipertrójglicerydemia	3/339 (1%)	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Hipoalbuminemia	4/339 (1%)	5/309 (2%)	0,73 [0,20; 2,69]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Hipomagnezemia	1/339 (<1%)	2/309 (1%)	0,46 [0,04; 5,00]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Hipofosfatemia	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Ból stawów	13/339 (4%)	18/309 (6%)	0,66 [0,33; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie stawów	5/339 (2%)	0/309 (0%)	10,03 [0,56; 180,64]	<b>NNH = 67 [34; 1624]</b>	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Ból pleców	5/339 (2%)	0/309 (0%)	10,03 [0,56; 180,64]	<b>NNH = 67 [34; 1624]</b>	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Ból kości	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Oslabienie mięśni	2/339 (1%)	5/309 (2%)	0,36 [0,07; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból mięśniowo-szkieletowy	4/339 (1%)	4/309 (1%)	0,91 [0,23; 3,61]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ból mięśni	9/339 (3%)	29/309 (9%)	<b>0,28 [0,14; 0,59]</b>	<b>NNT = 15 [10; 33]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból kończyn	2/339 (1%)	5/309 (2%)	0,36 [0,07; 1,87]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zawroty głowy	5/339 (2%)	5/309 (2%)	0,91 [0,27; 3,12]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia smaku	4/339 (1%)	16/309 (5%)	<b>0,23 [0,08; 0,67]</b>	<b>NNT = 26 [15; 79]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból głowy	8/339 (2%)	2/309 (1%)	3,65 [0,78; 17,04]	0,02 [-0,001; 0,04]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Hipoestezja	1/339 (<1%)	5/309 (2%)	0,18 [0,02; 1,55]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Neuropatia obwodowa	2/339 (1%)	28/309 (9%)	<b>0,07 [0,02; 0,27]</b>	<b>NNT = 12 [9; 20]</b>	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Neurotoksyczność	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Parestezja	3/339 (1%)	17/309 (6%)	<b>0,16 [0,05; 0,54]</b>	<b>NNT = 22 [14; 54]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/339 (1%)	14/309 (5%)	<b>0,20 [0,06; 0,67]</b>	<b>NNT = 28 [17; 90]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Bezsennosc	1/339 (<1%)	6/309 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]	<b>NNT = 61 [31; 28726]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Kaszel	9/339 (3%)	3/309 (1%)	2,73 [0,75; 10,01]	0,02 [-0,003; 0,04]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Duszność	7/339 (2%)	13/309 (4%)	0,49 [0,20; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,01]	2/339 (1%)	4/309 (1%)	0,46 [0,08; 2,47]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Krwawienie z nosa	0/339 (0%)	5/309 (2%)	0,08 [0,005; 1,49]	<b>NNT = 62 [32; 1074]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Czkawka	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Wysięk opłucnowy	4/339 (1%)	3/309 (1%)	1,22 [0,27; 5,39]	0,002 [-0,01; 0,02]	1/339 (<1%)	2/309 (1%)	0,46 [0,04; 5,00]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	14/339 (4%)	3/309 (1%)	<b>4,25 [1,23; 14,66]</b>	<b>NNH = 31 [18; 128]</b>	6/339 (2%)	1/309 (<1%)	5,47 [0,66; 45,17]	0,01 [-0,001; 0,03]
Wyciek wodnisty z nosa	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Łysienie	3/339 (1%)	101/309 (33%)	<b>0,03 [0,01; 0,08]</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Suchość skóry	4/339 (1%)	4/309 (1%)	0,91 [0,23; 3,61]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Odbarwienie paznokci	0/339 (0%)	7/309 (2%)	0,06 [0,003; 1,06]	<b>NNT = 45 [25; 198]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Choroba paznokci	1/339 (<1%)	11/309 (4%)	<b>0,08 [0,01; 0,64]</b>	<b>NNT = 31 [19; 90]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Działanie toksyczne na paznokcie	1/339 (<1%)	5/309 (2%)	0,18 [0,02; 1,55]	-0,01 [-0,03; 0,002]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Onycholiza	0/339 (0%)	8/309 (3%)	<b>0,05 [0,003; 0,93]</b>	<b>NNT = 39 [23; 138]</b>	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Świąd	25/339 (7%)	5/309 (2%)	<b>4,56 [1,77; 11,76]</b>	<b>NNH = 17 [11; 37]</b>	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Wysypka	29/339 (9%)	14/309 (5%)	1,89 [1,02; 3,51]	<b>NNH = 24 [12; 400]</b>	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wysypka plamkowo-grudkowa	6/339 (2%)	0/309 (0%)	11,85 [0,67; 209,54]	<b>NNH = 56 [30; 404]</b>	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Wysypka ze świądem	1/339 (<1%)	2/309 (1%)	0,46 [0,04; 5,00]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Pokrzywka	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Niedociśnienie	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie żył	0/339 (0%)	6/309 (2%)	0,07 [0,004; 1,24]	<b>NNT = 52 [28; 339]</b>	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND

Źródło danych: Herbst 2016a. Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT.

a) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem przez badacza, występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).

Tabela 68.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u ≥1% pacjentów w grupach leczonych PEMBR<sup>a</sup> dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Uznane za związane z leczeniem			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
SAE ogółem	115/339 (34%)	107/309 (35%)	0,98 [0,79; 1,21]**	-0,01 [-0,08; 0,07]	32/339 (9%)	42/309 (14%)	0,69 [0,45; 1,07]**	-0,04 [-0,09; 0,01]



Punkt końcowy	Ogółem				Uznane za związane z leczeniem			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	5/339 (1%)	19/309 (6%)	<b>0,24 [0,09; 0,63]*</b>	<b>NNT = 22 [14; 59]</b>	0/339 (0%)	15/309 (5%)	<b>0,03 [0,002; 0,49]*</b>	<b>NNT = 21 [14; 42]</b>
Gorączka neutropeniczna	1/339 (<1%)	11/309 (4%)	<b>0,08 [0,01; 0,64]*</b>	<b>NNT = 31 [19; 90]</b>	0/339 (0%)	10/309 (3%)	<b>0,04 [0,003; 0,74]*</b>	<b>NNT = 31 [19; 85]</b>
Neutropenia	0/339 (0%)	5/309 (2%)	0,08 [0,005; 1,49]**	<b>NNT = 62 [32; 1074]</b>	0/339 (0%)	4/309 (1%)	0,10 [0,005; 1,87]**	-0,01 [-0,03; 0,001]
<b>Zaburzenia serca</b>	14/339 (4%)	8/309 (3%)	1,60 [0,68; 3,75]**	0,02 [-0,01; 0,04]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]**	-0,01 [-0,02; 0,004]
Wysiłek osierdziowy	4/339 (1%)	1/309 (<1%)	3,65 [0,41; 32,44]**	0,01 [-0,005; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]**	0,01 [-0,004; 0,02]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]**	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	11/339 (3%)	13/309 (4%)	0,77 [0,35; 1,70]**	-0,01 [-0,04; 0,02]	4/339 (1%)	4/309 (1%)	0,91 [0,23; 3,61]**	-0,001 [-0,02; 0,02]
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	14/339 (4%)	10/309 (3%)	1,28 [0,58; 2,83]**	0,01 [-0,02; 0,04]	1/339 (0%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]**	-0,01 [-0,02; 0,004]
Zgon	3/339 (1%)	1/309 (<1%)	2,73 [0,29; 26,15]**	0,01 [-0,01; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Gorączka	2/339 (1%)	4/309 (1%)	0,46 [0,08; 2,47]**	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (0%)	0,30 [0,01; 7,43]**	-0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zakażenia i zarażenia</b>	29/339 (9%)	38/309 (12%)	0,70 [0,44; 1,10]**	-0,04 [-0,08; 0,01]	3/339 (1%)	12/309 (4%)	<b>0,23 [0,06; 0,80]*</b>	<b>NNT = 34 [19; 161]</b>
Zapalenie oskrzeli	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]**	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zakażenie płuc	2/339 (1%)	3/309 (1%)	0,61 [0,10; 3,61]**	-0,004 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (0%)	0,30 [0,01; 7,43]**	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	15/339 (4%)	16/309 (5%)	0,85 [0,43; 1,70]**	-0,01 [-0,04; 0,03]	3/339 (1%)	4/309 (1%)	0,68 [0,15; 3,03]**	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zakażenie dróg oddechowych	3/339 (1%)	3/309 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]**	-0,001 [-0,02; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (0%)	0,30 [0,01; 7,43]**	-0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Urazy, zatrucia i powikłania związane</b>	5/339 (1%)	6/309 (2%)	0,76 [0,23; 2,46]**	-0,005 [-0,02; 0,02]	1/339 (0%)	1/309 (0%)	0,91 [0,06; 14,51]**	-0,0003 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				Uznane za związane z leczeniem			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>z zabiegami</b>								
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>	6/339 (2%)	1/309 (<1%)	5,47 [0,66; 45,17]**	0,01 [-0,001; 0,03]	1/339 (0%)	1/309 (0%)	0,91 [0,06; 14,51]**	-0,0003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	5/339 (1%)	8/309 (3%)	0,57 [0,19; 1,72]**	-0,01 [-0,03; 0,01]	2/339 (1%)	4/309 (1%)	0,46 [0,08; 2,47]**	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zmniejszony apetyt	1/339 (<1%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]**	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/339 (0%)	1/309 (0%)	0,91 [0,06; 14,51]**	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Odwodnienie	1/339 (<1%)	4/309 (1%)	0,23 [0,03; 2,03]**	-0,01 [-0,02; 0,004]	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]**	-0,01 [-0,02; 0,003]
Hiperkalcemia	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	10/339 (3%)	4/309 (1%)	2,28 [0,72; 7,19]**	0,02 [-0,01; 0,04]	4/339 (1%)	0/309 (0%)	8,21 [0,44; 151,80]**	0,01 [-0,001; 0,02]
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	4/339 (1%)	2/309 (1%)	1,82 [0,34; 9,88]**	0,01 [-0,01; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	8/339 (2%)	4/309 (1%)	1,82 [0,55; 5,99]**	0,01 [-0,01; 0,03]	2/339 (1%)	1/309 (0%)	1,82 [0,17; 20,01]**	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	4/339 (1%)	2/309 (1%)	1,82 [0,34; 9,88]**	0,01 [-0,01; 0,02]	1/339 (0%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	4/339 (1%)	3/309 (1%)	1,22 [0,27; 5,39]**	0,002 [-0,01; 0,02]	1/339 (0%)	1/309 (0%)	0,91 [0,06; 14,51]**	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	2/339 (1%)	1/309 (<1%)	1,82 [0,17; 20,01]**	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	1/309 (0%)	0,30 [0,01; 7,43]**	-0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie nerek cewkowo-jelitowe ( <i>tubulointestinal nephritis</i> )	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (0%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				Uznane za związane z leczeniem			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	33/339 (10%)	24/309 (8%)	1,25 [0,76; 2,07]**	0,02 [-0,02; 0,06]	11/339 (3%)	8/309 (3%)	1,25 [0,51; 3,08]**	0,01 [-0,02; 0,03]
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	6/339 (2%)	1/309 (<1%)	5,47 [0,66; 45,17]**	0,01 [-0,001; 0,03]	1/339 (0%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
Duszności	6/339 (2%)	6/309 (2%)	0,91 [0,30; 2,80]**	-0,002 [-0,02; 0,02]	1/339 (0%)	3/309 (1%)	0,30 [0,03; 2,91]**	-0,01 [-0,02; 0,01]
Krwioplucie	3/339 (1%)	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]**	0,01 [-0,003; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Wysięk opłucnowy	4/339 (1%)	3/309 (1%)	1,22 [0,27; 5,39]**	0,002 [-0,01; 0,02]	2/339 (1%)	2/309 (1%)	0,91 [0,13; 6,43]**	-0,001 [-0,01; 0,01]
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	8/339 (2%)	2/309 (1%)	3,65 [0,78; 17,04]**	0,02 [-0,001; 0,04]	7/339 (2%)	2/309 (1%)	3,19 [0,67; 15,24]**	0,01 [-0,003; 0,03]
Zatorowość płucna	8/339 (2%)	5/309 (2%)	1,46 [0,48; 4,41]**	0,01 [-0,01; 0,03]	1/339 (0%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]**	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	6/339 (2%)	5/309 (2%)	1,09 [0,34; 3,55]**	0,002 [-0,02; 0,02]	0/339 (0%)	1/309 (0%)	0,30 [0,01; 7,43]**	-0,003 [-0,01; 0,01]

Dane pochodzą z raportu opublikowanego przez EMA. Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT. \*GRADE: wysoki; \*\* GRADE: średni

## 17.5.2. Wyniki porównania PMX vs DCT

### 17.5.2.1. Przeżycie całkowite

Tabela 69.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

PMX		DCT		PMX vs DCT	
Nb	Mediana [95% CI]	Nk	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Hanna 2004</b>					
283 <sup>i</sup>	8,3 mies. [7,0; 9,4] <sup>b</sup>	288 <sup>i</sup>	7,9 mies. [6,3; 9,2] <sup>b</sup>	0,99 [0,82; 1,20]	0,93 <sup>b</sup>
	8,3 mies. [7,0; 9,4] <sup>c</sup>		8,0 mies. [6,6; 9,3] <sup>c</sup>	0,97 [0,81; 1,15]	bd
<b>Vergnenegre 2011</b>					
75	6,4 mies. (4,8–8,4) <sup>d</sup>	75	8 mies. (5,12–10,4) <sup>d</sup>	1,17 [0,83; 1,64]	bd
<b>Sun 2013</b>					
107	11,7 mies. [8,7; NA] <sup>e</sup>	104	12,2 mies. [9,1; NA] <sup>e</sup>	1,14 [0,78; 1,68]	0,492
	11,4 mies. [8,6; 13,4] <sup>f</sup>		11,5 mies. [8,9; 15,2] <sup>f</sup>	1,02 [0,84; 1,40] <sup>g</sup>	0,917 <sup>g</sup>
<b>Dong 2014</b>					
54	8,5 mies. (1,1) <sup>h</sup>	55	8,4 mies. (1,1) <sup>h</sup>	bd	NS
<b>METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011, Sun 2013 podstawowe)</b>					
465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	467	Zakres: 7,9–12,2 mies.	1,05 [0,90; 1,22]	0,63
<b>METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011, Sun 2013 przedłużenie)</b>					
465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	467	Zakres: 8,0–11,5 mies.	1,01 [0,89; 1,16]	0,63
<b>METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011)</b>					
358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 7,9–8,0 mies.	1,03 [0,87; 1,22]	0,40
<b>METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011)</b>					
358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 8,0 mies.	1,01 [0,86; 1,18]	0,34

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NS – wartość nieistotna statystycznie

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Dane dotyczące 95% CI oraz wartość p na podstawie publikacji Cohen 2005 dla analizy *superiority*. W publikacji głównej raportowano p = 0,226 dla analizy *noninferiority*.

c) Aktualizacja analizy (2006 rok, 23 mies. po analizie głównej); dane na podstawie publikacji Demarinis 2006.

d) Mediana (zakres).

e) Do pierwszego okresu zbierania danych (planowany okres follow-up: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania).

f) Po przedłużonym okresie follow-up (we wstępie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres follow-up dla 10 punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS).

g) Przyjęto wartości zamieszczone na wykresie w publikacji głównej, w tekście publikacji są natomiast podane inne wartości, tj.: HR = 1,02 [0,74; 1,40], p = 0,926.

h) Mediana (SD).

i) W publikacji głównej podano niespójne dane dotyczące liczebności pacjentów: na wykresie podano 265 oraz 276 pacjentów odpowiednio dla grup PMX oraz DCT, natomiast w tekście podano, że analiza dla OS dotyczyła populacji ITT. W publikacji Cohen 2005 przedstawiono wyniki dla liczebności odpowiednio 283 oraz 288 pacjentów, co jest zgodne z populacją ITT, w niniejszej analizie zdecydowano zatem przyjąć te dane.

**Tabela 70.**  
**Odsetki pacjentów pozostających przy życiu po 1 roku (1-year survival rate) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP**

OB [mies.]	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Hanna 2004<sup>b</sup></b>					
12 mies.	84/283 (30%) <sup>c</sup>	86/288 (30%) <sup>c</sup>	0,99 [0,77; 1,28]	-0,002 [-0,08; 0,07]	NS
<b>Vergnenegre 2011</b>					
12 mies.	20/75 (27%)	24/75 (32%)	0,83 [0,51; 1,37]	-0,05 [-0,20; 0,09]	bd
<b>Sun 2013</b>					
12 mies.	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Dong 2014</b>					
12 mies.	14/54 (26%)	14/55 (26%)	1,02 [0,54; 1,93]	0,005 [-0,16; 0,17]	NS
<b>METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)</b>					
12 mies.	118/412 (29%)	124/418 (30%)	0,97 [0,78; 1,19]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,81

NS – wartość nieistotna statystycznie; OB – okres obserwacji;

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Dane na podstawie publikacji Cohen 2005 dla analizy *superiority*.

c) W publikacji głównej podano niespójne dane dotyczące liczebności pacjentów: na wykresie podano 265 oraz 276 pacjentów odpowiednio dla grup PMX oraz DCT, natomiast w tekście podano, że analiza dla OS dotyczyła populacji ITT. W publikacji Cohen 2005 przedstawiono wyniki dla liczebności odpowiednio 283 oraz 288 pacjentów, co jest zgodne z populacją ITT, w niniejszej analizie zdecydowano zatem przyjąć te dane.

### 17.5.2.2. Progresja choroby

**Tabela 71.**  
**Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP**

Nb	PMX	Nk	DCT	PMX vs DCT	
	Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Hanna 2004</b>					
283	2,9 mies. (0–18,2) <sup>b</sup>	288	2,9 mies. (0–19,5) <sup>b</sup>	0,97 [0,82; 1,16]	0,759
<b>Vergnenegre 2011</b>					
75	2,5 mies. [2,1; 3,9]	75	2,8 mies. [2,2; 4,2]	bd	NS
<b>Sun 2013</b>					
107	2,8 mies. [1,8; 3,1]	104	3,1 mies. [2,8; 3,7]	1,05 [0,75; 1,46]	0,770 <sup>c</sup>
<b>Dong 2014</b>					
bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>METAANALIZA (Hanna 2004, Sun 2013)</b>					
390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	392	Zakres 2,9–3,1 mies.	0,99 [0,85; 1,15]	0,68

NS – wartość nieistotna statystycznie

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Mediana (zakres).

c) Przyjęto wartość zamieszczoną na wykresie w publikacji głównej, w tekście publikacji inna wartość, tj.: p = 0,778.

Tabela 72.

Odsetki pacjentów ze zdarzeniem PFS (ang. *PFS event*; progresja choroby lub zgon) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

OB [mies.]	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	Wartość p
<b>Sun 2013<sup>a</sup></b>					
12 mies.	4/10 (40%)	1/4 (25%)	1,60 [0,25; 10,27]	0,15 [-0,37; 0,67]	bd

OB – okres obserwacji; brak wyników dla pozostałych RCT

a) Analiza post-hoc, dane pochodzą z raportu z clinicaltrials.gov.

### 17.5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 73.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Hanna 2004</b>					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	24/264 (9%)	24/274 (9%)	1,04 [0,60; 1,78]	0,003 [-0,04; 0,05]	NS
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	bd	ND	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND	ND
Stabilna choroba (SDi)	121/264 (46%)	127/274 (46%)	0,99 [0,82; 1,19]	-0,01 [-0,09; 0,08]	NS
Progresja choroby (PD)	bd	bd	ND	ND	ND
<b>Vergnenegre 2011</b>					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) <sup>b</sup>	9/75 (12%)	8/75 (11%)	1,12 [0,46; 2,76]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	bd	bd	ND	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND	ND
Stabilna choroba (SDi)	20/75 (27%)	21/75 (28%)	0,95 [0,57; 1,61]	-0,01 [-0,16; 0,13]	NS
Progresja choroby (PD)	26/75 (35%)	30/75 (40%)	0,87 [0,57; 1,31]	-0,05 [-0,21; 0,10]	NS
<b>Sun 2013</b>					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	10/104 (10%)	4/98 (4%)	2,36 [0,76; 7,27] <sup>c</sup>	0,06 [-0,01; 0,12]	0,133
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/104 (0%)	0/98 (0%)	ND	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	10/104 (10%)	4/98 (4%)	2,36 [0,76; 7,27]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
Stabilna choroba (SDi)	33/104 (32%)	46/98 (47%)	<b>0,68 [0,48; 0,96]</b>	<b>NNH = 6 [3; 53]</b>	bd
Progresja choroby (PD)	49/104 (47%)	36/98 (37%)	1,28 [0,92; 1,78]	0,10 [-0,03; 0,24]	bd

Punkt końcowy	PMX		DCT		PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)		nk/Nk (%)		RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Dong 2014</b>							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	12/54 (22%)		14/55 (25%)		0,87 [0,45; 1,71]	-0,03 [-0,19; 0,13]	NS
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2/54 (4%)		3/55 (5%)		0,68 [0,12; 3,90]	-0,02 [-0,10; 0,06]	NS
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	10/54 (19%)		11/55 (20%)		0,93 [0,43; 2,00]	-0,01 [-0,16; 0,13]	NS
Stabilna choroba (SDi)	16/54 (30%)		15/55 (27%)		1,09 [0,60; 1,97]	0,02 [-0,15; 0,19]	NS
Progresja choroby (PD)	26/54 (48%)		26/55 (47%)		1,02 [0,69; 1,51]	0,01 [-0,18; 0,20]	NS
<b>METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014)</b>							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	55/497 (11%)		50/502 (10%)		1,12 [0,78; 1,60]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,52
<b>METAANALIZA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)</b>							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	33/339 (10%)		32/349 (9%)		1,06 [0,67; 1,68]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,88
<b>METAANALIZA (Sun 2013, Dong 2014)</b>							
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	2/158 (1%)		3/153 (2%)		0,72 [0,15; 3,53]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,88
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	20/158 (13%)		15/153 (10%)		1,32 [0,71; 2,46]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,18

NS – wartość nieistotna statystycznie

Stabilizację choroby traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Część pacjentów nie była oceniana pod kątem odpowiedzi na leczenie: 20/75 (27%) w grupie PMX i 16/75 (21%) w grupie DCT.

c) Wartość OR [95% CI] raportowana przez autorów badania: 2,50 [0,76; 8,25].

Tabela 74.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	PMX		DCT		PMX vs DCT	
	Nb	Mediana (zakres)	Nk	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Hanna 2004</b>						
TTR	283	1,7 mies. (1,2–4,3)	288	2,9 mies. (1,4–7,8)	NA	p = 0,105
DOR	283	4,6 mies. (2,1–15,3)	288	5,3 mies. (1,7–11,7)	0,77 [0,40; 1,47]	p = 0,427

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); NA – nie podlegające ocenie (ang. *not assessable*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*); Brak wyników w pozostałych RCT włączonych do AK.

#### 17.5.2.4. Jakość życia

W ramach badań Hanna 2004 oraz Sun 2013 raportowano ocenę jakości życia (*Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*). Jednak ze względu na brak możliwości porównania tych wyników z wynikami dla PEMBR, nie dokonano ekstrakcji ww danych.

## 17.5.2.5. Przerwanie terapii

Tabela 75.  
Przerwanie terapii dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Przerwanie terapii	PMX	DCT	PMX vs DCT		Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Hanna 2004</b>					
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Vergnenegre 2011*</b>					
Ogółem	20/75 (27%)	16/75 (21%)	1,25 [0,70; 2,22]	0,05 [-0,08; 0,19]	bd
Z powodu progresji choroby <sup>a</sup>	9/75 (12%)	5/75 (7%)	1,80 [0,63; 5,12]	0,05 [-0,04; 0,15]	bd
Z powodu AE	9/75 (12%)	7/75 (9%)	1,29 [0,51; 3,27]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
Na podstawie decyzji lekarza	2/75 (3%)	2/75 (3%)	1,00 [0,14; 6,91]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Wycofanie zgody na udział w badaniu	0/75 (0%)	2/75 (3%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
<b>Sun 2013</b>					
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
Ogółem – w planowanym okresie <i>follow-up</i> <sup>b</sup>	61/107 (57%)	57/104 (55%)	1,04 [0,82; 1,32]	0,02 [-0,11; 0,16]	bd
Z powodu zgonu (w planowanym okresie <i>follow-up</i> )	57/107 (53%)	49/104 (47%)	1,13 [0,86; 1,48]	0,06 [-0,07; 0,20]	bd
Utrata z okresu <i>follow-up</i> (w planowanym okresie <i>follow-up</i> )	0/107 (0%)	3/104 (3%)	0,14 [0,01; 2,66]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Na podstawie decyzji lekarza (w planowanym okresie <i>follow-up</i> )	4/107 (4%)	2/104 (2%)	1,94 [0,36; 10,39]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Wycofanie zgody na udział w badaniu (w planowanym okresie <i>follow-up</i> )	0/107 (0%)	3/104 (3%)	0,14 [0,01; 2,66]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Ogółem – w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> <sup>c</sup>	23/25 (92%)	20/25 (80%)	1,15 [0,92; 1,44]	0,12 [-0,07; 0,31]	bd
Z powodu zgonu (w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> )	23/25 (92%)	20/25 (80%)	1,15 [0,92; 1,44]	0,12 [-0,07; 0,31]	bd
<b>Dong 2014</b>					
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd

\*W badaniu Vergnenegre 2011 w diagramie obrazującym przerwanie terapii nie określono jasno, którego ramienia (PMX czy DCT) dotyczy konkretny opis. Jednak ze względu na fakt, że całe badanie skonstruowano dla porównania DCT vs PMX na potrzeby niniejszej analizy założono, że lewa strona diagramu dotyczy pacjentów leczonych DCT, natomiast prawa dotyczy pacjentów leczonych PMX.

a) Kliniczna progresja choroby.

b) Planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania.

c) We wstępnie planowanym momencie zakończenia badania (planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania) około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres *follow-up* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.



## 17.5.2.6. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Tabela 76.  
Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Brak otrzymania planowanego leczenia	PMX	DCT	PMX vs DCT		Wartość p
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
<b>Hanna 2004</b>					
Ogółem	18/283 (6%)	12/288 (4%)	1,53 [0,75; 3,11]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
<b>Vergnenegre 2011</b>					
Ogółem	0/75 (0%)	0/75 (0%)	ND	ND	bd
<b>Sun 2013</b>					
Ogółem	1/107 (1%)	2/104 (2%)	0,49 [0,04; 5,28]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Dong 2014</b>					
Ogółem	bd	bd	bd	bd	bd

## 17.5.2.7. Terapie stosowane po progresji choroby

Tabela 77.  
Rodzaj terapii stosowanych po PMX lub DCT

Rodzaj terapii	PMX	DCT
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)
<b>Hanna 2004</b>		
Ogółem	132/283 (47%)	107/288 (37%)
Chemioterapia ogółem <sup>a</sup>	126/265 (48%)	107/276 (39%)
Docetaksel <sup>a</sup>	85/265 (32%)	11/276 (4%)
Gemcytabina <sup>a</sup>	17/265 (6%)	32/276 (12%)
Winorelbina <sup>a</sup>	6/265 (2%)	25/276 (9%)
Gefitynib <sup>a</sup>	5/265 (2%)	21/276 (8%)
<b>Vergnenegre 2011</b>		
Ogółem	bd	bd
<b>Sun 2013</b>		
Ogółem	73/107 (68%)	73/104 (70%)
Gefitynib	35/107 (33%)	37/104 (36%)
Docetaksel	17/107 (16%)	bd
Erlotynib	11/107 (10%)	17/104 (16%)
Pemetreksed	bd	8/104 (8%)
Gemcytabina	bd	8/104 (8%)
<b>Dong 2014</b>		
Ogółem	bd	bd

a) Dane na podstawie publikacji Cohen 2005.

## 17.5.2.8. Zgony

Tabela 78.  
Zgony dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p
<b>Hanna 2004</b>					
Zgon ogółem <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	bd
Zgon uznany za związany z leczeniem	3/283 (1%)	5/288 (2%)	0,61 [0,15; 2,53]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Vergnenegre 2011</b>					
Zgon ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Sun 2013</b>					
Zgon ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
Zgon w planowanym okresie <i>follow-up</i> <sup>b</sup>	57/107 (53%)	49/104 (47%)	1,13 [0,86; 1,48]	0,06 [-0,07; 0,20]	bd
Zgon w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> <sup>c</sup>	23/25 (92%)	20/25 (80%)	1,15 [0,92; 1,44]	0,12 [-0,07; 0,31]	bd
<b>Dong 2014</b>					
Zgon ogółem	bd	bd	bd	bd	bd
Zgon w planowanym okresie <i>follow-up</i> <sup>d</sup>	54/54 (100%)	55/55 (100%)	1,00 [0,96; 1,04]	0,00 [-0,04; 0,04]	bd

a) Dane pochodzące z analizy głównej (2003 rok): ogółem odnotowano 409/571 (72%) zgonów w całej badanej populacji (brak informacji o zgonach w poszczególnych grupach), mediana *follow-up*: 7,5 mies.; późniejsza aktualizacja, 23 mies. później (na podstawie publikacji Demarinis 2006): ogółem odnotowano 519/571 (91%) zgonów w całej badanej populacji.

b) Planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania. W planowanym okresie *follow-up* dla porównania PMX vs DCT wystąpiły: zgony związane z NDRP 51% vs 43%, z powodu AE 1% vs 3%, z nieokreślonej przyczyny 1% vs 0% oraz nie związane z badaniem 0% vs 1% (na podstawie clinicaltrials.gov).

c) We wstępnym planowanym momencie zakończenia badania (planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania) około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres *follow-up* dla 1<sup>o</sup> punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

d) Planowany okres *follow-up*: 24 mies.

## 17.5.2.9. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 79.  
Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>AE ogółem</b>					
Vergnenegre 2011	bd	bd	ND	ND	0,55
<b>Anemia</b>					
Dong 2014	4/54 (7%)	6/55 (11%)	0,68 [0,20; 2,27]	-0,04 [-0,14; 0,07]	bd
<b>Biegunka</b>					
Hanna 2004	34/265 (13%)	67/276 (24%)	<b>0,53 [0,36; 0,77]</b>	<b>NNT = 9 [6; 21]</b>	bd
Dong 2014	4/54 (7%)	5/55 (9%)	0,81 [0,23; 2,87]	-0,02 [-0,12; 0,09]	bd
<b>METAANALIZA</b>	<b>38/319 (12%)</b>	<b>72/331 (22%)</b>	<b>0,55 [0,38; 0,79]</b>	<b>NNT = 11 [7;25]</b>	0,52

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Łysienie/wypadanie włosów</b>					
Hanna 2004 <sup>b</sup>	17/265 (6%)	104/276 (38%)	<b>0,17 [0,10; 0,28]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	<0,001
Dong 2014 <sup>c</sup>	3/54 (6%)	19/55 (35%)	<b>0,16 [0,05; 0,51]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>	<0,05
<b>METAANALIZA</b>	20/319 (6%)	123/331 (37%)	<b>0,17 [0,11; 0,26]</b>	<b>NNT = 4 [3; 4]</b>	0,93
<b>Neuropatia</b>					
Hanna 2004	13/265 (5%)	44/276 (16%)	<b>0,31 [0,17; 0,56]</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	bd
Hanna 2004 <sup>d</sup>	8/265 (3%)	22/276 (8%)	<b>0,38 [0,17; 0,84]</b>	<b>NNT = 21 [12; 87]</b>	0,014
<b>Neurotoksyczność</b>					
Dong 2014	24/54 (44%)	26/55 (47%)	0,94 [0,62; 1,41]	-0,03 [-0,22; 0,16]	bd
<b>Neutropenia</b>					
Dong 2014	15/54 (28%)	38/55 (69%)	<b>0,40 [0,25; 0,64]</b>	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>	<0,05
<b>Nudności</b>					
Hanna 2004	82/265 (31%)	46/276 (17%)	<b>1,86 [1,35; 2,55]</b>	<b>NNH = 7 [4; 13]</b>	bd
Dong 2014	6/54 (11%)	25/55 (45%)	<b>0,24 [0,11; 0,55]</b>	<b>NNT = 3 [3; 6]</b>	<0,05
<b>METAANALIZA</b>	88/319 (28%)	71/331 (21%)	1,28 [0,97; 1,70]	0,06 [-0,003; 0,13]	<0,0001
<b>Obrzęk</b>					
Hanna 2004	12/265 (5%)	23/276 (8%)	0,54 [0,28; 1,07]	-0,04 [-0,08; 0,003]	bd
<b>Rumień</b>					
Dong 2014	3/54 (6%)	4/55 (7%)	0,76 [0,18; 3,25]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
<b>Spadek masy ciała</b>					
Hanna 2004	3/265 (1%)	5/276 (2%)	0,62 [0,15; 2,59]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Toksyczność płucna/w obrębie płuc</b>					
Hanna 2004	2/265 (1%)	6/276 (2%)	0,35 [0,07; 1,70]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Trombocytopenia</b>					
Dong 2014	5/54 (9%)	30/55 (55%)	<b>0,17 [0,07; 0,40]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	<0,05
<b>Uszkodzenie nerek</b>					
Dong 2014	5/54 (9%)	15/55 (27%)	<b>0,34 [0,13; 0,87]</b>	<b>NNT = 6 [4; 26]</b>	<0,05
<b>Uszkodzenie wątroby</b>					
Dong 2014	3/54 (6%)	3/55 (5%)	1,02 [0,21; 4,83]	0,001 [-0,08; 0,09]	bd
<b>Wymioty</b>					
Hanna 2004	43/265 (16%)	33/276 (12%)	1,36 [0,89; 2,07]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
<b>Wysypka</b>					
Hanna 2004	37/265 (14%)	17/276 (6%)	<b>2,27 [1,31; 3,92]</b>	<b>NNH = 12 [7; 36]</b>	bd
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>					
Hanna 2004	39/265 (15%)	48/276 (17%)	0,85 [0,57; 1,25]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Zmęczenie</b>					
Hanna 2004	90/265 (34%)	99/276 (36%)	0,95 [0,75; 1,19]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
<b>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej</b>					
Hanna 2004	21/265 (8%)	4/276 (1%)	<b>5,47 [1,90; 15,72]</b>	<b>NNH = 15 [9; 34]</b>	0,028

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Łysienie (*alopecia*).

c) Wypadanie włosów (*hair loss*).

d) Neuropatia stopnia 2–4. Dane z publikacji Manegold 2003a.

Tabela 80.

Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4, dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>AE ogółem</b>					
Hanna 2004 <sup>b</sup>	183/265 (69%)	232/276 (84%)	<b>0,82 [0,75; 0,90]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>	<0,001
Vergnenegre 2011	25/75 (33%)	39/75 (52%)	<b>0,64 [0,44; 0,94]</b>	<b>NNT = 6 [3; 33]</b>	0,02
METAANALIZA	208/340 (61%)	271/351 (77%)	<b>0,80 [0,72; 0,88]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	0,20
<b>Anemia</b>					
Hanna 2004	11/265 (4%)	12/276 (4%)	0,95 [0,43; 2,13]	-0,002 [-0,04; 0,03]	0,99
Vergnenegre 2011	5/75 (7%)	1/75 (1%)	5,00 [0,60; 41,78]	0,05 [-0,01; 0,12]	NS
Dong 2014	1/54 (2%)	0/55 (0%)	3,05 [0,13; 73,37]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
METAANALIZA	17/394 (4%)	13/406 (3%)	1,34 [0,67; 2,69]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,30
<b>Biegunka</b>					
Hanna 2004	1/265 (<1%)	7/276 (3%)	0,15 [0,02; 1,20]	<b>NNT = 47 [25; 616]</b>	0,069
Dong 2014	1/54 (2%)	1/55 (2%)	1,02 [0,07; 15,87]	0,0003 [-0,05; 0,05]	bd
METAANALIZA	2/319 (1%)	8/331 (2%)	0,26 [0,06; 1,21]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0,27
<b>Ból</b>					
Vergnenegre 2011	4/75 (5%)	6/75 (8%)	0,67 [0,20; 2,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS
<b>Gorączka neutropeniczna</b>					
Hanna 2004	5/265 (2%)	35/276 (13%)	<b>0,15 [0,06; 0,37]</b>	<b>NNT = 10 [7; 16]</b>	<0,001
<b>Hepatotoksyczność</b>					
Vergnenegre 2011	1/75 (1%)	2/75 (3%)	0,50 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
<b>Infekcje</b>					
Vergnenegre 2011	3/75 (4%)	4/75 (5%)	0,75 [0,17; 3,24]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS
<b>Łysienie/wypadanie włosów</b>					
Vergnenegre 2011 <sup>d</sup>	0/75 (0%)	4/75 (5%)	0,11 [0,01; 2,03]	-0,05 [-0,11; 0,004]	bd
Dong 2014 <sup>d</sup>	0/54 (0%)	1/55 (2%)	<b>0,34 [0,01; 8,15]</b>	<b>-0,02 [-0,07; 0,03]</b>	bd
METAANALIZA	0/129 (0%)	5/130 (4%)	<b>0,17 [0,02; 1,37]</b>	<b>-0,04 [-0,08; 0,001]</b>	0,61

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Nefrotoksyczność</b>					
Vergnenegre 2011	1/75 (1%)	0/75 (0%)	3,00 [0,12; 72,49]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS
<b>Neuropatia</b>					
Hanna 2004	0/265 (0%)	3/276 (1%)	0,15 [0,01; 2,87]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
<b>Neuropatia obwodowa</b>					
Vergnenegre 2011	1/75 (1%)	2/75 (3%)	0,50 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
<b>Neurotoksyczność</b>					
Dong 2014	2/54 (4%)	3/55 (5%)	0,68 [0,12; 3,90]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd
<b>Neutropenia</b>					
Hanna 2004	14/265 (5%)	111/276 (40%)	<b>0,13 [0,08; 0,22]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,001
Vergnenegre 2011	6/75 (8%)	26/75 (35%)	<b>0,23 [0,10; 0,53]</b>	<b>NNT = 4 [3; 8]</b>	<0,001
Dong 2014	2/54 (4%)	7/55 (13%)	0,29 [0,06; 1,34]	-0,09 [-0,19; 0,01]	bd
<b>METAANALIZA</b>	22/394 (6%)	144/406 (35%)	<b>0,16 [0,10; 0,24]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	0,39
<b>Neutropenia z infekcją</b>					
Hanna 2004	0/265 (0%)	9/276 (3%)	<b>0,05 [0,003; 0,94]</b>	<b>NNT = 31 [19; 95]</b>	0,004
<b>Nudności</b>					
Hanna 2004	7/265 (3%)	5/276 (2%)	1,46 [0,47; 4,54]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,57
Dong 2014	0/54 (0%)	4/55 (7%)	0,11 [0,01; 2,05]	-0,07 [-0,15; 0,004]	bd
<b>METAANALIZA</b>	7/319 (2%)	9/331 (3%)	0,82 [0,32; 2,10]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,1
<b>Nudności i wymioty</b>					
Vergnenegre 2011	2/75 (3%)	2/75 (3%)	1,00 [0,14; 6,91]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS
<b>Obrzęk</b>					
Hanna 2004	0/265 (0%)	0/276 (0%)	ND	ND	bd
<b>Oslabienie mięśni</b>					
Hanna 2004 <sup>e</sup>	2/265 (1%)	2/286 (1%)	1,08 [0,15; 7,61]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Reakcja nadwrażliwości</b>					
Hanna 2004 <sup>c</sup>	0/265 (0%)	3/276 (1%)	0,15 [0,01; 2,87]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
<b>Rumień</b>					
Dong 2014	0/54 (0%)	0/55 (0%)	ND	ND	bd
<b>Spadek masy ciała</b>					
Hanna 2004	0/265 (0%)	0/276 (0%)	ND	ND	bd
<b>Toksyczność płucna/w obrębie płuc</b>					
Hanna 2004	0/265 (0%)	4/276 (1%)	0,12 [0,01; 2,14]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd
<b>Trombocytopenia</b>					
Hanna 2004	5/265 (2%)	1/276 (<1%)	5,21 [0,61; 44,28]	0,02 [-0,003; 0,03]	0,116
Vergnenegre 2011	5/75 (7%)	1/75 (1%)	5,00 [0,60; 41,78]	0,05 [-0,01; 0,12]	NS

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
Dong 2014	0/54 (0%)	5/55 (9%)	0,09 [0,01; 1,63]	<b>NNT = 11 [6; 111]</b>	bd
<b>METAANALIZA</b>	10/394 (3%)	7/406 (2%)	1,43 [0,56; 3,62]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,04
<b>Uszkodzenie nerek</b>					
Dong 2014	0/54 (0%)	1/55 (2%)	<b>0,34 [0,01; 8,15]</b>	<b>-0,02 [-0,07; 0,03]</b>	bd
<b>Uszkodzenie wątroby</b>					
Dong 2014	0/54 (0%)	0/55 (0%)	ND	ND	bd
<b>Wymioty</b>					
Hanna 2004	4/265 (2%)	3/276 (1%)	1,39 [0,31; 6,15]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,72
<b>Wysypka</b>					
Hanna 2004	2/265 (1%)	2/276 (1%)	1,04 [0,15; 7,34]	0,0003 [-0,01; 0,01]	1,00
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>					
Hanna 2004	3/265 (1%)	3/276 (1%)	1,04 [0,21; 5,11]	0,0005 [-0,02; 0,02]	0,99
<b>Zmęczenie</b>					
Hanna 2004	14/265 (5%)	15/276 (5%)	0,97 [0,48; 1,97]	-0,002 [-0,04; 0,04]	0,99
Vergnenegre 2011	6/75 (8%)	12/75 (16%)	0,50 [0,20; 1,26]	-0,08 [-0,18; 0,02]	NS
<b>METAANALIZA</b>	20/340 (6%)	27/351 (8%)	0,76 [0,44; 1,32]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,26
<b>Zmiana stężenia hemoglobiny</b>					
Hanna 2004 <sup>e</sup>	11/265 (4%)	12/286 (4%)	0,99 [0,44; 2,20]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	bd
<b>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej</b>					
Hanna 2004	5/265 (2%)	0/276 (0%)	11,45 [0,64; 206,15]	<b>NNH = 53 [27; 950]</b>	0,028
<b>Inne</b>					
Vergnenegre 2011	2/75 (3%)	3/75 (4%)	0,67 [0,11; 3,88]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS

NS – wartość nieistotna statystycznie; dane z publikacji Dong 2014 zostały zliczone (zsumowano st. III oraz IV) przez autorów niniejszej analizy.

a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

b) Dane z publikacji Cohen 2005.

c) Dane z publikacji Manegold 2003a.

d) Wypadanie włosów (*hair loss*).

e) Dane z publikacji Weiss 2006.

Tabela 81.

Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>b</sup>
<b>AE ogółem<sup>a</sup></b>					
Sun 2013	79/106 (75%)	80/102 (78%)	0,95 [0,82; 1,10]	-0,04 [-0,15; 0,08]	bd
<b>AE prowadzące do przerwania terapii<sup>a</sup></b>					
Sun 2013	2/106 (2%)	6/102 (6%)	0,32 [0,07; 1,55]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
<b>Biegunka</b>					
Sun 2013	7/106 (7%)	13/102 (13%)	0,52 [0,22; 1,25]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,161

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>b</sup>
<b>Gorączka</b>					
Sun 2013	5/106 (5%)	6/102 (6%)	0,80 [0,25; 2,55]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,765
<b>Łysienie/wypadanie włosów</b>					
Sun 2013 <sup>c</sup>	0/106 (0%)	17/102 (17%)	<b>0,03 [0,002; 0,45]</b>	<b>NNT = 6 [5; 11]</b>	<0,001
<b>Nudności</b>					
Sun 2013	18/106 (17%)	12/102 (12%)	1,44 [0,73; 2,84]	0,05 [-0,04; 0,15]	0,327
<b>Zmniejszenie stężenia hemoglobiny</b>					
Sun 2013	13/106 (12%)	12/102 (12%)	1,04 [0,50; 2,18]	0,005 [-0,08; 0,09]	1,000
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>					
Sun 2013	5/106 (5%)	6/102 (6%)	0,80 [0,25; 2,55]	-0,01 [-0,07; 0,05]	0,765
<b>Utrata łaknienia (anoreksja)</b>					
Sun 2013	27/106 (25%)	23/102 (23%)	1,13 [0,70; 1,84]	0,03 [-0,09; 0,15]	0,631
<b>Wymioty</b>					
Sun 2013	15/106 (14%)	4/102 (4%)	<b>3,61 [1,24; 10,51]</b>	<b>NNH = 9 [5; 38]</b>	0,015
<b>Wysypka</b>					
Sun 2013	19/106 (18%)	3/102 (3%)	<b>6,09 [1,86; 19,97]</b>	<b>NNH = 6 [4; 14]</b>	<0,001
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Sun 2013	10/106 (9%)	12/102 (12%)	0,80 [0,36; 1,77]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,655
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Sun 2013	27/106 (25%)	24/102 (24%)	1,08 [0,67; 1,75]	0,02 [-0,10; 0,14]	0,750
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Sun 2013	6/106 (6%)	9/102 (9%)	0,64 [0,24; 1,74]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,430
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Sun 2013	11/106 (10%)	8/102 (8%)	1,32 [0,55; 3,16]	0,03 [-0,05; 0,10]	0,633
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Sun 2013	38/106 (36%)	35/106 (34%)	1,04 [0,72; 1,51]	0,02 [-0,11; 0,15]	0,885
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Sun 2013	27/106 (25%)	21/102 (21%)	1,24 [0,75; 2,04]	0,05 [-0,07; 0,16]	0,416
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Sun 2013	7/106 (7%)	9/102 (9%)	0,75 [0,29; 1,93]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,609
<b>Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych</b>					
Sun 2013	50/106 (47%)	44/102 (43%)	1,09 [0,81; 1,48]	0,04 [-0,09; 0,18]	0,580
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Sun 2013	34/106 (32%)	31/102 (30%)	1,06 [0,70; 1,58]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,881
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	11/102 (11%)	<b>0,09 [0,01; 0,67]</b>	<b>NNT = 11 [7; 29]</b>	0,002

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>b</sup>
<b>Zmęczenie</b>					
Sun 2013	34/106 (32%)	29/106 (28%)	1,13 [0,75; 1,71]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,651
<b>Zmniejszenie liczby krwinek białych</b>					
Sun 2013	14/106 (13%)	29/102 (28%)	<b>0,46 [0,26; 0,83]</b>	<b>NNT = 7 [4; 23]</b>	0,010
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>					
Sun 2013	13/106 (12%)	29/102 (28%)	<b>0,43 [0,24; 0,78]</b>	<b>NNT = 7 [4; 19]</b>	0,005
<b>Zmniejszenie liczby płytek krwi</b>					
Sun 2013	9/106 (8%)	5/102 (5%)	1,73 [0,60; 4,99]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,409
<b>Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej</b>					
Sun 2013	27/106 (25%)	7/102 (7%)	<b>3,71 [1,69; 8,14]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>	<0,001
<b>Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej</b>					
Sun 2013	18/106 (17%)	4/102 (4%)	<b>4,33 [1,52; 12,36]</b>	<b>NNH = 7 [4; 20]</b>	0,003

a) W publikacji Sun 2013 niejasno określono czy zdarzenia niepożądane są uznane za związane z leczeniem (opisy w tekście publikacji) czy też uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (opisy w tabeli oraz w raporcie z badania (clinicaltrials.gov)), w niniejszej analizie przyjęto, że są to AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem. Raportowano TEAE (ang. treatment-emergent adverse event) występujące u ≥5% pacjentów.

b) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji.

c) Łysienie (*alopecia*).

Tabela 82.

Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4. uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>b</sup>
<b>AE ogółem<sup>a</sup></b>					
Sun 2013	22/106 (21%)	41/102 (40%)	<b>0,52 [0,33; 0,80]</b>	<b>NNT = 6 [4; 14]</b>	0,003
<b>Biegunka</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	5/102 (5%)	0,09 [0,005; 1,56]	NNT = 21 [11; 269]	0,027
<b>Gorączka neutropeniczna</b>					
Sun 2013	2/106 (2%)	4/102 (4%)	0,48 [0,09; 2,57]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,439
<b>Hipokaliemia</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Infekcje kliniczne / mikrobiologiczne oceniane na podstawie liczby neutrofilii</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Limfopenia</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Neuropatia ruchowa</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Nieokreślony ból w klatce piersiowej</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Utrata łaknienia (anoreksja)</b>					



Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>b</sup>
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Wysięk osierdziowy (niezłośliwy)</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Wysypka / łuszczenie się skóry</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Zaburzenia płuc / górnych dróg oddechowych</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Zapalenie błon śluzowych / jamy ustnej</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Zapalenie jelit</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zaparcia</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zmęczenie</b>					
Sun 2013	3/106 (3%)	5/102 (5%)	0,58 [0,14; 2,35]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,492
<b>Zmiana liczby leukocytów</b>					
Sun 2013	4/106 (4%)	21/102 (21%)	<b>0,18 [0,07; 0,52]</b>	<b>NNT = 6 [4; 13]</b>	<0,001
<b>Zmiana liczby neutrofilii / granulocytów</b>					
Sun 2013	5/106 (5%)	29/102 (28%)	<b>0,17 [0,07; 0,41]</b>	<b>NNT = 5 [3; 8]</b>	<0,001
<b>Zmiana liczby płytek krwi</b>					
Sun 2013	7/106 (7%)	0/102 (0%)	14,44 [0,84; 249,60]	<b>NNH = 15 [8; 63]</b>	0,014
<b>Zmiana stężenia hemoglobiny</b>					
Sun 2013	7/106 (7%)	3/102 (3%)	2,25 [0,60; 8,45]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,333
<b>Zmiana stężenia transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd

a) W publikacji Sun 2013 niejasno określono czy zdarzenia niepożądane są uznane za związane z leczeniem (opisy w tekście publikacji) czy też uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (opisy w tabeli oraz w raporcie z badania (clinicaltrials.gov)), w niniejszej analizie przyjęto, że są to AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem. Raportowano AE w stopniach 3–4. wg CTCAE wersja 3.0.

b) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

**Tabela 83.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP**

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Ogółem – uznane za związane z leczeniem</b>					
Hanna 2004 <sup>b</sup>	27/265 (10%)	66/276 (24%)	<b>0,43 [0,28; 0,65]</b>	<b>NNT = 8 [6; 14]</b>	bd
Sun 2013	5/106 (5%)	8/102 (8%)	0,60 [0,20; 1,78]	-0,03 [-0,10; 0,03]	bd
<b>METAANALIZA</b>	<b>32/371 (9%)</b>	<b>74/378 (20%)</b>	<b>0,45 [0,30; 0,66]</b>	<b>NNT = 10 [7; 17]</b>	0,56

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Ogółem</b>					
Sun 2013	10/106 (9%)	12/102 (12%)	0,80 [0,36; 1,77]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
<b>Anemia</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Biegunka</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Duszność</b>					
Sun 2013	2/106 (2%)	1/102 (1%)	1,92 [0,18; 20,90]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Gorączka</b>					
Sun 2013	2/106 (2%)	0/102 (0%)	4,81 [0,23; 99,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<b>Gorączka neutropeniczna</b>					
Sun 2013	2/106 (2%) <sup>c</sup>	0/102 (0%)	4,81 [0,23; 99,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<b>Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%) <sup>c</sup>	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Neutropenia</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Niewydolność oddechowa</b>					
Sun 2013	3/106 (3%)	1/102 (1%)	2,89 [0,31; 27,30]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
<b>Obwodowa neuropatia ruchowa</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Trombocytopenia</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Wstrząs</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Wysięk osierdziowy</b>					
Sun 2013	2/106 (2%)	0/102 (0%)	4,81 [0,23; 99,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<b>Zakażenie płuc</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zakrzepica żylna</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zapalenie płuc wywołane <i>Klebsiella</i></b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zawał mózgu</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd

Badanie	PMX	DCT	PMX vs DCT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NN/T/NNH [95% CI]	Wartość p <sup>a</sup>
<b>Zmęczenie</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	1/102 (1%)	0,96 [0,06; 15,18]	-0,0004 [-0,03; 0,03]	bd
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>					
Sun 2013	0/106 (0%)	1/102 (1%)	0,32 [0,01; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
<b>Zmniejszenie liczby płytek krwi</b>					
Sun 2013	1/106 (1%)	0/102 (0%)	2,89 [0,12; 70,08]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd

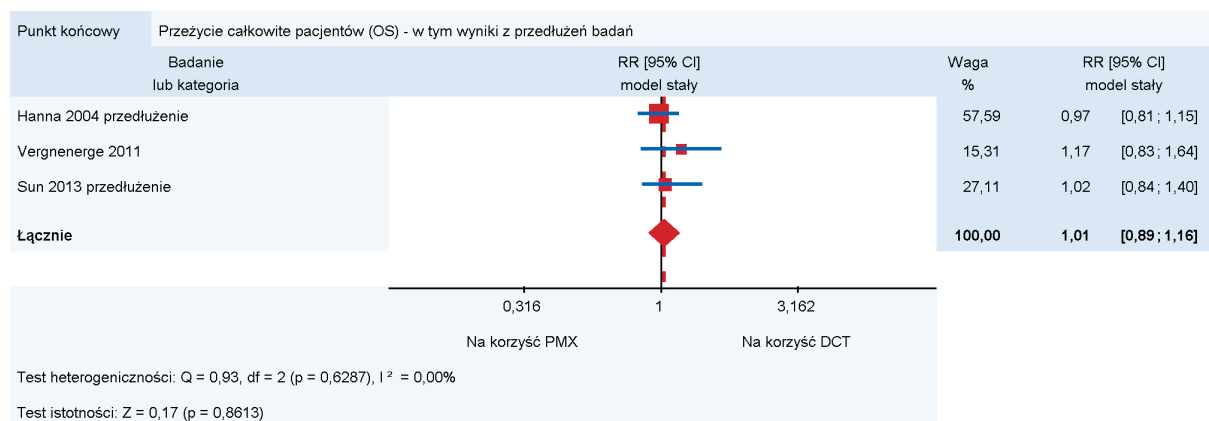
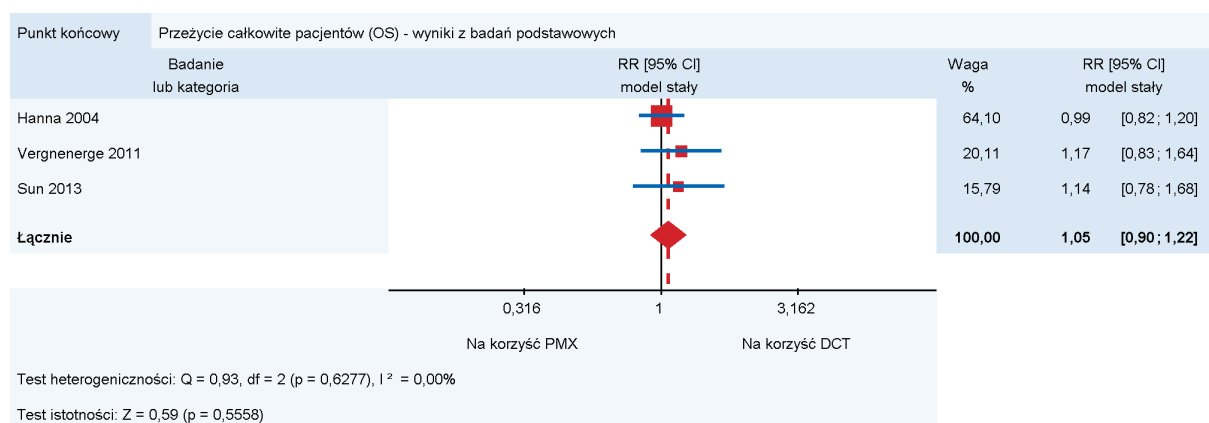
Dane dotyczące badania Sun 2013 pochodzą z raportu z clinicaltrials.gov.

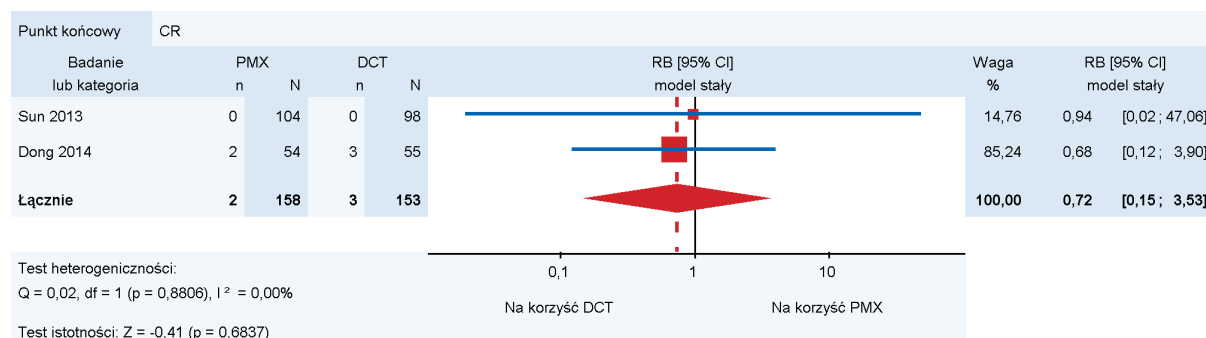
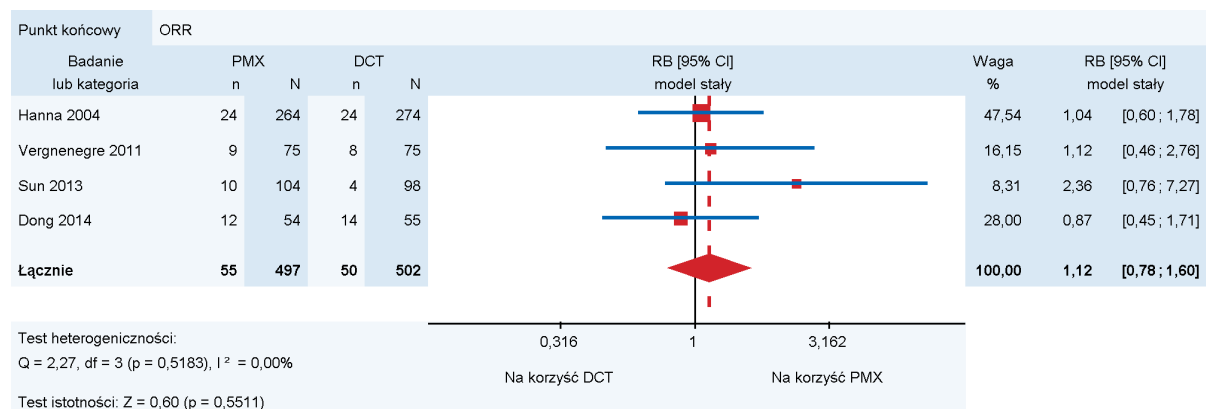
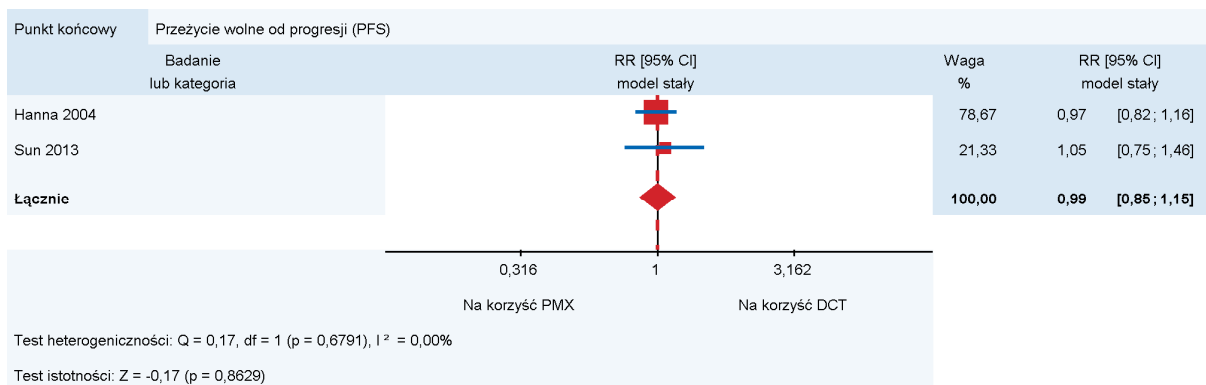
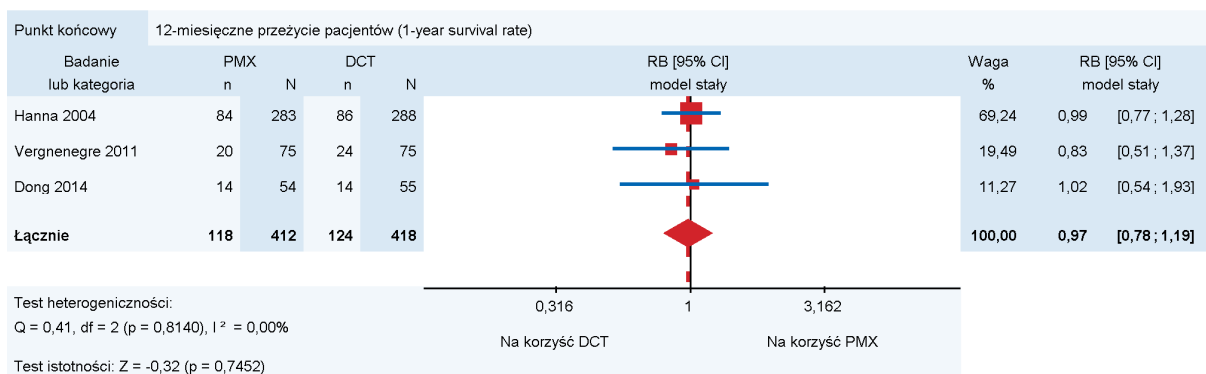
a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

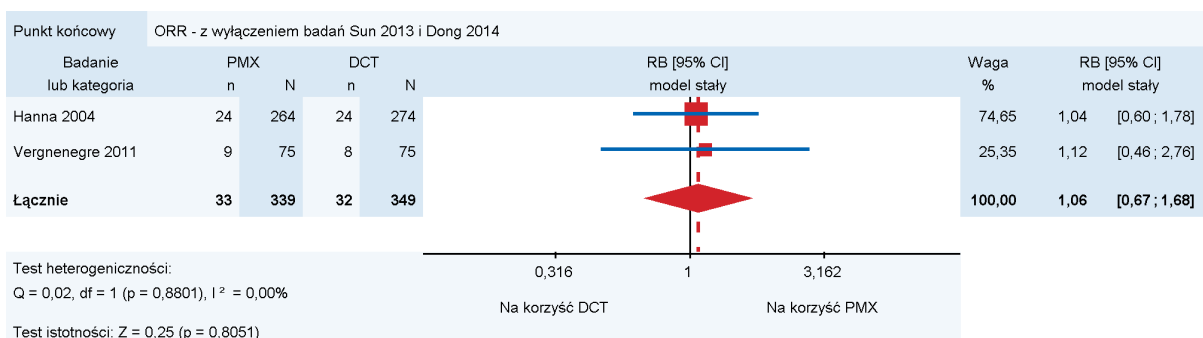
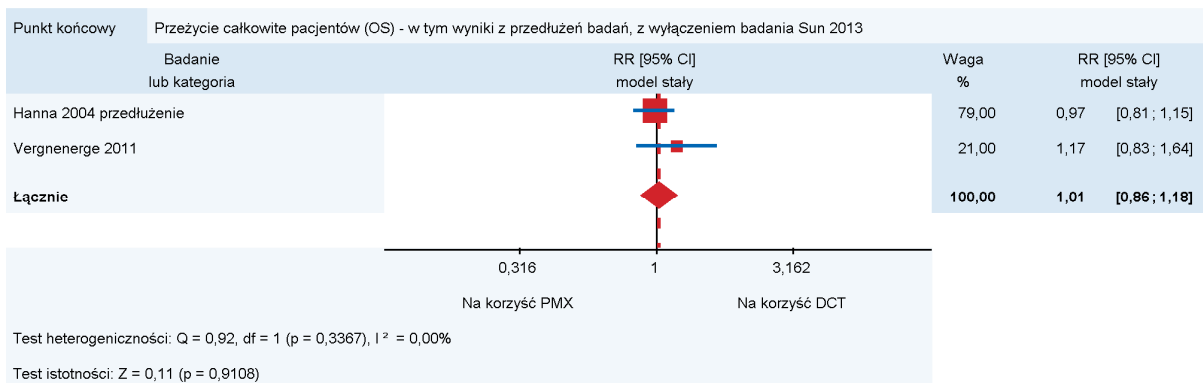
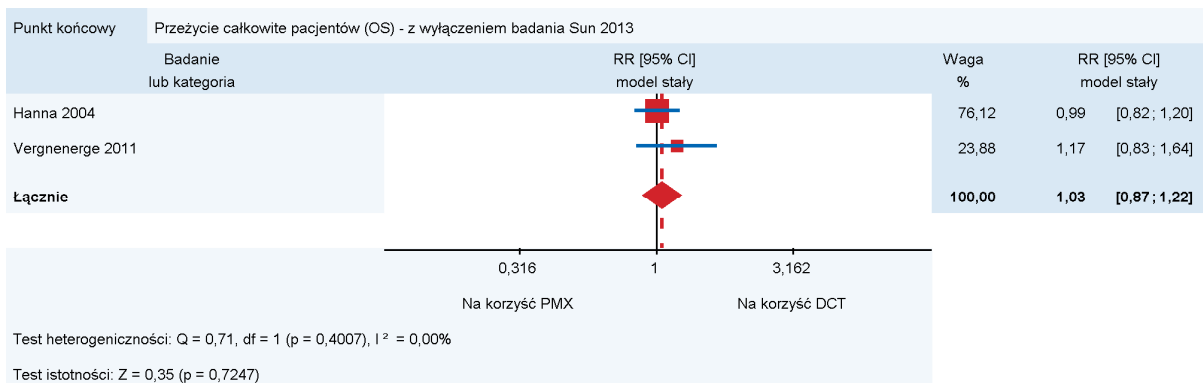
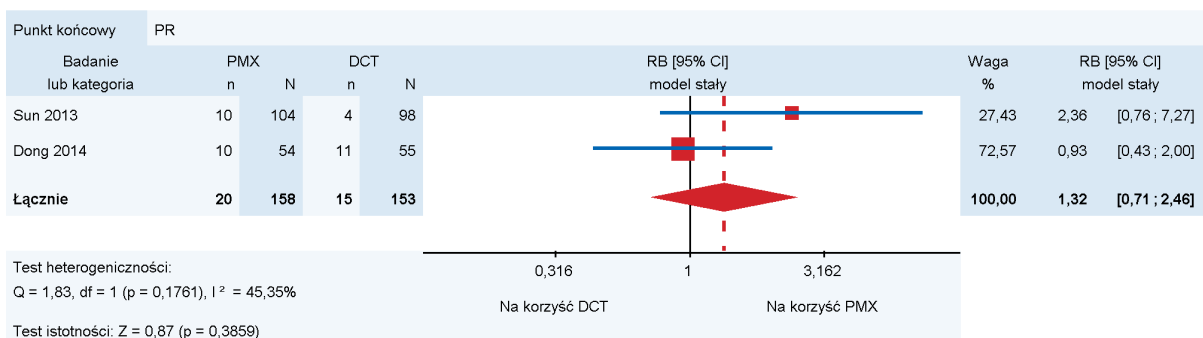
b) Dane z publikacji Manegold 2003a.

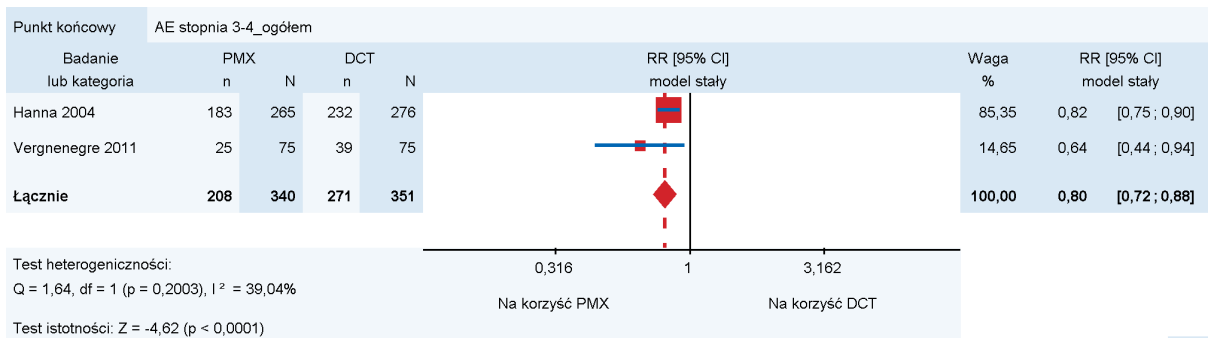
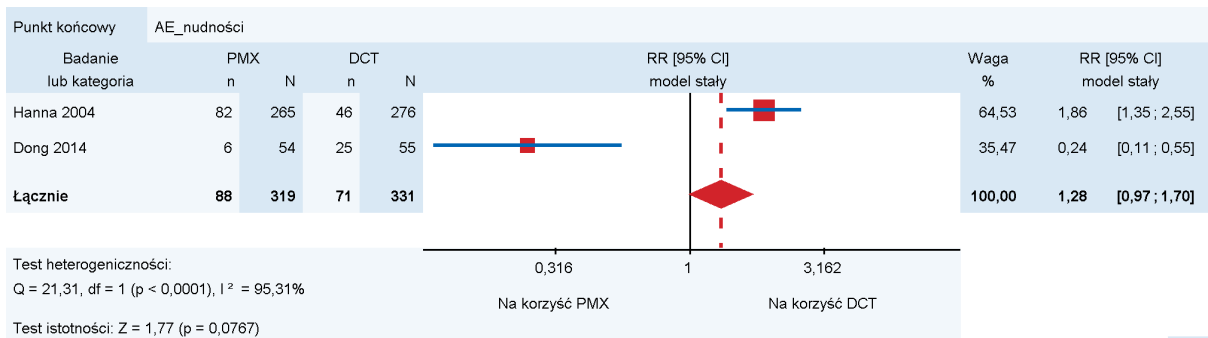
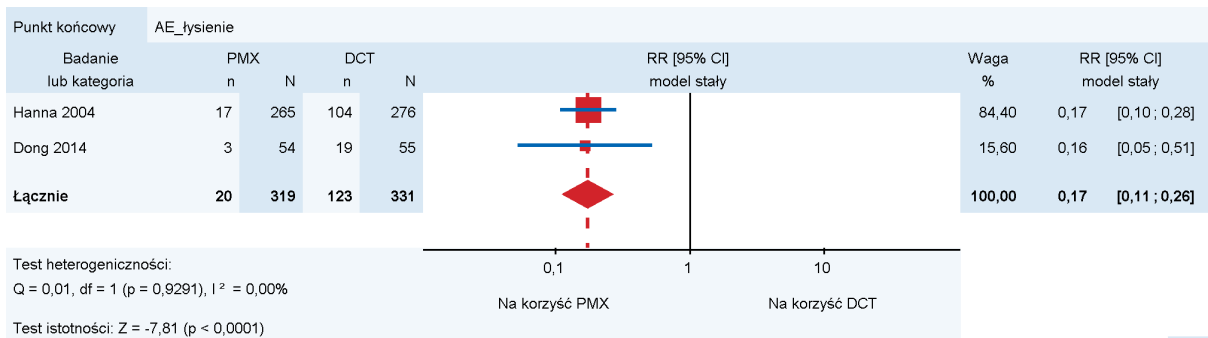
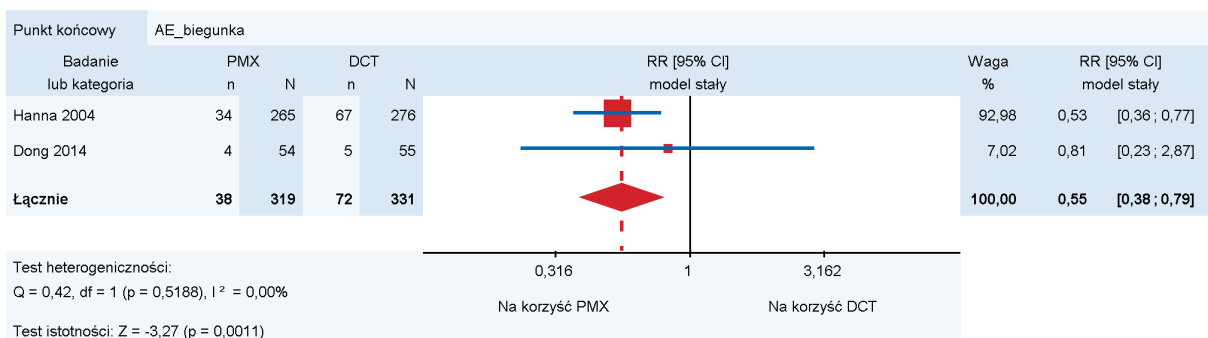
c) SAE skutkujące zgonem u 1 pacjenta.

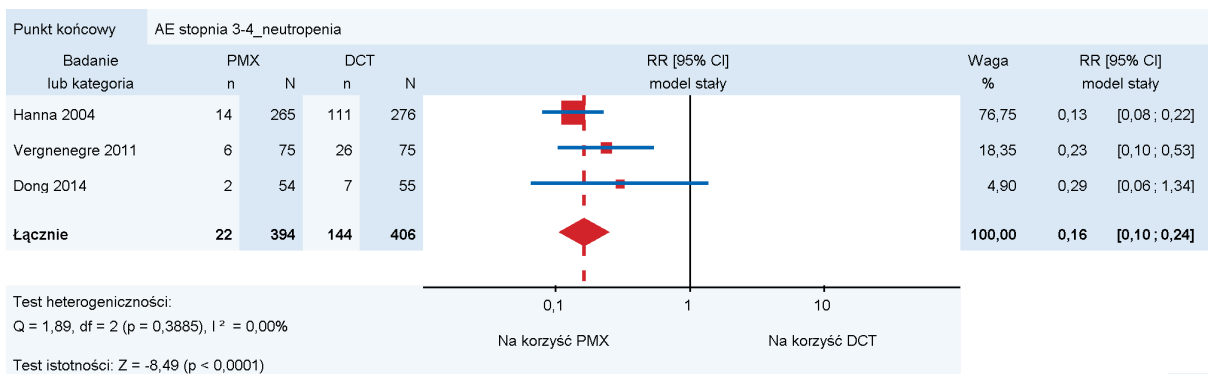
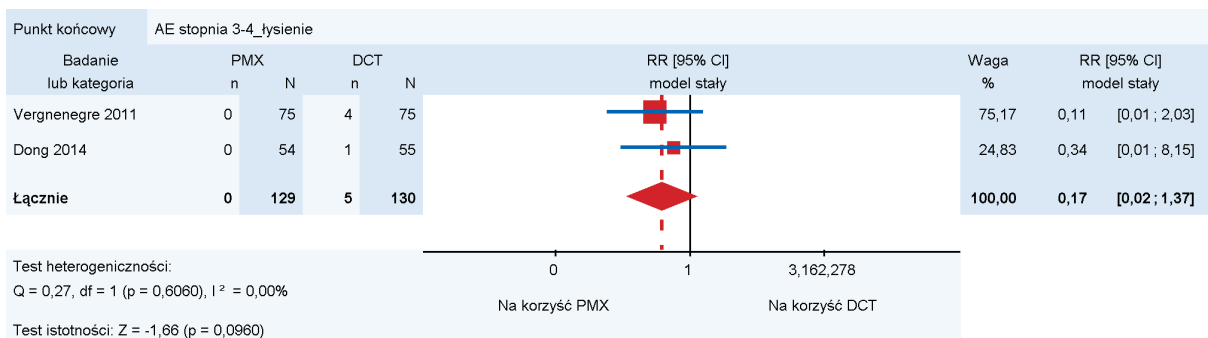
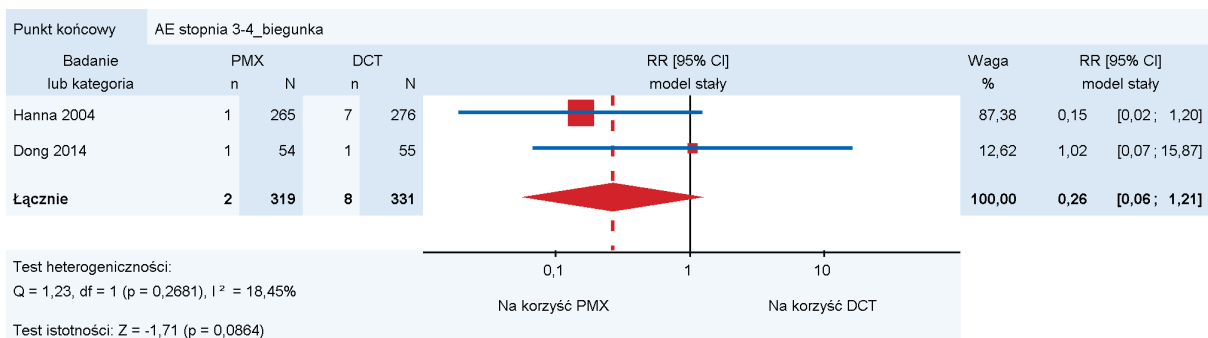
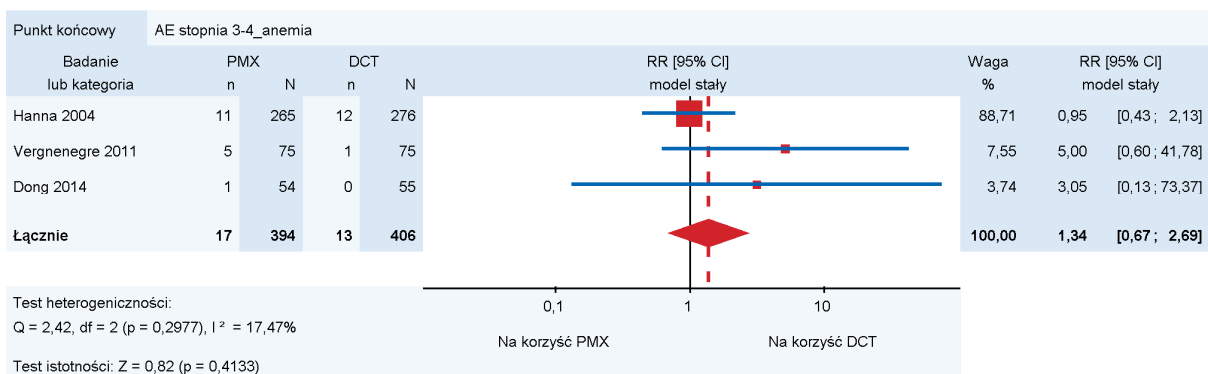
### 17.5.2.10. Wyniki metaanaliz – forest-plot

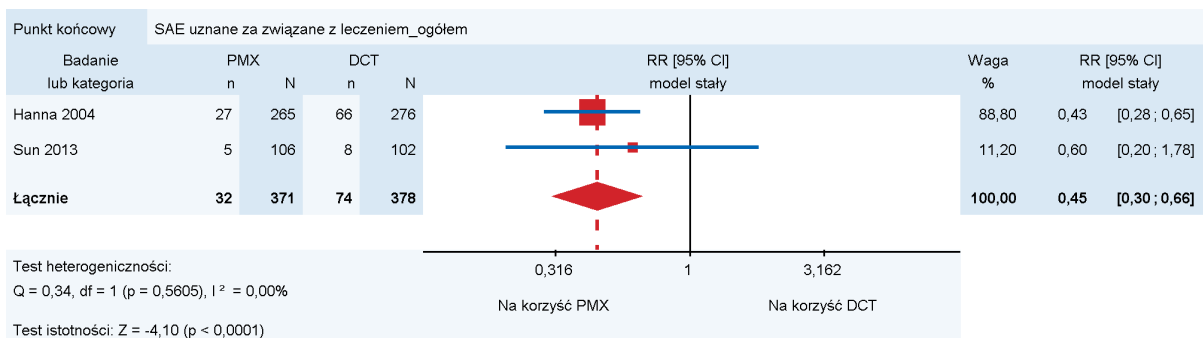
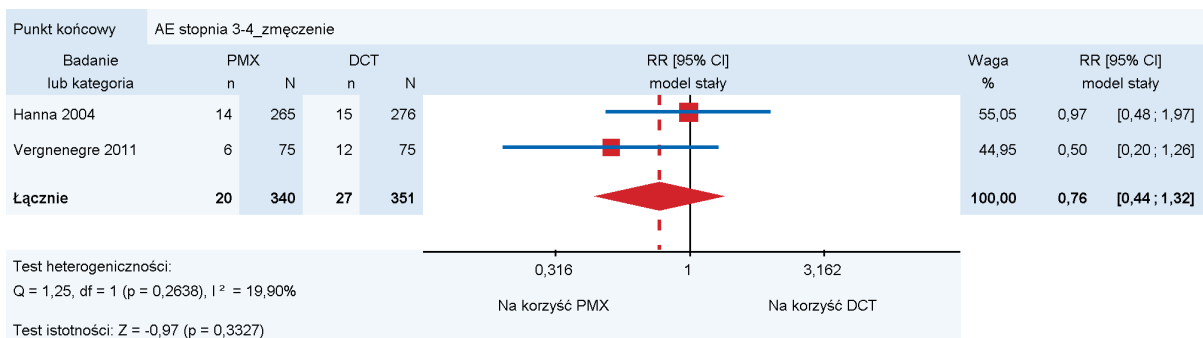
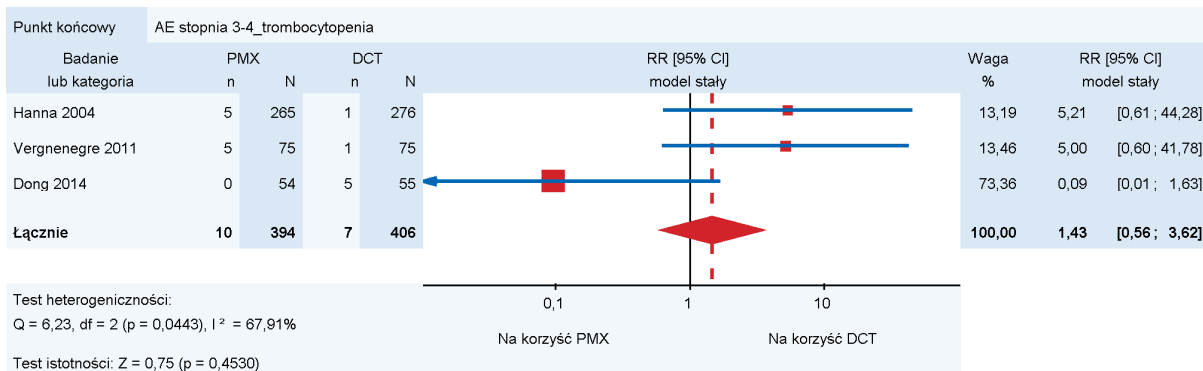
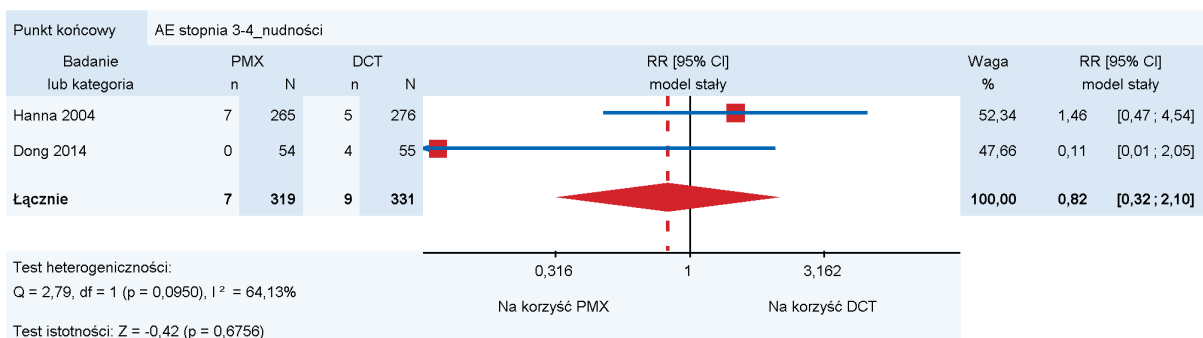














### 17.5.3. Wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX

#### 17.5.3.1. Przeżycie całkowite (analiza wrażliwości)

Tabela 84.

Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Uwzględnione badania dla PMX
Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>					
139	14,9 mies. [10,4; NR]	283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	Hanna 2004
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,52 [0,35; 0,78]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011
		465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	<b>0,51 [0,35; 0,76]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013
		283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,56 [0,38; 0,83]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup>
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,53 [0,36; 0,79]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011
		465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	<b>0,53 [0,37; 0,78]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011, Sun 2013 <sup>b</sup>
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>					
344	10,4 mies. [9,4; 11,9]	283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,72 [0,54; 0,95]</b>	Hanna 2004
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,69 [0,53; 0,90]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011
		465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	<b>0,68 [0,52; 0,88]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013
		283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	<b>0,73 [0,56; 0,96]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup>
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	<b>0,70 [0,54; 0,91]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011
		465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	<b>0,70 [0,55; 0,90]</b>	Hanna 2004 <sup>a</sup> , Vergnenegre 2011, Sun 2013 <sup>b</sup>

a) Przedłużenie badania Hanna 2004: aktualizacja analizy (2006 rok, 23 mies. po analizie głównej); dane na podstawie publikacji Demarinis 2006.

b) Przedłużenie badania (przedłużony okres *follow-up*).

### 17.5.3.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (analiza wrażliwości)

Tabela 85.

Przeżycie wolne od progresji – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Uwzględnione badania dla PMX
Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>					
139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	283	2,9 mies. (0–18,2) <sup>a</sup>	<b>0,61 [0,44; 0,85]</b>	Hanna 2004
		390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	<b>0,60 [0,43; 0,82]</b>	Hanna 2004, Sun 2013
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>					
344	3,9 mies. [3,1; 4,1]	283	2,9 mies. (0–18,2) <sup>a</sup>	0,91 [0,71; 1,16]	Hanna 2004
		390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	0,89 [0,71; 1,12]	Hanna 2004, Sun 2013

a) Mediana (zakres).

### 17.5.3.3. Odpowiedź na leczenie (analiza wrażliwości)

Tabela 86.

Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Odpowiedź na leczenie	PEMBR	PMX	PEMBR vs PMX	Uwzględnione badania dla PMX
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	42/139 (30%)	24/264 (9%)	<b>3,68 [1,64; 8,27]</b>	Hanna 2004
		33/339 (10%)	<b>3,61 [1,70; 7,69]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011
		55/497 (11%)	<b>3,42 [1,70; 6,88]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/139 (0%)	2/54 (4%)	ND	Dong 2014
		2/158 (1%)		Sun 2013, Dong 2014

Odpowiedź na leczenie	PEMBR	PMX	PEMBR vs PMX	Uwzględnione badania dla PMX
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	42/139 (30%)	10/54 (19%)	<b>4,12 [1,55; 10,92]</b>	Dong 2014
		20/158 (13%)	<b>2,90 [1,22; 6,88]</b>	Sun 2013, Dong 2014
<b>PD-L1 TPS ≥1%</b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	62/344 (18%)	24/264 (9%)	1,86 [0,95; 3,64]	Hanna 2004
		33/339 (10%)	1,82 [0,99; 3,34]	Hanna 2004, Vergnenegre 2011
		55/497 (11%)	<b>1,72 [1,01; 2,95]</b>	Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0/344 (0%)	2/158 (1%)	ND	Sun 2013, Dong 2014
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	62/344 (18%)	20/158 (13%)	1,46 [0,70; 3,06]	Sun 2013, Dong 2014

#### 17.5.3.4. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 87.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Ogółem	69/339 (20%)	x	x	x	208/340 (61%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
Anemia	x	4/54 (7%)	Dong 2014	x	17/394 (4%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1/339 (<1%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Uszkodzenie wątroby	x	3/54 (6%)	Dong 2014	x	0/54 (0%)	Dong 2014

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Biegunka	x	38/319 (12%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	x	2/319 (1%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)
Ból	x	x	x	x	4/75 (5%)	Vergnenegre 2011
Ciężka reakcja skórna	4/339 (1%)	x	x	3/339 (1%)	x	x
Cukrzyca typu 1.	1/339 (<1%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Gorączka neutropeniczna	x	x	x	x	5/265 (2%)	Hanna 2004
Hepatotoksyczność	x	x	x	x	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011
Infekcje	x	x	x	x	3/75 (4%)	Vergnenegre 2011
Łysienie/wypadanie włosów	x	20/319 (6%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	x	0/129 (0%)	MA (Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Nadczynność tarczycy	12/339 (4%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nefrotoksyczność	x	x	x	x	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011
Niewydolność nadnerczy	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Uszkodzenie nerek	x	5/54 (9%)	Dong 2014	x	0/54 (0%)	Dong 2014
Neuropatia	x	13/265 (5%)	Hanna 2004	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Neuropatia obwodowa	x	x	x	x	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011
Neurotoksyczność	x	24/54 (44%)	Dong 2014	x	2/54 (4%)	Dong 2014
Neutropenia	x	15/54 (28%)	Dong 2014	x	22/394 (6%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Neutropenia z infekcją	x	x	x	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Niedoczynność tarczycy	28/339 (8%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nudności	x	88/319 (28%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	x	7/319 (2%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)
Nudności i wymioty	x	x	x	x	2/75 (3%)	Vergnenegre 2011

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Obrzęk	x	12/265 (5%)	Hanna 2004	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Oslabienie mięśni	x	x	x	x	2/265 (1%)	Hanna 2004
Reakcja nadwrażliwości	x	x	x	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Rumień	x	3/54 (6%)	Dong 2014	x	0/54 (0%)	Dong 2014
Spadek masy ciała	x	3/265 (1%)	Hanna 2004	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Toksyczność płucna/w obrębie płuc	x	2/265 (1%)	Hanna 2004	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Ogólne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	16/339 (5%)	x	x	7/339 (2%)	x	x
Trombocytopenia	x	5/54 (9%)	Dong 2014	x	10/394 (3%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Wymioty	x	43/265 (16%)	Hanna 2004	x	4/265 (2%)	Hanna 2004
Wysypka	x	37/265 (14%)	Hanna 2004	x	2/265 (1%)	Hanna 2004
Zapalenie jamy ustnej	x	39/265 (15%)	Hanna 2004	x	3/265 (1%)	Hanna 2004
Zapalenie mięśni	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zapalenie okrężnicy	4/339 (1%)	x	x	3/339 (1%)	x	x
Zapalenie przysadki mózgowej	1/339 (<1%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Zapalenie tarczycy	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zapalenie trzustki	3/339 (1%)	x	x	2/339 (1%)	x	x
Zmęczenie	x	90/265 (34%)	Hanna 2004	x	20/340 (6%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
Zmiana stężenia hemoglobiny	x	x	x	x	11/265 (4%)	Hanna 2004
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	x	21/265 (8%)	Hanna 2004	x	5/265 (2%)	Hanna 2004

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Inne	x	x	x	x	2/75 (3%)	Vergnenegre 2011

a) Uwzględnione badania dla ramienia PMX, MA – metaanaliza.

b) Dla ramienia PEMBR raportowano AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥2 pacjentów w grupach leczonych PEMBR 2 mg/kg mc. lub PEMBR 10 mg/kg mc. (w tabeli przedstawiono dane tylko dla PEMBR 2 mg/kg mc.).

c) Dla ramienia PMX raportowano AE niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4.

**Tabela 88.**

**Zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za (prawdopodobnie) związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP**

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
<b>AE ogółem</b>	215/339 (63%)	79/106 (75%)	Sun 2013	43/339 (13%)	22/106 (21%)	Sun 2013
<b>AE prowadzące do przerwania terapii</b>	15/339 (4%)	2/106 (2%)	Sun 2013	x	x	x
<b>Anemia</b>	10/339 (3%)	x	x	3/339 (1%)	x	x
<b>Bezsennaść</b>	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Biegunka</b>	24/339 (7%)	7/106 (7%)	Sun 2013	2/339 (1%)	0/106 (0%)	Sun 2013
<b>Ból</b>	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból brzucha</b>	5/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból głowy</b>	8/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból kończyn</b>	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból kości</b>	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból mięśni</b>	9/339 (3%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
<b>Ból pleców</b>	5/339 (2%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
<b>Ból stawów</b>	13/339 (4%)	x	x	0/339 (0%)	x	x

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Ból w jamie ustnej	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Choroba grypopodobna	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Choroba paznokci	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Czkawka	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Dreszcze	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Duszność	7/339 (2%)	x	x	2/339 (1%)	x	x
Działanie toksyczne na paznokcie	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Gorączka	10/339 (3%)	5/106 (5%)	Sun 2013	1/339 (<1%)	x	x
Gorączka neutropeniczna	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	2/106 (2%)	Sun 2013
Hipertrójglicerydemia	3/339 (1%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Hipoalbuminemia	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Hipoestezja	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Hipofosfatemia	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Hipokaliemia	x	x	x	x	0/106 (0%)	Sun 2013
Hipomagnezemia	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Infekcje kliniczne / mikrobiologiczne oceniane na podstawie liczby neutrofilii	x	x	x	x	0/106 (0%)	Sun 2013
Kandydoza jamy ustnej	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Kaszel	9/339 (3%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Krwawienie z nosa	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Leukopenia	3/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Limfopenia	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	1/106 (1%)	Sun 2013
Łysienie	3/339 (1%)	0/106 (0%)	Sun 2013	0/339 (0%)	x	x
Migotanie przedsionków	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nadczynność tarczycy	10/339 (3%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nadwrażliwość	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nadwrażliwość na lek	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nasilenie łzawienia	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Neuropatia obwodowa	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Neuropatia ruchowa	x	x	x	x	0/106 (0%)	Sun 2013
Neurotoksyczność	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Neutropenia	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Niedociśnienie	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Niedoczynność tarczycy	25/339 (7%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nieokreślony ból w klatce piersiowej	x	x	x	x	0/106 (0%)	Sun 2013
Niestrawność	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Nudności	37/339 (11%)	18/106 (17%)	Sun 2013	1/339 (<1%)	x	x
Obrzęk	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Obrzęk obwodowy	5/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/339 (1%)	5/106 (5%)	Sun 2013	0/339 (0%)	x	x
Odbarwienie paznokci	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x



AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Odwodnienie	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	14/339 (4%)	x	x	6/339 (2%)	x	x
Onycholiza	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Oslabienie	20/339 (6%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Oslabienie mięśni	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Parestezja	3/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Pokrzywka	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Reakcja związana z infuzją	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Spadek masy ciała	5/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Suchość oka	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Suchość skóry	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Suchość w ustach	5/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Świąd	25/339 (7%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Trombocytopenia	2/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Utrata łaknienia (anoreksja)	x	27/106 (25%)	Sun 2013	x	1/106 (1%)	Sun 2013
Zmniejszony apetyt	46/339 (14%)	x	x	3/339 (1%)	x	x
Wyciek wodnisty z nosa	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Wymioty	12/339 (4%)	15/106 (14%)	Sun 2013	0/339 (0%)	x	x
Wynaczynienie w miejscu infuzji	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	x	38/106 (36%)	Sun 2013	x	x	x
Wysięk opłucnowy	4/339 (1%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Wysięk osierdziowy (niezłóżliwy)	x	x	x	x	1/106 (1%)	Sun 2013
Wysypka	29/339 (9%)	19/106 (18%)	Sun 2013	1/339 (<1%)	x	x
Wysypka / łuszczenie się skóry	x	x	x	x	1/106 (1%)	Sun 2013
Wysypka plamkowo-grudkowata	6/339 (2%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Wysypka ze świądem	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	x	10/106 (9%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	x	27/106 (25%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	x	6/106 (6%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	x	11/106 (10%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia płuc / górnych dróg oddechowych	x	x	x	x	1/106 (1%)	Sun 2013
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	x	27/106 (25%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia smaku	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	x	7/106 (7%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	x	50/106 (47%)	Sun 2013	x	x	x
Zaburzenia żołądka i jelit	x	34/106 (32%)	Sun 2013	x	x	x
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	x	1/106 (1%)	Sun 2013	x	x	x

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Zakażenie dróg moczowych	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zakażenie płuc	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zapalenie błon śluzowych	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zapalenie błon śluzowych / jamy ustnej	x	x	x	x	1/106 (1%)	Sun 2013
Zapalenie jamy ustnej	13/339 (4%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zapalenie jelit				x	0/106 (0%)	Sun 2013
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	5/339 (2%)	x	x	3/339 (1%)	0/106 (0%)	Sun 2013
Zapalenie stawów	5/339 (2%)	x	x	1/339 (<1%)	x	x
Zapalenie żył	0/339 (0%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zaparcia	13/339 (4%)	x	x	0/339 (0%)	0/106 (0%)	Sun 2013
Zawroty głowy	5/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Złe samopoczucie	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zmęczenie	46/339 (14%)	34/106 (32%)	Sun 2013	4/339 (1%)	3/106 (3%)	Sun 2013
Zmiana liczby leukocytów	x	x	x	x	4/106 (4%)	Sun 2013
Zmiana liczby neutrofilii / granulocytów	x	x	x	x	5/106 (5%)	Sun 2013
Zmiana liczby płytek krwi	x	x	x	x	7/106 (7%)	Sun 2013
Zmiana stężenia hemoglobiny	x	x	x	x	7/106 (7%)	Sun 2013
Zmiana stężenia transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy	x	x	x	x	1/106 (1%)	Sun 2013

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło <sup>a</sup>
	PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>		PEMBR <sup>b</sup>	PMX <sup>c</sup>	
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/339 (0%)	14/106 (13%)	Sun 2013	0/339 (0%)	x	x
Zmniejszenie liczby limfocytów	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0/339 (0%)	13/106 (12%)	Sun 2013	0/339 (0%)	x	x
Zmniejszenie liczby płytek krwi	x	9/106 (8%)	Sun 2013	x	x	x
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	x	13/106 (12%)	Sun 2013	x	x	x
Zwiększenie stężenia gammaglutamylotransferazy	4/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zwiększenie stężenia we krwi hormonu stymulującego tarczycę	3/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	16/339 (5%)	27/106 (25%)	Sun 2013	2/339 (1%)	x	x
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	10/339 (3%)	18/106 (17%)	Sun 2013	2/339 (1%)	x	x
Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej we krwi	3/339 (1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	6/339 (2%)	x	x	0/339 (0%)	x	x
Zwiększone stężenie wolnej tyroksyny	1/339 (<1%)	x	x	0/339 (0%)	x	x

a) Uwzględnione badania dla ramienia PMX.

b) Dla ramienia PEMBR raportowano AE uznane za związane z leczeniem przez badacza niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).

c) Dla ramienia PMX raportowano AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4. W publikacji Sun 2013 niejasno określono czy zdarzenia niepożądane są uznane za związane z leczeniem (opisy w tekście) czy też uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (opisy w tabeli, w niniejszej analizie przyjęto to założenie).

Tabela 89.  
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	PEMBR (nb/Nb)	PMX (nk/Nk)
Duszności	6/339 (2%)	2/106 (2%)
Gorączka	2/339 (1%)	2/106 (2%)
Gorączka neutropeniczna	1/339 (<1%)	2/106 (2%)
Neutropenia	0/339 (0%)	0/106 (0%)
Wysięk osierdziowy	4/339 (1%)	2/106 (2%)
Zakażenie płuc	2/339 (1%)	0/106 (0%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym ( <i>pneumonia</i> )	15/339 (4%)	0/106 (0%)

## 17.6. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych)

Tabela 90.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme”

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [88]	Pemetreksed [93]	Docetaksel [100]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	74	617	2794
Ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych	3	45	93
Ogólna liczba raportów	27	226	1001
Infekcje	2/74 1/3	47/617 5/45	217/2794 28/93
Nieprawidłowe wyniki badań	3/74 0/3	56/617 0/45	104/2794 1/93
Nowotwory	3/74 0/3	43/617 5/45	23/2794 6/93
Problemy związane z lekiem	x	x	14/2794 0/93
Procedury medyczne i chirurgiczne	x	1/617 0/45	2/2794 0/93
Urazy	2/74 0/3	18/617 0/45	27/2794 1/93
Wady wrodzone	x	x	1/2794 0/93
Zaburzenia endokrynologiczne	x	x	1/2794 0/93
Zaburzenia krwi	1/74 0/3	42/617 1/45	133/2794 4/93
Zaburzenia metaboliczne	6/74 0/3	21/617 1/45	43/2794 0/93
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	2/74 0/3	11/617 0/45	154/2794 2/93
Zaburzenia naczyniowe	1/74 0/3	22/617 0/45	182/2794 3/93
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3/74 0/3	35/617 0/45	24/2794 0/93
Zaburzenia oddechowe	7/74 0/3	54/617 11/45	238/2794 5/93
Zaburzenia ogólne	8/74 1/3	74/617 11/45	455/2794 24/93
Zaburzenia oka	7/74 0/3	12/617 0/45	51/2794 0/93

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [88]	Pemetreksed [93]	Docetaksel [100]
Zaburzenia psychiczne	2/74 0/3	8/617 0/45	39/2794 0/93
Zaburzenia przewodu pokarmowego	11/74 1/3	63/617 1/45	291/2794 8/93
Zaburzenia serca	1/74 0/3	27/617 9/45	76/2794 6/93
Zaburzenia skóry	2/74 0/3	37/617 0/45	325/2794 0/93
Zaburzenia społeczne	x	x	3/2794 0/93
Zaburzenia ucha	1/74 0/3	1/617 0/45	7/2794 0/93
Zaburzenia układu immunologicznego	x	3/617 0/45	163/2794 2/93
Zaburzenia układu nerwowego	9/74 0/3	34/617 1/45	188/2794 1/93
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	x	x	9/2794 0/93
Zaburzenia wątroby	3/74 0/3	8/617 0/45	24/2794 2/93

Tabela 91.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [89]	Pemetreksed [94]	Docetaksel [101]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	2 464	14 015	44 700
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	81/2 464	858/14 015	2 287/44 700
Komplikacje związane z ciążą i porodem	2/2 464	0/14 015	31/44 700
Nieprawidłowe wyniki badań	102/2 464	1 001/14 015	2 579/44 700
Nowotwory	357/2 464	1 114/14 015	1 134/44 700
Procedury medyczne i chirurgiczne	35/2 464	65/14 015	71/44 700
Problemy związane z lekiem	1/2 464	0/14 015	69/44 700
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	246/2 464	624/14 015	780/44 700
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1/2 464	36/14 015	79/44 700
Zaburzenia endokrynologiczne	55/2 464	25/14 015	67/44 700
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	58/2 464	2 073/14 015	5 607/44 700
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	73/2 464	459/14 015	1 066/44 700
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	81/2 464	173/14 015	1 796/44 700
Zaburzenia naczyniowe	31/2 464	352/14 015	2 022/44 700
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	63/2 464	723/14 015	600/44 700
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	131/2 464	1 207/14 015	4 967/44 700
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	553/2 464	1 698/14 015	6 075/44 700
Zaburzenia oka	27/2 464	111/14 015	611/44 700
Zaburzenia psychiczne	40/2 464	121/14 015	417/44 700
Zaburzenia serca	40/2 464	365/14 015	1 312/44 700

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [89]	Pemetreksed [94]	Docetaksel [101]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	88/2 464	870/14 015	4 123/44 700
Zaburzenia społeczne	6/2 464	10/14 015	49/44 700
Zaburzenia ucha i błędnika	12/2 464	47/14 015	116/44 700
Zaburzenia układu immunologicznego	23/2 464	155/14 015	1 851/44 700
Zaburzenia układu nerwowego	130/2 464	556/14 015	2 365/44 700
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5/2 464	21/14 015	115/44 700
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	63/2 464	263/14 015	508/44 700
Zaburzenia żołądka i jelit	160/2 464	1 088/14 015	4 003/44 700

## 17.7. Badania w toku

**Tabela 92.**  
Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP (data przeszukania: 8 czerwca 2016 roku)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02444741 (faza I, II) [109]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, z co najmniej jedną zmianą nowotworową w płucach podatną na RTH i co najmniej jedną dodatkową zmianą	104	PEMBR + RTH stereotaktyczna PEMBR PEMBR + RTH „wide field” PEMBR + możliwa RTH „wide field”	Wrzesień 2015/brak danych (M.D. Anderson Cancer Center)
<b>NCT02382406 (faza I, II) [110]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z uprzednio nieleczonym NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV stadium, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	67	CBP Nab-PAC PEMBR	Czerwiec 2015/Maj 2019 (Nisha Mohindra, MD)
<b>NCT02574598 (faza II) [111]</b>	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV stadium lub po nawrocie choroby, leczonej uprzednio chirurgicznie lub poprzez RTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	70	PEMBR + DCT DCT	Czerwiec 2016 2015/Październik 2017 (Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico)
<b>NCT02775435 (MK-3475-407/KEYNOTE-407) (faza III) [112]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z nieleczonym uprzednio systemową CTH płaskonabłonkowym NDRP w IV stadium zaawansowania, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, z oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies.	560	PEMBR + CBP + PAC/Nab-PAC PLC + CBP + PAC/Nab-PAC	Czerwiec 2016/Sierpień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02142738, (MK-3475-024/KEYNOTE-024) (faza III) [113]</b>	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z uprzednio nieleczonym NDRP w IV stadium zaawansowania (przerzuty), bez aktywującej mutacji genu EGFR lub rearanżacji ALK, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies.	305	PEMBR PMX + CBP PMX + CIS GEM + CBP GEM + CIS	Sierpień 2014/Maj 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02638090 (faza I, II) [114]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania, po progresji (z zastosowaniem co najmniej 1 poprzedniej linii leczenia) z mierzalną postacią choroby, ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG	100	PEMBR PEMBR + Vorinostat	Luty 2016/Listopad 2017 (H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute)
<b>NCT02364609 (faza I) [115]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z nieuleczalnym, zaawansowanym przerzutowym/nawrotowym NDRP, ze stwierdzoną aktywującą mutacją EGFR, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies., u których występuje oporność na erlotynib	38	PEMBR + AFA	Wrzesień 2015/Grudzień 2018 (University of California, Davis)



Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02621398 (faza I) [116]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z NDRP w stadium zaawansowania II, IIIA lub IIIB, ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	30	RTH + CBP + PAC + PEMBR	Kwiecień 2016/Wrzesień 2019 (Rutgers, The State University of New Jersey)
<b>NCT02581943 (faza II) [117]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z zaawansowanym/przerzutowym (stadium zaawansowania IIIB/IV) lub nawrotowym (progresja po zabiegu chirurgicznym lub CTH + RTH) NDRP, ze stanem sprawności 2 wg ECOG	20	PEMBR PEMBR + CBP + PAC	Październik 2015/Październik 2018 (Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University)
<b>NCT01905657/M K-3475-KEYNOTE E-010 (faza II, III) [64]</b>	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1(+), z progresją po wcześniejszym leczeniu przynajmniej 2 cyklami z zastosowaniem schematów opartych na pochodnych platyny, z oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies. oraz stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	1034	PEMBR (wysoka dawka) PEMBR (niska dawka) DCT	Sierpień 2013/Marzec 2019 (Merck Sharp&Dohme Corp.)
<b>NCT02511184 (faza I) [118]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z nieleczonym uprzednio systemową CTH niepłaskonabłonkowym NDRP ze stwierdzoną rearanzacją genu ALK, który nie podlega lokalnie zaawansowanemu leczeniu	70	PEMBR + kryzotyń b	Październik 2015/Wrzesień 2018 (Pfizer)
<b>NCT02316002 (faza II) [119]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia po zakończeniu jakiejkolwiek terapii w leczeniu przerzutowego (oligometastatycznego) NDRP, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	42	PEMBR	Grudzień 2014/Grudzień 2017 (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)
<b>NCT02492568 (faza II) [120]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania, leczeni co najmniej 1 wcześniejszym schematem CTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	74	PEMBR + RTH stereotaktyczna PEMBR	Lipiec 2015/Październik 2016 (The Netherlands Cancer Institute)
<b>NCT02504372/M K-2475-091 KEYNOTE-091, PEARLS (faza III) [121]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IB (T $\geq 4$ ) lub II–IIIA po resekcji guza (dopuszczalna terapia adjuwantowa) ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	1380	PEMBR PLC	Listopad 2015/Wrzesień 2022 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02578680; MK-3475-189/KEYNOTE-189 (faza III) [122]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, bez określonego statusu genu EGFR i ALK, którzy nie otrzymywali wcześniej złożonej terapii, , których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies. a stan sprawności wynosi 0 lub 1 wg skali ECOG	570	PEMBR + CBP/CIS + PMX PLC + CBP/CIS + PMX	Styczeń 2016/Marzec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02451930 (faza I) [123]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV, z progresją po co najmniej 1 schemacie CTH opartej na pochodnych platyny, z mierzalną postacią choroby, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG	75	PEMBR + necitumumab	Wrzesień 2015/Maj 2018 (Eli Lilly and Company)
<b>NCT02681549 (II faza) [124]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej ≥18 roku życia z niepłaskonabłonkowym NDRP lub czerniakiem, u których występują wcześniej nieleczone przerzuty do mózgu, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG	53	PEMBR + BEW	Maj 2016/ Maj 2019 (Yale University)
<b>NCT02220894, MK-3475-042/KEYNOTE-042 (faza III) [125]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio nieleczeni za pomocą CTH (dopuszczalna wcześniejsza CTH adjuwantowa i neoadjuwantowa CTH) pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1(+),których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies. a stan sprawności wynosi 0 lub 1 wg skali ECOG	1240	PEMBR CBP + PMX CBP + PAC	Październik 2014/Luty 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp)
<b>NCT01840579 MK-3475-011/KEYNOTE-011 (I faza) [126]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥20 roku życia z: • litym guzem, chorobą ulegającą progresji z przerzutami lub w zaawansowanym stadium, nieskłonni do terapii miejscowej, • NDRP w stadium IIIB/IV	48	PEMBR (2 mg, 10 mg) PEMBR (200 mg) + CIS/PMX PEMBR (200 mg) + CBP/PAC PEMBR (200 mg) + CBP/Nab-PAC PEMBR (200 mg) + CBP/PMX	Kwiecień 2013/Grudzień 2017 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02658097 (faza II) [127]</b>	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z uprzednio leczonym NDRP w stadium zaawansowania IV, ze stanem sprawności ≥2 wg skali ECOG	66	PEMBR + SFRT PEMBR	Czerwiec 2016/Czerwiec 2018 (Case Comprehensive Cancer Center)
<b>NCT02443324 (faza I) [128]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym: • •NDRP z udokumentowaną progresją po 1–3 liniach leczenia, • gruczolakorakiem GEJ z udokumentowaną progresją po 1–2 liniach leczenia, • rakiem dróg moczowych po 1–3 liniach leczenia.	92	PEMBR + ramucyrumab	Lipiec 2015/Luty 2017 (Eli Lilly and Company)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02007070, MK- 3475-025/KEYNOTE-025 (faza I) [129]</b>	nRC T, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci $\geq 20$ roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV, z ekspresją PD-L1, z progresją lub nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem schematów opartych na pochodnych platyny, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG	24	PEMBR	Luty 2014/Wrzesień 2016 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02475213 (I faza) [130]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, czerniakiem lub rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	75	PEMBR + MGA271	Lipiec 2015/Sierpień 2020 (MacroGenics)
<b>NCT02422381 (faza I/II) [131]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z zaawansowanym NDRP, którzy stosowali wcześniej 1–3 linie leczenia CTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG	46	PEMBR + GEM	Kwiecień 2015/Kwiecień 2021 (Providence Health & Services)
<b>NCT02043665, STORM KEYNOTE 200 (faza I) [132]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z potwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NDRP,</li> <li>• rakiem pęcherza,</li> <li>• przerzutowym rakiem prostaty,</li> <li>• czerniakiem w IIIC lub IV stadium zaawansowania.</li> </ul>	90	PEMBR + CV21	Styczeń 2014/Sierpień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02085070 (II faza) [133]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP (stadium IV; z ekspresją PD-L1, przerzuty do mózgu) lub z przerzutowym czerniakiem z nieleczonymi przerzutami do mózgu, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies., a stan sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG	64	PEMBR	Marzec 2014/Grudzień 2018 (Yale University)
<b>NCT02546986 (II faza) [134]</b>	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP (stadium zaawansowania IIIB lub IV), którzy stosowali wcześniej 1 linię leczenia opartą na pochodnych platyny, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	90	PEMBR + azacytydyna PEMBR + PLC	Październik 2015/Maj 2017 (Celgene Corporation)
<b>NCT02733250, URCOH-PMS-001 (faza I, II) [135]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci powyżej $\geq 18$ roku życia z wcześniej nieleczonym zaawansowanym/przerzutowym (stadium zaawansowania III/IV) NDRP	36	PEMBR + Nab-PAC	Kwiecień 2016/Grudzień 2020 (Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM))
<b>NCT02039674/ KEYNOTE-021 (faza I, II) [136]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP (stadium zaawansowania IIIB lub IV) lub w stadium I–IIIA (z progresją po $>1$ roku stosowania adjuwantowej CTH i braku nawrotowej choroby), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	308	PEMBR + CBP + PAC +/- BEW PEMBR + CBP + PMX PEMBR + IPI PEMBR + erlotynib PEMBR + GEF	Luty 2014/Czerwiec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02713529 (faza I, II) [137]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym NDRP, rakiem jelita grubego, rakiem trzustki, oporni lub nietolerujący standardowego leczenia przeciwnowotworowego, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	197	PEMBR + AMG820	Kwiecień 2016/Styczeń 2019 (AMGEN)
<b>NCT02661100 (faza I, II) [138]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Uprzednio leczeni pacjenci ≥18 roku życia NDRP, rakiem piersi, rakiem układu moczowego lub czerniakiem, ze ekspresją NY-ESO-1, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	26	CDX-1401 + Poly-ICLC + PEMBR	Lipiec 2016/Lipiec 2018 (Case Comprehensive Cancer Center)
<b>NCT02407171 (faza I, II) [139]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP lub przerzutowym czerniakiem, ze stanem sprawności 0–2 wg ECOG	60	PEMBR + RTH stereotaktyczna	Marzec 2015/Grudzień 2018 (Yale University)
<b>NCT02733159 (II faza) [140]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP i stwierdzoną ekspresją PD-L1, ze stanem sprawności 2 wg ECOG oraz z oczekiwaną długością życia >12 tyg.	60	PEMBR	Kwiecień 2016/ Marzec 2019 (University of Birmingham)
<b>NCT02448303, KEYNOTE 166 (faza II) [141]</b>	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥18 roku życia z nawrotowym lub przerzutowym NDRP, jak również z progresją choroby po wcześniejszym stosowaniu 1 schematu CTH opartego na pochodnych platyny, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	74	PEMBR PEMBR + ACP-196	Maj 2015/Grudzień 2017 (Acerta Pharma BV)
<b>NCT01295827 MK-3475-001/KEYNOTE-001 (I faza) [142]</b>	nRC T (części A, C, D), RCT (części B, E, F), O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥18 roku życia z postępującym zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym guzem.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• A – pacjenci z czerniakiem, każdego typu rakiem, postępującą przerzutową chorobą, postępującą zaawansowaną miejscowo chorobą, którą nie leczy się terapią umiejscowioną,</li> <li>• B, D – pacjenci z czerniakiem,</li> <li>• C, E – pacjenci z NDRP,</li> <li>• F – pacjenci z NDRP w stadium IV z ekspresją PD-L1.</li> </ul>	1260	PEMBR w różnych dawkach (1,3,10 mg/kg)	Marzec 2011/Styczeń 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
<b>NCT02705820, SWIPE (II faza) [143]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym NDRP, leczonych dwulekowymi schematami CTH opartymi na pochodnych platyny, u których nie doszło do progresji, ze stanem sprawności 0 do 2 wg ECOG	48	PEMBR	Kwiecień 2016/ Lipiec 2020 (Bank of Cyprus Oncology Centre)
<b>NCT02564380, PRIMUS (faza II) [144]</b>	RCT, Z	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, leczonych schematami CTH opartymi na pochodnych platyny	130	PEMBR PLC	Styczeń 2016/Wrzesień 2019 (AIO-Studien-gmbH)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02528357 (faza I) [145]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z miejscowo zaawansowanym, opornym lub przerzutowym litym nowotworem (NDRP, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak nerkowo komórkowy, czerniak, rak pęcherza moczowego, mięsak tkanek miękkich, potrójnie ujemny rak piersi, rak jelita grubego) ulegającym progresji po zastosowaniu standardowej terapii właściwej dla danego typu guza (max. 5 linii terapii), których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg.	264	PEMBR + GSK3174998 GSK3174998	Wrzesień 2015/Styczeń 2020 (GlaxoSmithKline)
<b>NCT02437136 (faza I, II) [146]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z opornym/przerzutowym NDRP lub czerniakiem, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	175	PEMBR + entinostat	Lipiec 2015/Październik 2019 (Syndax Pharmaceuticals)
<b>NCT02637531 (faza I) [147]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP lub czerniakiem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe oraz których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies.	150	PEMBR + IPI-549 IPI-549	Grudzień 2015/Wrzesień 2019 (Infinity Pharmaceuticals, Inc.)
<b>NCT02595866 (faza I) [148]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z HIV i nawrotowym, opornym lub rozszanym nowotworem złośliwym (m.in. przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP w stadium IIIA, IIIB, IV, ulegającym progresji po co najmniej 1 linii wcześniejszej terapii)	36	PEMBR	Luty 2016/Kwiecień 2018 (National Cancer Institute (NCI))
<b>NCT02452424 (faza I, II) [149]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym czerniakiem lub innym litym guzem (NDRP, rakiem jajnika, potrójnie ujemnym rakiem piersi, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, rakiem pęcherza, gruczolakorakiem przewodów trzustkowych, rakiem żołądka), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	400	PEMBR + PLX3397	Czerwiec 2015/Lipiec 2019 (Plexxikon)
<b>NCT02684461 (faza II) [150]</b>	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z przerzutowym NDRP (stadium IV), uprzednio leczeniu 4–6 cyklami CTH opartej na związkach platyny, która nie zawiera taksanów	105	PEMBR + Nab-PAC PEMBR->Nab-PAC Nab-PAC->PEMBR	Czerwiec 2016/ Czerwiec 2019 (UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center)
<b>NCT02646748 (faza I) [151]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (rakiem endometrium, rakiem jelita grubego, guzami z niedoborem MMR, rakiem nerkowokomórkowym, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, potrójnie ujemnym rakiem piersi, rakiem układu moczowo-płciowego (z nabłonka przejściowego)), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	78	PEMBR + INCB039110 PEMBR + INCB050465	Styczeń 2016/Grudzień 2017 (Incyte Corporation)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02501096 (faza I, II) [152]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (NDRP, rakiem nerki, rakiem trzonu macicy, rakiem urotelialnym, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, czerniakiem), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg.	150	PEMBR + lenvatynib	Lipiec 2015/Październik 2017 (Eisai Inc.)
<b>NCT02343952 (faza II) [153]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z nieoperacyjnym NDRP stopnia IIIA i IIIB, po leczeniu RTH + CTH	93	PEMBR	Marzec 2015/Styczeń 2018 (Nasser Hanna, M.D.)
<b>NCT02608385 (faza I) [154]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z nieuleczalnym zaawansowanym litym guzem (NDRP, rakiem nerki), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	138	PEMBR + RTH stereotaktyczna	Grudzień 2015/ Grudzień 2017 (University of Chicago)
<b>NCT02432963 (faza I) [155]</b>	nRC T, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥18 roku życia z nieuleczalnym zaawansowanym litym guzem (rakiem pęcherza moczowego, rakiem jelita grubego, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, rakiem wątrobowokomórkowym, czerniakiem, NDRP, rakiem odbytnicy, rakiem nerkowokomórkowym, mięsakiem tkanek miękkich, potrójnie negatywnym rakiem piersi)	12	PEMBR + MVA-p53 vaccine	Listopad 2015/Listopad 2016 (City of Hope Medical Center)
<b>NCT02079636 (faza I) [156]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP w stadium IV, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg.	180	PEMBR + ademaciclib abemaciclib + PMX abemaciclib + GEM abemaciclib + ramucirumab abemaciclib + LY3023414	Marzec 2014/Luty 2017 (Eli Lilly and Company)
<b>NCT02178722 (faza I, II) [157]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP, rakiem komórek przejściowych przewodu moczowo-płciowego, rakiem nerki, potrójnie negatywnym rakiem piersi, gruczolakorakiem endometrium, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg.	374	PEMBR + INCB024360	Czerwiec 2014/ Listopad 2017 (Incyte Corporation)
<b>NCT02758587 (faza I, II) [158]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (NDRP, rakiem trzustki, międzybłonniakiem), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies.	59	PEMBR + Defacytyn b	Czerwiec 2016/Grudzień 2020 (NHS Greater Glasgow and Clyde)
<b>NCT02779751 (faza II) [159]</b>	nRC T, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania (mutacja KRAS PD-L1(+)) lub w typie płaskonabłonkowym lub z rakiem piersi w IV stadium zaawansowania	75	PEMBR + ademaciclib	Lipiec 2016/Lipiec 2018 (Eli Lilly and Company)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
<b>NCT02591615 (faza II) [160]</b>	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio nieleczeni, pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies., ze stanem sprawności lub 1 wg ECOG	90	PEMBR + CBP + PAC + PMX CBP + PAC + PMX	Marzec 2016/Marzec 2017 (Alliance Foundation Trials, LLC.)
<b>NCT02563548 (faza I) [161]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, po niepowodzeniu 1 cyklu CTH opartej na platynie lub gruczolakorakiem żołądka po niepowodzeniu 1 cyklu CTH	81	PEMBR + enzym PEGPH20	Październik 2015/Kwiecień 2018 (Halozyme Therapeutics)
<b>NCT02346955 (faza I) [162]</b>	nRC T, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z nawrotowym nowotworem złośliwym, w tym NDRP, czerniakiem, rakiem jajnika, rakiem pęcherza moczowego, rakiem jelit, ze stanem sprawności lub 1 wg ECOG	196	CM-24 +PEMBR CM-24	Luty 2015/Maj 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp)
<b>NCT02303990 (faza I) [163]</b>	bd	W trakcie rekrutacji	Pacjenci $\geq 18$ roku życia z NDRP lub czerniakiem w IV stadium zaawansowania po wcześniejszym leczeniu anty-PD1 lub rakiem piersi, rakiem trzustki lub innymi nowotworami przerzutowymi po niepowodzeniu 1 terapii systemowej	70	PEMBR + RTH hipofrakcyjna	Luty 2015/Luty 2017 (bramson Cancer Center of the University of Pennsylvania)

AFA – afatynib; CBP – karboplatyna; DCT – docetaksel; GEM – gemcytabina; O – badanie otwarte; PAC – paklitaksel; PLC – placebo; PMX – pemetreksed; SFRT – jednofrakcyjna nieablastyczna radioterapia; Z – badanie zaślepienie

## 17.8. Badania wykluczone z analizy

**Tabela 93.**  
**Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia**

Lp.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Aguiar 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[164]
2.	Aguiar 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne	[165]
3.	Barbee 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[166]
4.	Bianic 2011	Metodyka	Opracowanie wtórne	[167]
5.	Di 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[105]
6.	Di Maio 2009	Metodyka	Opracowanie wtórne	[168]
7.	Ganguli 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne	[169]
8.	Garon 2014a	Interwencja	PEMBR w dawce 10 mg/kg	[170]
9.	Garon 2014b	Interwencja	PEMBR w dawce 10 mg/kg	[171]
10.	Garon 2015	Populacja	Populacja mieszana (pacjenci uprzednio nieleczeni – I linia 67%)	[17]
11.	He 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[106]
12.	Jia 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne	[103]
13.	Karayama 2013	Populacja	Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie I linii	[172]
14.	Li 2012	Interwencja	Analiza ograniczona tylko do 2-ch cykli leczenia, po której dokonano oceny niezależnie od statusu choroby (progresja/odpowiedź na leczenie itp.). Zaplanowano podanie i ocenę efektywności po tylko 2 cyklach (1 cykl: 21 dni) terapii PMX/DCT. Pacjenci bez progresji choroby po 2 cyklu leczenia mogli dalej stosować PMX/DCT, jednak wyniki analizy ich nie obejmują.	[173]
15.	Mok 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	[174]
16.	Noble 2006	Metodyka	Opracowanie wtórne	[175]
17.	Perez-Moreno 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne	[107]
18.	Shaw 2012	Interwencja	Pacjenci leczeni PMX lub DCT analizowani jako jedno ramię badania	[176]
19.	Shimizu 2016	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[177]
20.	Shukuya 2015	Metodyka	Badanie nierandomizowane	[178]