

ANALIZA KLINICZNA

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W PIERWSZOLINIOWEJ TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 1.0



[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	11
2.3. Wyszukiwanie badań	13
2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	14
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	14
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	15
2.4. Ekstrakcja danych z badań	15
2.5. Analiza statystyczna wyników.....	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	17
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	17
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	18
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	21
4.1. Przeżycie całkowite	21
4.2. Progresja choroby	21
4.3. Odpowiedź na leczenie	23
4.4. Jakość życia	24
4.5. Przerwanie terapii	27
4.6. Zdarzenia niepożądane.....	28
5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	33
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	34
6.1. Opracowania wtórne obejmujące analizę bezpieczeństwa	34
6.2. Alerty i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	37
7. OPRACOWANIA WTÓRNE	42

8. WNIOSKI	45
9. OGRANICZENIA.....	46
10. DYSKUSJA	47
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	50
12. BIBLIOGRAFIA	51
13. SPIS TABEL	56
14. SPIS RYSUNKÓW.....	58
15. ANEKS	59
15.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji naukowej.....	59
15.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	62
15.3. Charakterystyka badania włączonego do analizy	62
15.4. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych).....	65
15.5. Badania w toku.....	68
15.6. Badania wykluczone z analizy	72

INDEKS SKRÓTÓW

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

MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
Nb	Liczebność grupy badanej
ND	Nie dotyczy
NNH	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>)
Nk	Liczebność grupy kontrolnej
NNT	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>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PD-L1 TPS	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (<i>PD-L1 tumour proportion score</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PLC	Placebo
PMX	Pemetreksed (<i>Pemetrexed</i>)

PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie antynowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina
95%CI	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 u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD L1 , ang. programmed death protein 1 ligand) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR/rearanżacji ALK.

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni terapią systemową z powodu zaawansowanego (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR/rearanżacji ALK.

Interwencja

Oceniana technologia medyczna obejmuje monoterapię pembrolizumabem (PEMBR) w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie.

Komparatory

Komparator dla PEMBR stanowi standardowa terapia (SoC, ang. standard of care) obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą zw. platyny (cisplatynę lub karboplatynę).

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 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 badań bezpośrednio porównujących PEMBR z komparatorem, a także badań oceniających efektywność rzeczywistą PEMBR.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 974 pozycje literaturowe (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 1 badanie RCT dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z uprzednio nieleczonym NDRP (KEYNOTE-024), z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, bez obecności mutacji EGFR/rearanżacji ALK.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad SoC w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,60 [0,41; 0,89]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,50 [0,37; 0,68]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,61 [1,18; 2,20], NNT = 6 [4; 16]).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mimo dwukrotnie dłuższej ekspozycji na badaną interwencję, odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, w tym tych w stopniach 3–4, był istotnie statystycznie niższy u osób leczonych PEMBR w porównaniu z SoC. Co istotne, jedynymi zdarzeniami o podłożu immunologicznym stopnia 3–4., które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych leczonych PEMBR, były ciężkie reakcje skórne (6 osób), zapalenie płuc (4 osoby) oraz zapalenie okrężnicy (2 osoby). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 5. w żadnej z grup. Stosowanie PEMBR w porównaniu z SoC zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem obejmujących dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, wymioty), zmęczenie i gorączkę, a także obejmujących wpływ na parametry laboratoryjne krwi, jak anemia, neutropenia, małopłytkowość czy zmniejszenie stężenia kreatyniny we krwi.

■ Jakość życia chorych

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów stosujących PEMBR w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC odnośnie do:

- globalnej oceny stanu zdrowia,
- funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego.
- oceny objawów.

■ Wnioski końcowe

PEMBR stosowany w monoterapii w stałej dawce 200 mg raz na 3 tygodnie jest terapią o potwierdzonej skuteczności w leczeniu I 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. PEMBR w porównaniu z SoC wydłuża czas przeżycia całkowitego pacjentów, a także czas wolny od progresji choroby. Ponadto, terapia PEMBR w porównaniu z SoC wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. PEMBR wydaje się być mniej toksyczną interwencją niż standardowa chemioterapia, a także ma korzystny wpływ na jakość życia pacjentów.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

Populacja docelowa:

- dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni terapią systemową z powodu zaawansowanego (stoper IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK

Interwencja:

- pembrolizumab (PEMBR) w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie.

Komparatory:

- standardowa terapia (SoC, ang. *standard of care*) obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą zw. platyny (cisplatinę lub karboplatinę).

Punkty końcowe

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

Metodyka badań:

- randomizowane badania kliniczne (RCT), niezależnie od obecności zaślepienia.
- nierandomizowane badania kliniczne,
- badania obserwacyjne,
- rejestry pacjentów.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań 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.

2.2. 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.

Tabela 1.
Zakres analizy klinicznej (PICO)

Kryteria	Populacja	Interwencja	Komparatory	Punkty końcowe	Metodyka
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Uprzednio nieleczeni pacjenci z zaawansowanym NDRP • Obecność ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab w dawce 200 mg podawany co 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa (SoC): chemioterapia dwulekowa zawierająca związku platyny 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite • Przeżycie wolne od progresji choroby • Odpowiedź na leczenie • Jakość życia • Toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne • Badania obserwacyjne • Rejestry pacjentów
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z uprzednio leczonym NDRP • Pacjenci z obecnością mutacji EGFR lub rearanzacji ALK 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab stosowany w dawce innej niż 200 mg co 3 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • Pojedyncze przypadki (<i>case studies</i>)
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • Włączano także badania, w których nie było komparatora (badania oceniające skuteczność/bezpieczeństwo PEMBR) 		<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • Włączano także opracowania wtórne – przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny PEMBR

2.3. Wyszukiwanie badań

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 (MC, PN). 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 (MC). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (PN).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.1)

2.3.1. 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), The European Society for Medical Oncology (ESMO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD / Merck).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w listopadzie 2016 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.1).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MC, PN). 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 (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. 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.

Ponadto, dla każdego badania randomizowanego oceniono ryzyko błędu systematycznego zgodnie z metodologią zaprezentowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która bierze pod uwagę:

- błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem na alokację uczestników do poszczególnych grup,
- błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,
- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,
- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).

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 ECOG, 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).

2.4. Ekstrakcja danych z badań

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (MC). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (PN).

2.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (MC). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (PN).

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).

Dane ciągłe prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD).

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci median oraz hazardów względnych (HR).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Curvesnap 1.1.,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

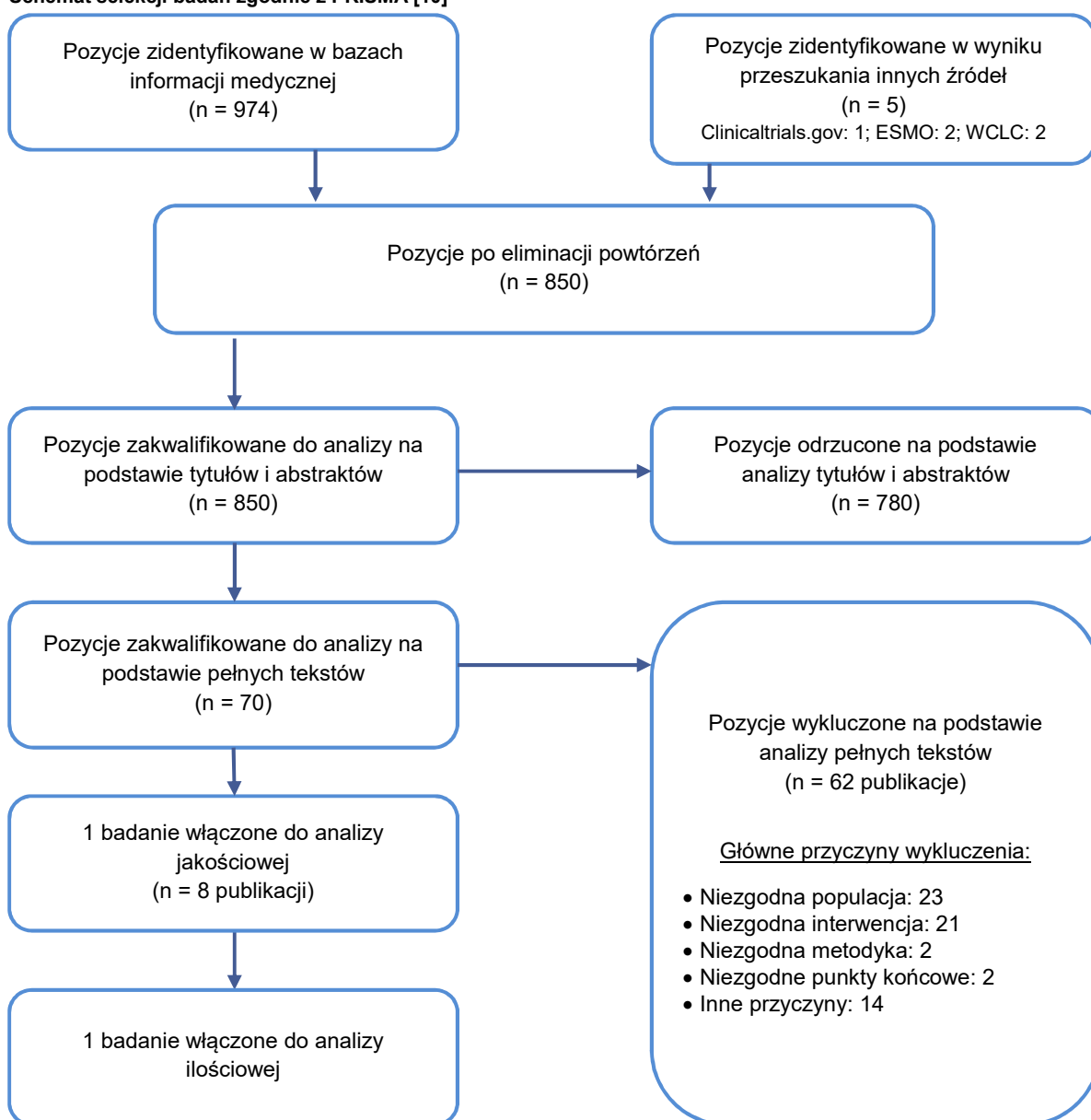
Przeszukanie baz informacji medycznej z użyciem zaprojektowanych strategii wyszukiwania pozwoliło odnaleźć 974 pozycje bibliograficzne. Wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych przeprowadzono poprzez analizę tytułów i abstraktów. Do etapu analizy pełnych tekstów włączono 70 pozycji literaturowych. Dodatkowe przeszukanie stron internetowych towarzystw naukowych oraz stron producentów leków umożliwiło odnalezienie 5 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (KEYNOTE-024) opisane w 8 publikacjach (Rysunek 1, Tabela 2). Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 0).

Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Porównanie	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.			Brahmer 2015a	Abstrakt konferencyjny	[4]
2.			Brahmer 2015b	Abstrakt konferencyjny	[5]
3.			Brahmer 2016a	Abstrakt konferencyjny	[6]
4.	KEYNOTE-024	PEMBR vs SoC	Brahmer 2016b	Prezentacja konferencyjna	[8]
5.			Reck 2016a*	Publikacja pełnotekstowa	[7]
6.			Reck 2016b	Abstrakt konferencyjny	[8]
7.			Reck 2016c	Prezentacja konferencyjna	[8]
8.			NCT02142738	Raport z clinicaltrials.gov	[9]

* Gwiazdką oznaczono publikację główną.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [10]



3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (KEYNOTE-024, typ IIA wg AOTMiT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) ze standardową terapią (SoC). Populację stanowili dorośli pacjenci, ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG, u których potwierdzono histologicznie lub cytologicznie NDRP w IV stopniu zaawansowania. Istotnym kryterium włączenia do badania była obecność ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS \geq 50%). Pacjenci nie mogli stosować uprzednio systemowego leczenia w stadium IV NDRP. Kryterium wykluczającym pacjentów z badania była również obecność aktywującej mutacji EGFR lub obecność rearanżacji genu ALK.

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, przydział do grup odbywał się na podstawie wyników centralnej randomizacji komputerowej z wykorzystaniem IVRS, ze stratyfikacją odnośnie do: stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony). Badanie zostało zaprojektowane celem wykazania wyższości PEMBR w porównaniu ze standardową terapią (hipoteza typu *superiority*). Do grupy badanej (PEMBR) włączono 154 pacjentów, do grupy kontrolnej (SoC) 151 pacjentów.

Pacjenci z grupy badanej otrzymywali PEMBR w stałej dawce 200 mg podawanej dożylnie w 1.dniu, trwającego 3 tygodnie cyklu leczenia. W grupie kontrolnej, w zależności od decyzji lekarza prowadzącego, stosowano jeden z poniższych schematów (przy czym schematy zawierające PMX dopuszczano wyłącznie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem NDRP):

- CRB (AUC¹ 5–6) + PMX (500 mg/m²) podawane *i.v.* we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez 4–6 cykli (44% pacjentów)
- CIS (75 mg/m²) + PMX (500 mg/m²) podawane *i.v.* we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez 2–4 cykli (24% pacjentów);
- CRB (AUC 5–6) + GEM (1250 mg/m²) podawane *i.v.* we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez 4–6 cykli (13% pacjentów);
- CIS (AUC 5–6) + GEM (1250 mg/m²) podawane *i.v.* we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez 4–6 cykli (7% pacjentów);
- CRB (AUC 5–6) + PAX (200 mg/m²) podawane *i.v.* we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez 4–6 cykli (11% pacjentów).

Pacjenci z grupy SoC, u których wystąpiła potwierdzona radiologicznie progresja, mogli rozpocząć terapię PEMBR. Leczenie PEMBR po terapii standardowej rozpoczęło w ten sposób 44% pacjentów.

Protokół badania przewidywał przeprowadzenie dwóch analiz śródkresowych. Pierwszą z nich zaplanowano po osiągnięciu minimum 6-miesięcznego okresu obserwacji przez pierwszych 191 zrandomizowanych pacjentów. Przeprowadzenie II analizy śródkresowej zaplanowano po wystąpieniu co najmniej 175 przypadków progresji choroby lub zgonu pacjenta. Ostatecznie II analiza śródkresowa została przeprowadzona po wystąpieniu 189 przypadków progresji lub zgonu, w tym 108 zgonów pacjentów (punkt odcięcia danych 9 maja 2016 roku). W momencie przeprowadzania II analizy śródkresowej PEMBR otrzymywało 48% chorych, a SoC 10% pacjentów; mediana okresu obserwacji wyniosła 11,2 mies. (zakres 6,3–19,7 mies.), natomiast mediana okresu leczenia - 7 mies. w ramieniu PEMBR i 3,5 mies. w ramieniu kontrolnym.

Ze względu na potwierdzoną przewagę PEMBR nad SoC odnośnie do przeżycia całkowitego po II analizie śródkresowej podjęto decyzje o wcześniejszym zatrzymaniu badania, aby umożliwić pacjentom z grupy SoC rozpoczęcie leczenia PEMBR. Wszystkie dane dotyczące wyników badania KEYNOTE-24 pochodzą zatem z II analizy śródkresowej.

¹ AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *Area under the Cover*). Parametr ten informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu.

Oceniane grupy były homogeniczne pod względem odsetka mężczyzn, pochodzenia (miejsca rekrutacji), wyjściowego stanu sprawności wg ECOG i typu histologicznego NDRP. W grupie badanej w porównaniu z grupą nieco wyższy był odsetek pacjentów, którzy w przeszłości palili papierosy (75% vs 67%), a także odsetek chorych z przerzutami do mózgu (12% vs 7%). Mediana wieku pacjentów była podobna w obu grupach (PEMBR 64,5 roku, SoC 66 lat).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-24 było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia oraz występowanie zdarzeń niepożądanych (toksyczność terapii).

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast analiza bezpieczeństwa objęła pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (analiza zgodna z zmodyfikowaną intencją leczenia, mITT). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego, oceniane w oparciu o Cochrane Handbook, zostało uznane za niskie we wszystkich obszarach oprócz niejasnego ryzyka błędu selekcji dotyczącego procesu randomizacji oraz wysokiego ryzyka błędu wykonania ze względu na brak zaślepienia uczestników badania i badaczy (Tabela 3). Sponsorem badania była firma Merck. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.3).

Tabela 3.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Obszar	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	NJ	N	W	N	N	N	N
Uzasadnienie	Randomizacja centralna ze stratyfikacją; brak opisu dotyczącego sposobu randomizacji danych	Centralny system (IVRS)	Brak zaślepienia (badanie otwarte)	I ^o punkt końcowy (PFS) oceniany niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa mITT; kompletny opis utraty pacjentów z badania (przerwanie terapii 52% vs 70%), podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn	Kompletne wyniki dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu	Brak

W – wysokie; N – niskie; NJ – niejasne, brak możliwości oceny; IVRS Interactive voice response system

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzania II analizy śródkresowej (ang. *second interim analysis*) nie została osiągnięta w żadnej z grup. Stosowanie PEMBR w porównaniu z SoC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 4). Estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu w 12 miesiącu od momentu randomizacji wynosił 70% w ramieniu PEMBR oraz 54% w ramieniu SoC (Tabela 5).

Tabela 4.
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Mediana okresu obserwacji (zakres)	PEMBR		SoC		PEMBR vs SoC	
	Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
11,2 mies. (6,3–19,7)	154	NR	151	NR	0,60 [0,41; 0,89]	0,005

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 5.
Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] pozostających przy życiu dla PEMBR i SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Czas od randomizacji	PEMBR	SoC
6 mies.	80,2% [72,9; 85,7]	72,4% [64,5; 78,9]
12 mies.	70% [bd]	54% [bd]

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

4.2. Progresja choroby

W grupie PEMBR w porównaniu z SoC odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (Tabela 6). Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu od momentu randomizacji wynosił 48% w ramieniu PEMBR oraz 15% w ramieniu SoC (Tabela 7). Efekt terapeutyczny PEMBR w porównaniu z SoC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji był też zauważalny w rozpatrywanych podgrupach (Tabela 8, Rysunek 2). Wyniki analizy warstwowej wskazują, że korzyści związane z terapią PEMBR były szczególnie wysokie w grupie mężczyzn oraz w subpopulacji pacjentów leczonych schematami niezawierającymi pemetreksedu.

Tabela 6.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Mediana okresu obserwacji (zakres)	PEMBR		SoC		PEMBR vs SoC	
	Nb	Mediana [95%CI]	Nk	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
11,2 mies. (6,3–19,7)	154	10,3 mies. [6,7; NR]	151	6,0 mies. [4,2; 6,2]	0,50 [0,37; 0,68]	<0,001

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 7.

Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] wolnych od progresji choroby dla PEMBR i SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Czas od randomizacji	PEMBR	SoC
6 mies.	62,1% [53,8; 69,4]	50,3% [41,9; 58,2]
12 mies.	48% [bd]	15% [bd]

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

Tabela 8.

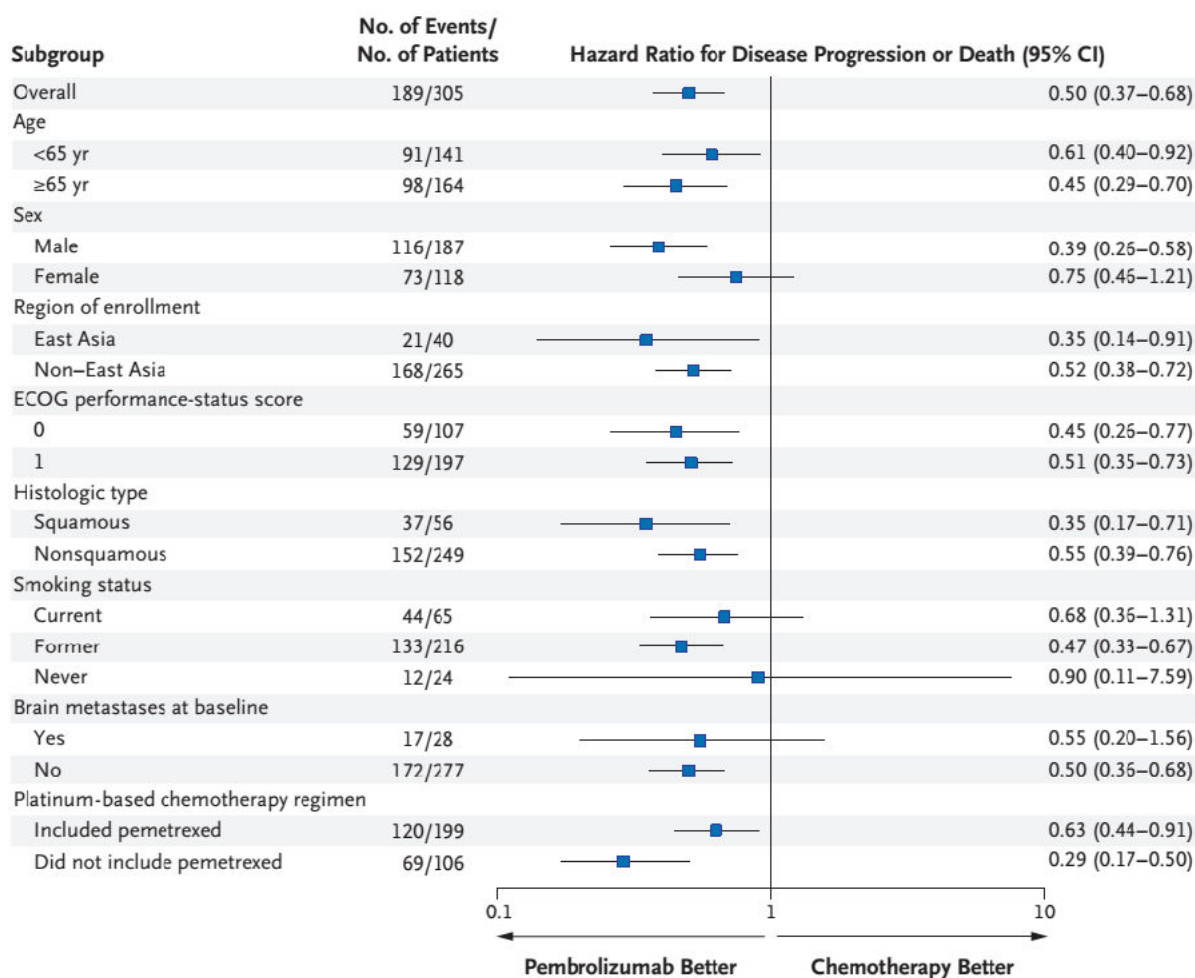
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Podgrupa	Liczba zdarzeń / pacjentów, n/N (%)	HR [95%CI] dla progresji choroby lub zgonu	Wartość p dla interakcji
Ogółem	189/305 (62%)	0,50 [0,37; 0,68]	x
Wiek	<65 lat	91/141 (65%)	0,61 [0,40; 0,92]
	≥ 65 lat	98/164 (60%)	0,45 [0,29; 0,70]
Płeć	Mężczyźni	116/187 (62%)	0,39 [0,26; 0,58]
	Kobiety	73/118 (62%)	0,75 [0,46; 1,21]
Miejsce rekrutacji	Azja Wschodnia	21/40 (53%)	0,35 [0,14; 0,91]
	Inne rejony	168/265 (64%)	0,52 [0,38; 0,72]
Status sprawności wg ECOG	0	59/107 (55%)	0,45 [0,26; 0,77]
	1	129/197 (65%)	0,51 [0,35; 0,73]
Rodzaj NDRP	Płaskonabłonkowy	37/56 (66%)	0,35 [0,17; 0,71]
	Nieplaskonabłonkowy	152/249 (61%)	0,55 [0,39; 0,76]
Status palenia tytoniu/papierosów	Obecnie	44/65 (68%)	0,68 [0,36; 1,31]
	W przeszłości	133/216 (62%)	0,47 [0,33; 0,67]
	Nigdy	12/24 (50%)	0,90 [0,11; 7,59]
Przerzuty do mózgu w wywiadzie	Tak	17/28 (61%)	0,55 [0,20; 1,56]
	Nie	172/277 (62%)	0,50 [0,36; 0,68]
Leczenie oparte na związkach platyny	Włączając PMX	120/199 (60%)	0,63 [0,44; 0,91]
	Wykluczając PMX	69/106 (65%)	0,29 [0,17; 0,50]

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

Rysunek 2.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ [7]



4.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie był 1,6-krotnie większy w ramieniu PEMBR w stosunku do SoC (Tabela 9). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla obu badanych opcji terapeutycznych wynosiła 2,2 mies. (Tabela 10). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wśród pacjentów leczonych PEMBR nie została osiągnięta, natomiast wśród pacjentów leczonych SoC wyniosła 6,3 mies. (Tabela 10).

Tabela 9.

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

Punkt końcowy	PEMBR	SoC	PEMBR vs SoC			Wartość P
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Różnica [95%CI]	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	
ORR	69/154 (45%)	42/151 (28%)	17% [6; 27] ^a	1,61 [1,18; 2,20]	NNT = 6 [4; 16]	0,0011
CR	6/154 (4%)	1/151 (<1%)	bd	5,88 [0,72; 48,29]	RD = 0,03 [-0,001; 0,07]	bd
PR	63/154 (41%)	41/151 (27%)	bd	1,51 [1,09; 2,08]	NNT = 8 [5; 31]	bd

PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

a) Różnica obliczana metodą Miettinen i Numminen, raportowana przez autorów badania.

Tabela 10.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Punkt końcowy	PEMBR		SoC		PEMBR vs SoC
	Nb	Mediana (zakres)	Nk	Mediana (zakres)	Wartość p
TTR	69	2,2 mies. (1,4–8,2)	42	2,2 mies. (1,8–12,2)	bd
DOR	69	NR ($\geq 1,9$ – $\geq 14,5$)	42	6,3 mies. ($\geq 2,1$ – $\geq 12,6$)	bd

Czas do uzyskania/trwania odpowiedzi został oszacowany w populacji pacjentów, którzy doświadczyli odpowiedzi na leczenie. Znak „ \geq ” oznacza, że odpowiedź trwała w momencie pomiaru w punkcie odcięcia (*at cutoff*).
 PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

4.4. Jakość życia

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/funkcjonalna,
- skala objawowa,
- skala ogólnego stanu zdrowia. [11, 12]

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został przetłumaczony i zwalidowany w 100 językach oraz zastosowany w około 3 tys. badań na całym świecie. Zgodnie z wynikami badania Maringwa 2011 przeprowadzonym na grupie pacjentów z rakiem płuca, szacowane minimalne istotne różnice (ang. *Minimal Important Differences, MID*)², zależą od tego czy pacjenci odczuwają poprawę czy też pogorszenie w obrębie danego komponentu EORTC QLQ-C30 (Tabela 11). [13, 14]

Tabela 11.

Oszacowane wartości MID w wybranych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [13]

Skala	Oszacowany MID	
	Poprawa komponentu	Pogorszenie komponentu
Funkcjonowanie fizyczne	9,5	4,6
Funkcjonowanie w rolach życiowych	14,7	5,5
Funkcjonowanie społeczne	5,7	7,9
Globalna ocena stanu zdrowia	4,4	4,4
Zmęczenie	14,5	6,11
Ból	16,2	3,7

² Minimalna istotna różnica (ang. *Minimal Important Differences, MID* - najmniejsza różnica, którą pacjenci uważają za ważną – czy to korzystną, czy też niekorzystną która skłoniłaby pacjenta lub lekarza do rozważenia zmiany postępowania.

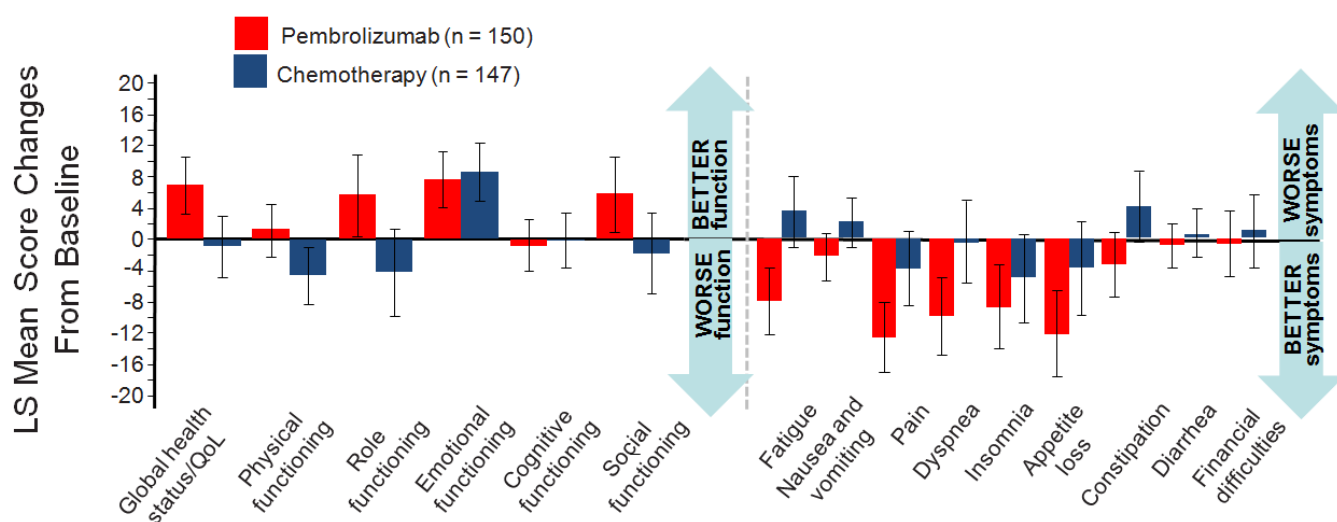
Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*) opracowany również przez organizację EORTC jest przykładem kwestionariusza przygotowanego do stosowania równoległe z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ-C30), w konkretnym rozpoznaniu nowotworowym: rak płuca. [11, 15]. Kwestionariusz ten został uznany za klinicznie użyteczne narzędzie do oceny objawów związanych z rakiem płuca u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono informacji dotyczących wartości MID stosowanych odrębnie w kwestionariuszu EORTC QLQ-LC13. [15, 16]

Po 15 tyg. leczenia wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów stosujących PEMBR w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC odnośnie do:

- globalnej oceny stanu zdrowia,
- funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych
- funkcjonowania społecznego,
- oceny objawów:
 - w skali podstawowej EORTC QLQ-C30: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, utraty apetytu występowania zaparć (Rysunek 3, Tabela 12),
 - w skali dostosowanej do raka płuca EORTC QLQ-LC13: duszność, neuropatia obwodowa, łysienie i ból w klatce piersiowej (Rysunek 4, Tabela 13).

Leczenie PEMBR w porównaniu z SoC wiązało się także z istotnie statystycznie dłuższym czasem do pogorszenia objawów choroby tj. kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności (HR = 0,66 [0,44; 0,97], p = 0,029; Rysunek 5).

Rysunek 3. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej oraz skala oceny objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$



Rysunek 4.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

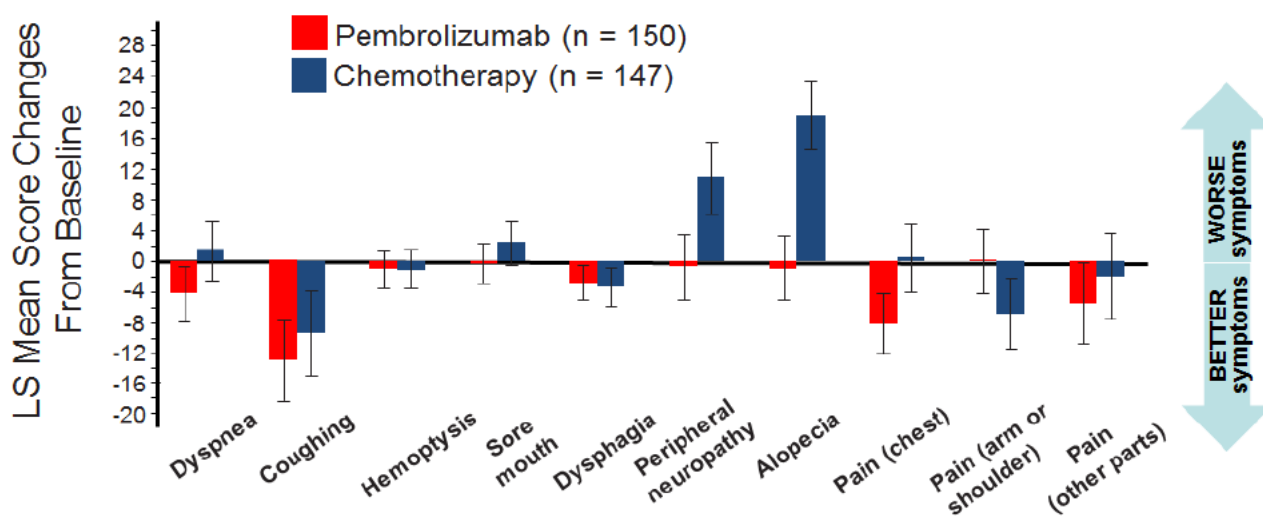


Tabela 12.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej i objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Domena	Zmiana względem wartości początkowej LS mean [95%CI]				PEMBR vs SoC MD [95%CI] ^b	P
	Nb	PEMBR ^a	Nk	SoC ^a		
Globalna ocena stanu zdrowia	151	6,95 [3,29; 10,58]	148	-0,88 [-4,78; 3,02]	7,82 [2,85; 12,79]	0,002
Ocena funkcjonalna						
Funkcjonowanie fizyczne	150	1,28 [-2,40; 4,52]	147	-4,64 [-8,24; -1,05]	5,92 [0,93; 10,91]	bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych	150	5,68 [0,30; 10,89]	147	-4,19 [-9,85; 1,37]	9,87 [2,16; 17,58]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	150	7,75 [3,98; 11,16]	147	8,65 [4,79; 12,33]	-0,90 [-6,11; 4,31]	bd
Funkcjonowanie poznawcze	150	-0,87 [-4,19; 2,54]	147	-0,24 [-3,75; 3,35]	-0,63 [-5,52; 4,26]	bd
Funkcjonowanie społeczne	150	5,86 [0,92; 10,53]	147	-1,95 [-6,98; 3,35]	7,81 [0,76; 14,86]	bd
Ocena objawów						
Zmęczenie	150	-7,88 [-12,10; -3,57]	147	3,71 [-1,05; 8,02]	-11,59 [-17,82; -5,36]	bd
Nudności i wymioty	150	-2,22 [-5,27; 0,74]	147	2,18 [-1,05; 5,23]	-4,40 [-8,75; -0,05]	bd
Ból	150	-12,55 [-17,04; -8,15]	147	-3,75 [-8,51; 1,01]	-8,80 [-15,31; -2,29]	bd
Duszność	150	-9,85 [-14,79; -4,82]	147	-0,42 [-5,63; 5,06]	-9,43 [-16,74; -2,12]	bd
Bezsenna	150	-8,59 [-13,98; -3,21]	147	-4,91 [-10,75; 0,74]	-3,68 [-11,55; 4,19]	bd
Utrata apetytu	150	-12,10 [-17,67; -6,53]	147	-3,57 [-9,67; 2,27]	-8,53 [-16,69; -0,37]	bd
Zaparcia	150	-3,12 [-7,43; 0,92]	147	4,25 [0,11; 8,74]	-7,37 [-13,37; -1,37]	bd
Biegunka	150	-0,69 [-3,66; 2,00]	147	0,74 [-2,31; 3,89]	-1,43 [-5,63; 2,77]	bd
Trudności finansowe	150	-0,42 [-4,82; 3,62]	147	1,19 [-3,66; 5,59]	-1,61 [-7,87; 4,65]	bd

MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); LS mean – średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

a) Dane odczytano z wykresu, z wyjątkiem danych dotyczących globalnej oceny stanu zdrowia, które zostały zaczerpnięte z publikacji Brahmer 2016a. Na podstawie tej wartości wywnioskowano, że na wykresie przedstawione zostały wartości LS mean [95%CI].

b) Obliczenia własne, z wyjątkiem danych dotyczących globalnej oceny stanu zdrowia, które zostały zaczerpnięte z publikacji Brahmer 2016a.

Tabela 13.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Domena	Zmiana względem wartości początkowej LS mean [95%CI]				PEMBR vs SoC MD [95%CI] ^b	P
	Nb	PEMBR ^a	Nk	SoC ^a		
Duszność	150	-4,27 [-7,86; -0,83]	147	1,52 [-2,48; 5,24]	-5,79 [-11,01; -0,57]	bd
Kaszel	150	-12,97 [-18,21; -7,72]	147	-9,52 [-15,03; -3,72]	-3,45 [-11,16; 4,26]	bd
Krwioplucie	150	-0,97 [-3,59; 1,10]	147	-1,24 [-3,59; 1,52]	0,27 [-3,20; 3,74]	bd
Ból w ustach	150	0,00 [-2,76; 2,34]	147	2,34 [-0,55; 5,24]	-2,34 [-6,20; 1,52]	bd
Zaburzenia połykania	150	-3,03 [-5,10; -0,69]	147	-3,59 [-6,07; -0,97]	0,56 [-2,81; 3,93]	bd
Neuropatia obwodowa	150	-0,28 [-5,10; 3,45]	147	10,76 [5,93; 15,31]	-11,04 [-17,39; -4,69]	bd
Łysienie	150	-0,97 [-4,97; 3,31]	147	18,76 [14,34; 23,31]	-19,73 [-25,83; -13,3]	bd
Ból w klatce piersiowej	150	-8,14 [-12,14; -4,14]	147	0,41 [-4,00; 4,69]	-8,55 [-14,46; -2,64]	bd
Ból ramienia lub barku	150	0,00 [-4,28; 4,14]	147	-6,76 [-11,59; -2,34]	6,76 [0,51; 13,01]	bd
Ból w innych częściach ciała	150	-5,52 [-10,48; -0,13]	147	-2,07 [-7,72; 3,45]	-3,45 [-11,06; 4,16]	bd

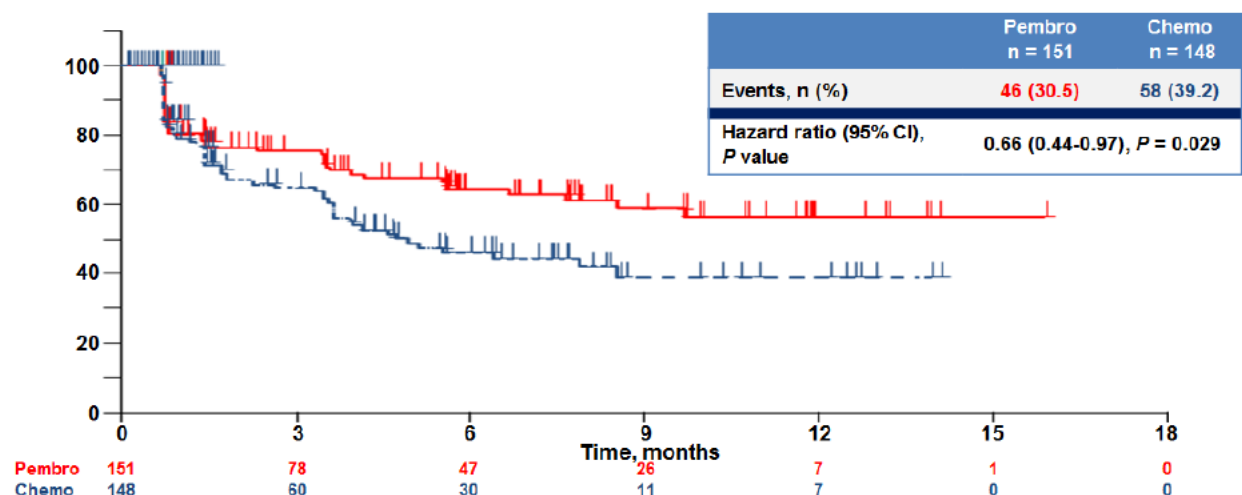
MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); LS mean – średnie liczone metodą najmniejszych kwadratów

a) Dane odczytano z wykresu.

b) Obliczenia własne.

Rysunek 5.

Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$



4.5. Przerwanie terapii

Spośród 154 osób zrandomizowanych do grupy PEMBR wszyscy przyjęli przypisane leczenie. Z kolei wśród 151 osób zrandomizowanych do grupy SoC jedna osoba wycofała zgodę przed otrzymaniem zaplanowanego leczenia (Tabela 14).

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby był istotnie statycznie wyższy w ramieniu SoC w porównaniu z grupą leczoną PEMBR. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla przerwania terapii z powodu AE, AE związanych z leczeniem i pozostałych przyczyn (Tabela 15).

Tabela 14.

Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Brak otrzymania planowanego leczenia	PEMBR	SoC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem ^a	0/154 (0%)	1/151 (<1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

a) Z powodu wycofania zgody.

Tabela 15.

Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Przerwanie terapii	PEMBR	SoC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	80/154 (52%) ^a	106/150 (71%) ^b	0,74 [0,61; 0,88]	NNT = 6 [4; 13]
Z powodu AE	17/154 (11%)	16/150 (11%)	1,03 [0,54; 1,97]	RD = 0,004 [-0,07; 0,07]
Z powodu TRAE	11/154 (7%)	16/150 (11%)	0,67 [0,32; 1,40]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]
Z powodu TRAE stopnia ≥ 3 .	8/154 (5%)	9/150 (6%)	0,87 [0,34; 2,18]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]
Z powodu progresji choroby	51/154 (33%)	69/150 (46%)	0,72 [0,54; 0,96]	NNT = 8 [5; 51]
Zgon	6/154 (4%)	9/150 (6%)	0,65 [0,24; 1,78]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
Z powodu wycofania zgody	4/154 (3%)	5/150 (3%)	0,78 [0,21; 2,85]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
Z powodu decyzji lekarza	1/154 (<1%)	7/150 (5%)	0,14 [0,02; 1,12]	RD = -0,04 [-0,08; -0,004]
Z powodu wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7); TRAE – AE uznane za związane z zastosowaną terapią

a) 74 pacjentów w momencie analizy (cut-off 9 maja 2016 roku) było dalej w trakcie terapii.

b) 29 pacjentów spośród 150 ukończyło zaplanowane leczenie. 15 pacjentów w momencie analizy (cut-off 9 maja 2016 roku) było dalej w trakcie terapii.

4.6. Zdarzenia niepożądane

Mediana czasu trwania leczenia oraz mediana liczby cykli terapii przyjętych w tym okresie były dwukrotnie większe dla ramienia PEMBR w porównaniu do SoC (Tabela 16). Mimo dłuższej ekspozycji na badaną interwencję, odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse events*), w tym TRAE w stopniach 3–4., a także 3–5. był istotnie statycznie niższy u osób leczonych PEMBR w porównaniu z leczonymi SoC. Ponadto nie zanotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz TRAE prowadzących do zgonu pacjenta.

Stosowanie PEMBR w porównaniu z terapią SoC wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia TRAE (niezależnie od stopnia ciężkości):

- nudności,
- anemii, w tym też stopnia 3–5.,
- zmęczenia,
- zmniejszenia apetytu,
- neutropenii, w tym też stopnia 3–5.,
- wymiotów,
- gorączki,
- zapalenia jamy ustnej,
- zmniejszenia liczby neutrofilów, w tym też stopnia 3–5.,
- zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi,
- zmniejszenia liczby płytek krwi, w tym też stopnia 3–5.,
- małopłytkowości, w tym też stopnia 3–5.,
- zmniejszenia liczby krwinek białych,
- zaburzeń smaku (Tabela 17).

PEMBR jest terapią immunologiczną, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie SoC występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, a także niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc oraz ciężka reakcja skórna. Większość objawów immunologicznych miała charakter łagodny, natomiast do zdarzeń o podłożu immunologicznym stopnia 3–4., które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych leczonych PEMBR, należały: ciężkie reakcje skórne (6 osób), zapalenie płuc (4 osoby) oraz zapalenie okrężnicy (2 osoby). W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 5.

Tabela 16.

Czas leczenia i liczba podanych cykli dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Punkt końcowy	PEMBR		SoC	
	Nb	Mediana (zakres)	Nk	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	154	7,0 mies. (1 dzień–18,7 mies.)	150	3,5 mies. (1 dzień–16,8 mies.)
Liczba cykli terapii	154	10,5 (1–26)	150	4 (1–6) ^a

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

a) Mediana liczby cykli oraz zakres identyczna dla populacji pacjentów z płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym NDRP.

Tabela 17.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*): ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	Ogółem							
TRAE ogółem	113/154 (73%)	135/150 (90%)	0,82 [0,73; 0,91]	NNT = 7 [4; 13]	41/154 (27%)	80/150 (53%)	0,50 [0,37; 0,68]	NNT = 4 [3; 7]
TRAE 3–4. stopnia	x	x	x	x	40/154 (26%)	77/150 (51%)	0,51 [0,37; 0,69]	NNT = 4 [3; 7]
SAE ogółem	33/154 (21%)	31/150 (21%)	1,04 [0,67; 1,60]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]	29/154 (19%)	29/150 (19%)	0,97 [0,61; 1,55]	RD = -0,01 [-0,09; 0,08]
TRAE prowadzące do zgonu^b	1/154 (<1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	1/154 (<1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
	Dane szczegółowe; TRAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup*							
Nudności	15/154 (10%)	65/150 (43%)	0,22 [0,13; 0,38]	NNT = 3 [3; 5]	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Anemia	8/154 (5%)	66/150 (44%)	0,12 [0,06; 0,24]	NNT = 3 [3; 4]	3/154 (2%)	29/150 (19%)	0,10 [0,03; 0,32]	NNT = 6 [5; 10]
Zmęczenie	16/154 (10%)	43/150 (29%)	0,36 [0,21; 0,61]	NNT = 6 [4; 11]	2/154 (1%)	5/150 (3%)	0,39 [0,08; 1,98]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Zmniejszony apetyt	14/154 (9%)	39/150 (26%)	0,35 [0,20; 0,62]	NNT = 6 [4; 12]	0/154 (0%)	4/150 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	RD = -0,03 [-0,06; 0,002]
Biegunka	22/154 (14%)	20/150 (13%)	1,07 [0,61; 1,88]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	6/154 (4%)	2/150 (1%)	2,92 [0,60; 14,25]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]
Neutropenia^a	1/154 (<1%)	34/150 (23%)	0,03 [0,004; 0,21]	NNT = 5 [4; 7]	0/154 (0%)	20/150 (13%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 8 [6; 13]
Wymioty	4/154 (3%)	30/150 (20%)	0,13 [0,05; 0,36]	NNT = 6 [5; 10]	1/154 (<1%)	1/150 (<1%)	0,97 [0,06; 15,43]	RD = -0,0002 [-0,02; 0,02]
Gorączka	16/154 (10%)	8/150 (5%)	1,95 [0,86; 4,42]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zaparcia	6/154 (4%)	17/150 (11%)	0,34 [0,14; 0,85]	NNT = 14 [8; 67]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	4/154 (3%)	18/150 (12%)	0,22 [0,08; 0,62]	NNT = 11 [7; 28]	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszenie liczby neutrofilów^a	0/154 (0%)	20/150 (13%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 8 [6; 13]	0/154 (0%)	6/150 (4%)	0,07 [0,004; 1,32]	NNT = 25 [14; 156]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/154 (2%)	15/150 (10%)	0,19 [0,06; 0,66]	NNT = 13 [8; 36]	0/154 (0%)	1/150 (<1%)	0,32 [0,01; 7,91]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Zmniejszenie liczby płytek krwi ^a	0/154 (0%)	18/150 (12%)	0,03 [0,002; 0,43]	NNT = 9 [6; 15]	0/154 (0%)	9/150 (6%)	0,05 [0,003; 0,87]	NNT = 17 [11; 50]
Małopłytkowość ^a	0/154 (0%)	17/150 (11%)	0,03 [0,002; 0,46]	NNT = 9 [7; 17]	0/154 (0%)	8/150 (5%)	0,06 [0,003; 0,98]	NNT = 19 [11; 65]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	1/154 (<1%)	16/150 (11%)	0,06 [0,01; 0,45]	NNT = 10 [7; 21]	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia smaku	1/154 (<1%)	15/150 (10%)	0,06 [0,01; 0,49]	NNT = 11 [7; 23]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7); TRAE – AE uznane za związane z zastosowaną terapią

* Lista zdarzeń w oparciu o zdarzenia dowolnego stopnia występujące u ≥10% chorych.

a) Pary zdarzeń „zmniejszenie liczby neutrofilów” / „neutropenia” oraz „zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi” / „małopłytkowość” mogą być uwarunkowane tymi samymi stanami chorobowymi, jednak zostały rozpisane osobno z decyzji badacza.

b) 1 nagły zgon u leczonego PEMBR (przyczyna nieznana), 3 zgony u leczonych SoC (1 z powodu posocznicy płuc, 1 z powodu krwotoku pęcherzykowego w płucach, 1 z nieznanego przyczyny).

Tabela 18.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated AE, IMAE*): ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem								
Ogółem IMAE	45/154 (29%)	7/150 (5%)	6,26 [2,92; 13,44]	NNH = 4 [3; 6]	15/154 (10%)	1/150 (<1%)	14,61 [1,95; 109,23]	NNH = 11 [7; 23]
Dane szczegółowe								
Niedoczynność tarczycy	14/154 (9%)	2/150 (1%)	6,82 [1,58; 29,49]	NNH = 12 [7; 34]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	12/154 (8%)	2/150 (1%)	5,84 [1,33; 25,67]	NNH = 15 [9; 54]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	9/154 (6%)	1/150 (<1%)	8,77 [1,12; 68,35]	NNH = 19 [10; 79]	4/154 (3%)	1/150 (<1%)	3,90 [0,44; 34,46]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	PEMBR	SoC	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Reakcja związana z wlewem	7/154 (5%)	2/150 (1%)	3,41 [0,72; 16,15]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ciężka reakcja skórna	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	NNH = 25 [13; 163]	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	NNH = 25 [13; 163]
Zapalenie tarczycy	4/154 (3%)	0/150 (0%)	8,77 [0,48; 161,45]	RD = 0,03 [-0,002; 0,05]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie mięśni	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie przysadki mózgowej	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie nerek	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie trzustki	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Cukrzyca typu 1	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

IMAE – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated adverse events*)
 Mediana okresu obserwacji: 11,2 mies. (6,3–19,7)

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach przeszukania systematycznego (Rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) poszukiwano danych odnośnie do efektywności rzeczywistej PEMBR podawanego w dawce 200 mg raz na trzy tygodnie stosowanego w terapii zaawansowanego uprzednio nieleczonego NDRP. Jedyne odnalezione doniesienie (abstrakt konferencyjny Dudnik 2016) obejmowało wyniki raportowane dla 87 osób z zaawansowanym NDRP leczonych PEMBR lub niwolumabem w \geq II linii leczenia NDRP pomiędzy lutym 2015 i styczniem 2016 roku w Izraelu. Ponadto spośród 87 chorych tylko 2 pacjentów (2%) otrzymało PEMBR, natomiast pozostali leczeni byli niwolumabem. [17] W związku z powyższym zdecydowano o wykluczeniu ww. doniesienia konferencyjnego z niniejszej AK. Nie odnaleziono innych doniesień umożliwiających ocenę PEMBR w terapii I linii zaawansowanego NDRP w rzeczywistej praktyce klinicznej.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Opracowania wtórne obejmujące analizę bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, których przedmiotem była ocena bezpieczeństwa stosowania PEMBR w leczeniu zaawansowanego NDRP.

W przeglądzie systematycznym Costa 2016 przedstawiono aktualną wiedzę na temat toksyczności PEMBR i niwolumabu w leczeniu NDRP, czerniaka oraz raka nerki niezależnie od linii leczenia. Bezpieczeństwo PEMBR oraz niwolumabu porównano ze standardowymi terapiami stosowanymi w leczeniu ww. nowotworów. Wykazano, że stosowanie PEMBR i niwolumabu było związane z istotnym statystycznie niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zarówno 3–4. stopnia, jak i ogółem) w porównaniu ze standardową terapią (Tabela 19). Zdarzeniami niepożądanymi istotnie statystycznie częściej występującymi u pacjentów leczonych PEMBR i niwolumabem w porównaniu ze standardową terapią były: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia AST i/lub ALT, świąd oraz bielactwo nabyte. Z kolei zdarzeniami niepożądanymi istotnie statystycznie rzadziej występującymi u pacjentów leczonych PEMBR i niwolumabem w porównaniu ze standardową terapią były: biegunka oraz zakażenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej (Tabela 20). [18]

Tabela 19.

Ogólne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dla porównania PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie stosowane u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Costa 2016) [18]

PK	PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie	
	RR [95% CI]	Wartość p
AE związane z leczeniem niezależnie od stopnia ciężkości	0,88 [0,81; 0,95]	0,002
AE związane z leczeniem 3–4. stopnia	0,39 [0,29; 0,53]	<0,001
Zgony związane z leczeniem	0,45 [0,19; 1,09]	0,076

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości raportowane w co najmniej 5 badaniach dla porównania PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie stosowane u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Costa 2016)

PK	N badań	PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie	
		RR [95% CI]	Wartość p
Biegunka	9	0,59 [0,46; 0,76]	<0,001
Bielactwo nabyte	5	4,92 [2,07; 11,69]	<0,001
Hiperglikemia	5	0,70 [0,16; 3,05]	0,63

PK	N badań	PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie	
		RR [95% CI]	Wartość p
Nadczynność tarczycy	7	3,44 [1,98; 5,99]	<0,001
Niedoczynność przysadki mózgowej	5	0,53 [0,17; 1,68]	0,31
Niedoczynność tarczycy	8	6,79 [3,10; 14,84]	<0,001
Ogólne zapalenie płuc	9	2,28 [0,76; 6,88]	0,14
Reakcja związana z infuzją	6	0,54 [0,27; 1,09]	0,09
Świąd	9	2,01 [1,05; 3,85]	0,04
Wysypka	9	1,44 [0,90; 2,29]	0,13
Zakażenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej	5	0,17 [0,10; 0,30]	<0,001
Zapalenie okrężnicy	8	1,06 [0,33; 3,44]	0,92
Zwiększenie stężenia AST i/lub ALT	8	1,48 [1,04; 2,11]	0,03
Zwiększenie stężenia kreatyniny	7	2,83 [1,17; 6,85]	0,02

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Przegląd systematyczny Jia 2015 obejmował ocenę bezpieczeństwa PEMBR i niwolumabu w leczeniu NDRP niezależnie od linii leczenia. Wykazano, że stosowanie PEMBR w leczeniu NDRP było związane z niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia w porównaniu z niwolumabem (17% vs 32%; Tabela 21). Zdarzeniami niepożądanymi występującymi najczęściej u chorych leczonych PEMBR lub niwolumabem były: choroby skóry, zaburzenia żołądka i jelit, zmęczenie oraz ogólne zapalenie płuc (Tabela 22). [19]

Tabela 21.
Ogólne zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR i niwolumabu u pacjentów z NDRP niezależnie od linii leczenia (Jia 2015) [19]

PK	PEMBR, odsetek [95% CI]	Niwolumab, odsetek [95% CI]
AE 3–4. stopnia	17% [7; 37]	32% [14; 57]
Zgony związane z leczeniem	3% [1; 5]	2% [0; 8]

Tabela 22.
Częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub niwolumabem niezależnie od linii leczenia (Jia 2015) [19]

PK	PEMBR/niwolumab, odsetek [95% CI]
Choroby skóry	12% [7; 19]
Ogólne zapalenie płuc	3% [1; 8]
Zaburzenia żołądka i jelit	7% [2; 19]
Zmęczenie	5% [2; 13]

W pracy Nishino 2016 oceniano częstość występowania zapalenia płuc związanego ze stosowaniem PEMBR oraz niwolumabu w leczeniu NDRP, czerniaka oraz raka nerki niezależnie od linii leczenia.

Częstość występowania ogólnego zapalenia płuc (zarówno 3–4. stopnia, jak i ogółem) była istotnie statystycznie wyższa w przypadku chorych z NDRP w porównaniu z czerniakiem, co może wynikać ze specyfiki NDRP (jednym z częstych objawów raka płuca jest właśnie zapalenie płuc [20]). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia płuc u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z niwolumabem (Tabela 23). [21]

Tabela 23.

Częstość występowania ogólnego zapalenia płuc u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Nishino 2016) [21]

Porównanie	Ogólne zapalenie płuc niezależnie od stopnia ciężkości		Ogólne zapalenie płuc 3–4. stopnia	
	OR [95% CI]	Wartość p	OR [95% CI]	Wartość p
Rodzaj nowotworu				
NDRP vs czerniak	1,43 [1,08; 1,89]	0,005	2,85 [1,60; 5,08]	<0,001
NDRP vs rak nerki	0,90 [0,65; 1,24]	0,42	1,31 [0,43; 4,02]	0,56
Rodzaj stosowanej terapii				
Niwolumab vs PEMBR	1,10 [0,86; 1,40]	0,31	0,71 [0,36; 1,42]	0,39

W przeglądzie systematycznym Rahman 2016a oceniano poziom bezpieczeństwa PEMBR w zależności od dawkowania leku (2 mg/kg vs 10 mg/kg). Populacja obejmowała chorych z NDRP oraz czerniakiem niezależnie od linii leczenia. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dawką 2 mg/kg i 10 mg/kg PEMBR względem częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych (Tabela 24). [22]

Tabela 24.

Zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg u pacjentów z NDRP lub czerniakiem niezależnie od linii leczenia (Rahman 2016a) [22]

PK	N badań	PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg	
		OR [95% CI]	Wartość p
Biegunka	3	0,94 [0,63; 1,42]	0,79
Bielactwo nabyte	2	1,27 [0,62; 2,61]	0,52
Niedoczynność tarczycy	3	0,97 [0,63; 1,50]	0,90
Ogólne zapalenie płuc	3	1,17 [0,62; 2,23]	0,63
Wysypka	3	0,83 [0,58; 1,18]	0,29
Zapalenie nerek	2	0,88 [0,32; 2,44]	0,80
Zapalenie wątroby/ zwiększenie aktywności aminotransferaz	3	1,86 [0,91; 3,79]	0,09

W publikacji Rahman 2016b oceniano ryzyko wystąpienia zgonu uznanego za związany ze stosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych z grupy PD-1/PD-L1, w tym PEMBR. Populacja obejmowała chorych z NDRP, czerniakiem, rakiem prostaty, rakiem nerki lub DRP niezależnie od linii

leczenia. Wykazano, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych z grupy PD-1/PD-L1, do których należy PEMBR, w porównaniu ze standardową terapią nie wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu uznanego za związane z leczeniem (OR = 0,63 [0,31; 1,30], p = 0,22). [23]

6.2. Alerty i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (PEMBR), docetakselu (DCT), pemetreksedu (PMX), cisplatyny (CIS), karboplatyny (CRB), gemcytabiny (GEM), paklitakselu (PAC) oraz winorelbiny (WIN) 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 Aneksie (Rozdz. 15.4) 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 ich występowania. Dodatkowo zaprezentowano dane agencji EMA, które zostały pobrane 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. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

Pembrolizumab (PEMBR)

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

Na stronie FDA odnaleziono powiadomienie upublicznione w czerwcu 2015 roku dotyczące wprowadzenia zmian treści w sekcji środków ostrożności w ulotce produktu leczniczego Keytruda (PEMBR). Dodano informację o możliwości wystąpienia u osób stosujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1 oraz innych niepożądanych zdarzeń o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu

wzrokowego, rhabdomyolizy), a także reakcji związanych z wlewem mających postać ciężką i zagrażającą życiu. [24]

Pemetreksed (PMX)

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

Na stronie FDA opublikowano komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Alimta (PMX) o nowe informacje:

- we wrześniu 2013 roku poszerzono sekcję działań niepożądanych o informację dotyczącą wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym, [25]
- w październiku 2012 roku sekcja środków ostrożności została poszerzona o zalecenie suplementacji doustnym kwasem foliowym oraz witaminą B12 domięśniowo celem redukcji nasilenia toksyczności hematologicznej i pokarmowej związanej ze stosowaniem produktu Alimta, jak również o zalecenie przyjmowania deksametazonu dzień przed, w dniu podania oraz dzień po podaniu PMX, [26]
- w czerwcu 2012 roku rozbudowano sekcję działań niepożądanych o doniesienia z prowadzonych badań klinicznych o przypadkach zapalenia błony śluzowej przetyku, [27]
- we wrześniu 2008 roku poszerzono sekcję działań niepożądanych o informacje zebrane w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku na rynek w zakresie wystąpienia zranień, zatruc oraz powikłań po podaniu leku, jak również zaburzeń oddechowych. [27]

Docetaksel (DCT)

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

Na stronie FDA opublikowano następujące komunikaty bezpieczeństwa informujące o aktualizacjach ulotek produktów leczniczych zawierających w składzie DCT na podstawie doniesień z badań klinicznych czy innych doświadczeń po wprowadzeniu leków do obrotu:

- z lipca 2016 roku dotyczące dodania do sekcji działań niepożądanych informacji o przypadkach: ostra białaczka szpikowa, reakcje skórne, zaburzenia oka i osłabienie,
- z grudnia 2015 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informacje dotyczące wystąpienia przypadków trwałego wyłysienia i nadmiernego spożycia alkoholu,
- z czerwca, lipca, września, października oraz listopada 2014 roku o zmianie zawartości ulotki w sekcji środków ostrożności dotyczące wystąpienia przypadków zatrucia alkoholowego w wyniku stosowania preparatów DCT zawierających w składzie alkohol oraz rekomendacje dla personelu medycznego w zakresie oceny słuszności stosowania DCT w skojarzeniu z innymi lekami, z uwagi na obecność alkoholu,

- z grudnia 2013 roku oraz z lipca, października i września 2014 roku w sekcji środków ostrożności dotyczące możliwości wystąpienia przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz w sekcji działań niepożądanych zmiany dotyczące odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz hiponatremii,
- z czerwca 2013 roku oraz z kwietnia i września 2014 roku o poszerzeniu sekcji działań niepożądanych o informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń w obrębie układu oddechowego zareportowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym: duszności, ostrego obrzęku płuc, ostrej niewydolności oddechowej, zespołu/zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc/śródmiąższowego zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i zwłóknienie płuc (niekiedy prowadzącego do zgonu) oraz popromiennego zapalenia płuc występującego u chorych leczonych równocześnie radioterapią,
- z maja 2010 roku o wprowadzeniu do sekcji działań niepożądanych informacji o zdarzeniach w obrębie skóry (twardzinopodobne zmiany w obrębie skóry poprzedzone zazwyczaj obrzękiem obwodowym) oraz w obrębie nerek, jak niewydolność nerek (w większości przypadków występujące jednak przy równoczesnym stosowaniu leków neurotoksycznych). [28–32]

Cisplatyna (CIS)

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

FDA opublikowała następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych zawierających CIS:

- z lutego 2015 roku o uwzględnieniu w sekcji zdarzeń niepożądanych ulotki informacji o możliwości ototoksyczności zależnej od czynników genetycznych (np. obecności wariantów genu kodującego S-metylotransferazę tiopuryny),
- z sierpnia 2011 roku o poszerzeniu sekcji środków ostrożności ulotki o informacje o możliwości wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych informacji o neurotoksyczności, w tym doniesieniach o leukoencefalopatii oraz o zespole odwracalnej tylnej leukoencefalopatii,
- z września 2010 roku o dodaniu nowych informacji do sekcji zdarzeń niepożądanych ulotki dotyczących nefrotoksyczności, zdarzeń hematologicznych i innych zdarzeń. [33–35]

Karboplatyna (CRB)

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

Agencja FDA opublikowała następujące komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych zawierających CRB:

- z grudnia 2012 roku oraz kwietnia 2015 roku o wycofaniu produktu do iniekcji firmy Hospira i Mylan z uwagi na widoczne stronty w leku; wlew wadliwego produktu może prowadzić do obstrukcji naczyń krwionośnych, co w konsekwencji może przyczynić się do: zawału miejscowego, zakrzepu z zatorami oraz zapalenia naczyń,
- z listopada 2010 roku o zmianach w ulotce produktu Paraplatin na podstawie doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu o zdarzeniach odwodnienia oraz zapalenia jamy ustnej. [36–38]

Gemcytabina (GEM)

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

Agencja FDA opublikowała komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych zawierających GEM o następujących treściach:

- z kwietnia 2015 roku o dobrowolnym wycofaniu produktów leczniczych firmy Mylan, m.in. zawierających GEM, z uwagi na obecność widocznych strontów w lekach,
- z maja 2014 roku o włączeniu do listy SAE zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii,
- z maja i września 2013 roku o poszerzeniu ulotki w sekcji środków ostrożności o informację dotyczącą możliwości wystąpienia zespołu przesiąkania włósniczek wymagającego zaprzestania terapii oraz w sekcji zdarzeń niepożądanych o dodaniu zdarzeń raportowanych po wprowadzeniu leku do obrotu a dotyczących zaburzeń naczyniowych, w szczególności: zapalenia naczyń obwodowych, zespołu przesiąkania włósniczek. [38–40]

Paklitaksel (PAC)

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

Agencja FDA opublikowała komunikaty bezpieczeństwa dotyczące produktów leczniczych zawierających PAC o następującej treści:

- z grudnia 2014 roku o uwzględnieniu w sekcji środków ostrożności informacji adresowanej do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o podniesionym ryzyku zahamowania czynności szpiku kostnego podczas terapii PAC,
- z października 2013 roku o poszerzeniu sekcji zdarzeń niepożądanych o informacje zebrane po dopuszczeniu leku do obrotu w zakresie zdarzeń o podłożu kardiologicznym, w szczególności: zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń czynności lewej komory oraz bloku przedsionkowo-komorowego,
- z czerwca 2013 roku o dodaniu do sekcji zdarzeń niepożądanych w ulotce doniesień z badań klinicznych w przerzutowym raku piersi o przypadkach posocznicy oraz posocznicy neutropenicznej,

- z grudnia 2011 roku o dołączeniu do sekcji zdarzeń niepożądanych: gorączki, odwodnienia, pancytopenii, zastoinowej niewydolności serca, zaburzenia czynności lewej komory, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczo-rozplywnej naskórka oraz wynacznienia,
- z sierpnia 2010 roku o poszerzeniu sekcji:
 - środków ostrożności z uwagi na możliwe interakcje typu lek-lek wynikające ze zbieżnych szlaków metabolizowania substancji czynnych przez cytochrom 450 izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 oraz z uwagi na możliwe zaburzenia czynności serca w skojarzeniu PAC z doksorubicyną (np. w leczeniu przerzutowego raka piersi),
 - zdarzeń niepożądanych o możliwość występowania u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego związanego z AIDS częstszych i cięższych przypadków toksyczności hematologicznej, infekcji (w tym zakażeń oportunistycznych) oraz gorączki neutropenicznej; również pozytywne wyniki testów na podwyższoną czynność wątroby oraz nefrotoksyczność spotykane są częściej w populacji pacjentów z mięsakiem w porównaniu do innych guzów litych; nieprawidłowości w elektrokardiogramie są nierzadko obserwowano na początku leczenia, jednak zwykle są bezobjawowe i nie wymagają interwencji,
- lipca 2008 roku i września 2012 roku o poszerzeniu sekcji:
 - ostrzeżeń i środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia ciężkich, a nawet śmiertelnych przypadków ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych,
 - zdarzeń niepożądanych o doniesienia zaraportowane po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące wystąpienia ogólnego zapalenia płuc oraz torbielowatego obrzęku płamki. [41–44]

Winorelbina (WIN)

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

7. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych, których przedmiotem oceny był PEMBR stosowany w leczeniu zaawansowanego NDRP. Opracowania obejmowały populację pacjentów niezależnie od linii leczenia NDRP, jednakże zostały one włączone do analizy ze względu na obecność cennych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR. Dodatkowo odnaleziono opracowanie EMA zawierające zbiór danych przedklinicznych i klinicznych będących podstawą do oceny PEMBR i wydawania zgody na jego rejestrację w terapii zaawansowanego NDRP. Zestawienie odnalezionych prac, wraz z oceną ich jakości dokonanej w oparciu o skalę AMSTAR prezentuje Tabela 25.

Tabela 25.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	AMSTAR * [45]
Costa 2016 [18]	Podsumowanie aktualnej wiedzy na temat toksyczności pembrolizumabu i niwolumabu w leczeniu NDRP, czerniaka, raka nerki (niezależnie od linii leczenia)	PubMed (kwiecień 2016) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg, PEMBR 10 mg/kg/2 tygodnie vs PEMBR 10 mg/kg/3 tygodnie, Niwolumab vs Dakarbazyna, Niwolumab vs DCT, Niwolumab vs ewerolimus	9 RCT (5353) PEMBR: 3, w tym 1 dotyczące NDRP (2330) Niwolumab: 6, w tym 2 dotyczące NDRP (3023)	PEMBR i niwolumab są związane ze stosunkowo niskim ryzykiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze standardową terapią. Częściej występującymi w porównaniu ze standardową terapią zdarzeniami niepożądanymi w przypadku PEMBR i niwolumabu są świąd, bielactwo, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zwiększenie poziomu stężenia kreatyniny oraz zwiększenie poziomu stężenia AST i/lub ALT. Niższe natomiast było ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: biegunka, zakażenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej.	7/11
Jia 2015 [19]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa anty-PD-1 (PEMBR) i anty-PD-L1 (niwolumab) w leczeniu NDRP (niezależnie od linii leczenia)	PubMed, Embase, Central Register of Controlled Trials of the Cochrane Library (bd) / Metaanaliza	PEMBR Niwolumab	16 RCT (1048) PEMBR: 12 (892) Niwolumab: 4 (156)	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.	9/11
Nishino 2016 [21]	Ocena częstości występowania zapalenia płuc związanego ze stosowaniem inh bitorów PD-L1 w leczeniu NDRP, czerniaka oraz raka nerki (niezależnie od linii leczenia)	Pubmed, analiza referencji (publikacje do listopada 2015) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	PEMBR Niwolumab	20 RCT (4496) 26 RCT (4945) włączonych do analizy jakościowej, 20 RCT (4496) włączonych do analizy ilościowej PEMBR: 7 (w tym 1 dotyczące NDRP*) Niwolumab: 16 (w tym 4 dotyczące NDRP) Terapie skojarzone (niwolumab i ipilimumab, niwolumab i szczepionka peptydowa): 5 (w tym 0 dotyczących NDRP)	Częstość występowania zapalenia płuc była większa w przypadku NDRP w porównaniu z czerniakiem (4,1% vs 1,6%, p = 0,002).	6/11

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	AMSTAR [†] [45]
Rahman 2016a [22]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów dawkowania pembrolizumabu w leczeniu NDRP i czerniaka (niezależnie od linii leczenia)	MEDLINE (maj 2016) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg	4 RCT (3425), w tym 1 dotyczące NDRP	Wykazano brak istotnych różnic między dawką 2 mg/kg i 10 mg/kg względem odpowiedzi na leczenie (OR = 0,97 [0,66; 1,43], p = 0,87 w przypadku badania dla NDRP). Nie wykazano również różnic pomiędzy dawką 2 mg/kg i 10 mg/kg względem częstych AE, takich jak wysypka, bielactwo, biegunka, niedoczynność tarczycy, zapalenie wątroby, zapalenie nerek oraz ogólne zapalenie płuc.	5/11
Rahman 2016b [23]	Ocena ryzyka zgonu związanego ze stosowaniem tzw. inhibitorów punktów kontrolnych (w tym PEMBR) – ang. <i>treatment-related death</i> (TRD) – w leczeniu NDRP, czerniaka, raka prostaty, raka nerki i DRP (niezależnie od linii leczenia)	Medline, Google Scholar (styczeń 2005–marzec 2016) / Metaanaliza	PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg, Niwolumab vs ewerolimus, Ipilimumab vs PLC, Niwolumab vs Dakarbazyna, Niwolumab vs DCT	18 RCT (10 849) PEMBR: 3 (w tym 1 dotyczące NDRP) Niwolumab: 7 Ipilimumab: 6 Tremelimumab: 1 Atezolizumab: 1	Wykazano, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych z grupy PD-1/PD-L1 (do których należą PEMBR, niwolumab, atezolizumab) nie wpływa na zwiększenie ryzyka TRD – zgonu uznanego za związanego z leczeniem (OR = 0,63 [0,31; 1,30], p = 0,22 – analiza dla całej grupy PD-1/PD-L1) w porównaniu ze standardową terapią.	7/11
EMA 2016 [46]	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 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 \geq 50% oraz TPS \geq 1%. Znamienne istotne wydłużenie PFS w porównaniu z DCT obserwowane jest w populacji PD-L1 TPS \geq 50%. Profil bezpieczeństwa PEMBR uznano za akceptowalny i porównywalny z profilem występującym w populacji pacjentów z czerniakiem leczonych PEMBR.	ND

PD-L1 TPS odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); TRD – zgon uznany za związany z leczeniem (ang. *treatment-related death*)

8. WNIOSKI

PEMBR stosowany w monoterapii w stałej dawce 200 mg raz na 3 tygodnie jest terapią o potwierdzonej skuteczności w leczeniu I 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 obejmujące chemioterapię dwulekową zawierającą związki platyny.

Porównanie bezpośrednio oparte o badanie RCT KEYNOTE-024 wykazało, że PEMBR w porównaniu z standardową terapią wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową, dwukrotnie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, wydłuża czas wolny od progresji choroby, a w konsekwencji przyczynia się do znacznej poprawy przeżycia całkowitego. W 12 miesiącu od momentu randomizacji przy życiu pozostawało 70% chorych leczonych PEMBR oraz jedynie około połowa chorych leczonych SoC, a chorych bez progresji choroby było prawie 3-krotnie więcej w ramieniu PEMBR w porównaniu z SoC. Ponadto około 40% chorych z ramienia SoC po progresji rozpoczęło leczenie PEMBR.

PEMBR wykazuje mniejszą toksyczność niż standardowa chemioterapia oparta na związkach platyny, zmniejszając ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem, takich jak: dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, wymioty), uszkodzenie szpiku kostnego, objawiające się neutropenią i małopłytkowością, zmęczenie, gorączka, a także zmniejszenie stężenia kreatyniny we krwi. W trakcie terapii PEMBR odnotowano częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych typowych dla terapii immunologicznych. Większość zdarzeń miała jednak charakter łagodny, a zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4. były rzadkie.

Zwiększona aktywność przeciwnowotworowa oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa znajdowały odzwierciedlenie w poprawie jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, a także w obszarach obejmujących funkcjonowanie pacjenta i objawy choroby.

9. OGRANICZENIA

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

1. Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.
2. Dopuszczalny *cross-over* pacjentów z grupy SoC do grupy PEMBR, u których wystąpiło niepowodzenie terapii SoC.

10. DYSKUSJA

Niedrobnokomórkowy rak płuca to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [47] 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. [48] Wśród pacjentów z IV stopniem zaawansowania NDRP mediana czasu przeżycia pacjentów nie przekracza jednego roku, a ponad 2-letnie przeżycia są rzadkie. [47] Niestety, zaawansowane stadium NDRP w momencie diagnozy stwierdza się u większości chorych (60%–85%) [47, 49, 50], a możliwości leczenia w tym stadium są ograniczone i mają charakter wyłącznie paliatywny. [51] Bardzo wysoka zachorowalność na NDRP oraz niezadowalające efekty dostępnych obecnie terapii powodują, że pojawia się potrzeba uzyskania dostępu do nowych, skutecznych form terapii NDRP. Jedną z nich jest pembrolizumab (Keytruda®, PEMBR), humanizowane przeciwciało monoklonalne, które poprzez wiązanie się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokadę jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. [52]

Populacją docelową analizy byli pacjenci z uprzednio nieleczonym, rozsianym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK. Zarówno wskazanie rejestracyjne [52], jak i wskazanie ujęte we wniosku refundacyjnym obejmuje chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 50\%$), co wynika z samego mechanizmu działania PEMBR jak i wniosków płynących z badań KEYNOTE0-001 oraz KEYNOTE-010, zgodnie z którymi to pacjenci z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ uzyskiwali największe korzyści z otrzymywanej terapii. Jako komparator dla PEMBR wskazano chemioterapię standardową (SoC) zawierającą pochodną platyny (cisplatynę lub karboplatynę) i leki zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w I linii leczenia NDRP oraz refundowane w Polsce, tj. pemetreksed, gemcytabinę, winorelbinę, docetaksel lub paklitaksel.

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 kliniczne badanie randomizowane (KEYNOTE-024), w którym uwzględniano chorych odpowiadających populacji zarejestrowanej oraz wnioskowanej, tj. uprzednio nieleczonych z powodu przerzutowego NDRP pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, bez obecności mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji w genie ALK. W badaniu KEYNOTE-024 terapię PEMBR porównano z SoC, przy czym należy zauważyć, że rozpowszechnienie

poszczególnych schematów w praktyce klinicznej różni się od częstości ich stosowania w ramach badania klinicznego. W badaniu KEYNOTE-024 pacjenci w ramach SoC otrzymali najczęściej schematy zawierające związki platyny w skojarzeniu z pemetreksedem³ (68%) lub gemcytabiną (21%), podczas gdy ocena aktualnej praktyki klinicznej [3] wykazała, że w Polsce zgodnie z danymi uzyskanymi w latach 2009-2011 w terapii I linii zaawansowanego NDRP najczęściej stosuje się schematy zawierające związki platyny w połączeniu z winorelbina (65%) lub pemetreksedem (20%). [53] W ramach analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono wstępną analizę doniesień naukowych i ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny jest co najmniej równa – a być może nieznacznie wyższa – niż innych schematów stosowanych w I linii NDRP, a zatem wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-024 można traktować jako reprezentatywne dla terapii standardowej stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce. Należy dodać, że założenie to ma charakter konserwatywny, ponieważ faworyzuje grupę kontrolną.

PEMBR w porównaniu ze standardową chemioterapią przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego, które zgodnie ze stanowiskiem FDA z 2015 roku, stanowi podstawowy punkt końcowy w badaniach oceniającym efekty kliniczne terapii stosowanych w NDRP. [54] Co więcej, obserwowano wyraźną przewagę na korzyść PEMBR również w zakresie surogatów (PFS, odpowiedź na leczenie), co oznacza że efekt terapii jest spójny, a dowody na jego skuteczność jednoznaczne. Uzyskane wyniki porównań PEMBR vs SoC świadczą o różnicach nie tylko istotnych statystycznie, ale i klinicznie. Wartość NNT dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 6, co świadczy o wysokiej sile interwencji. Co więcej, wyraźna przewaga PEMBR nad SoC spowodowała, że po II analizie śródkresowej badanie zostało przerwane, a pacjenci z grupy kontrolnej uzyskali możliwość leczenia znacznie skuteczniejszym PEMBR. To spowodowało, że w wyniku tego *cross-over* w momencie odcięcia danych (*cut-off* 9 maja 2016 roku) aż 44% chorych z grupy SoC było leczonych PEMBR, co potencjalnie mogło zmniejszać różnice w efektach zdrowotnych. Jednakże mimo czynnika zakłócającego, który faworyzuje grupę kontrolną, uzyskano wyraźną przewagę PEMBR nad SoC. Świadczy to o znacznej różnicy w sile interwencji na korzyść terapii immunologicznej z wykorzystaniem PEMBR w porównaniu z SoC.

Efekt terapeutyczny obserwowany wśród pacjentów z badania KEYNOTE-024 był spójny we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Interakcję pomiędzy podgrupami odnotowano w zależności od stosowania lub nie pemetreksedu, a także w zależności od płci, przy czym zanotowane różnice obejmowały wielkość efektu a nie jego kierunek. Podgrupa chorych niestosujących terapii z pemetreksedem odnosiła większe efekty terapeutyczne, co może być powiązane z omawianą już powyżej wyższą skutecznością pemetreksedu na tle innych leków stosowanych w NDRP. Obserwowany efekt potwierdza natomiast, iż rozkład terapii SoC będącej komparatorem dla PEMBR, w przeważającej większości zawierający schemat z pemetreksedem był prawidłowy – znaczny udział pemetreksedu w terapii SoC zwiększa jej skuteczność. Co istotne, mimo znacznego udziału schematów zawierających pemetreksed wykazano znamienne statystycznie przewagę PEMBR nad SoC. Wyniki analizy w podgrupach należy jednak traktować z ostrożnością,

³ Pemetreksed stosowano wyłącznie u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP.

ponieważ różnice w podgrupach mogą być czasami efektem przypadku, co z kolei mogło mieć miejsce w podgrupie chorych wydzielonych ze względu na płeć. W sytuacji obecności niejasnych wyników analizy w podgrupach wnioskowanie powinno być oparte o wyniki analizy łącznej.

PEMBR w porównaniu ze standardową chemioterapią zawierającą związki platyny jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Mediana czasu na ekspozycję PEMBR była 2-krotnie wyższa niż w przypadku SoC, a pomimo tego odsetek pacjentów doświadczających SAE był zbliżony, natomiast znamienne niższe było ryzyko zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE), w tym także tych w stopniach 3–4. i 3–5. Odsetek pacjentów doświadczających TRAE ogółem był niższy o około 20%, podczas gdy ryzyko TRAE w stopniu 3.-5. było niższe o około 50%. Różnice w profilu bezpieczeństwa na korzyść PEMBR były wyraźne i dotyczyły przede wszystkim zdarzeń najbardziej uciążliwych dla pacjentów. Terapia z zastosowaniem PEMBR pozwoliła wyeliminować szereg zdarzeń typowych dla chemioterapii (nudności i wymioty oraz zdarzenia związane z wpływem chemioterapii na szpik). Ryzyko wystąpienia wymiotów oraz nudności było niższe o odpowiednio 87% oraz 78% dzięki zastosowaniu terapii PEMBR. Należy pamiętać, że tego rodzaju zdarzenia są bardzo negatywnie oceniane przez pacjentów, mają wysoki wpływ na jakość życia leczonych, a w skrajnych przypadkach mogą być przyczyną rezygnacji z leczenia. [55, 56] Co więcej, stosowanie PEMBR w porównaniu z SoC prawie całkowicie eliminuje także występowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze szpikiem, takich jak anemia i neutropenia. Szczególnie ważne jest 97% zmniejszenie ryzyka neutropenii dowolnego stopnia oraz 98% zmniejszenie ryzyka neutropenii stopnia 3–5., której pojawienie się często wpływa na rozwój infekcji, a co za tym idzie na konieczność zmniejszenia dawki leku lub całkowitego przerwania stosowanego leczenia. [57] PEMBR to terapia immunologiczna, co wiąże się ze zwiększoną częstością występowania AE o podłożu immunologicznym w porównaniu z terapią nieimmunologiczną SoC. Należy jednak zwrócić uwagę, że poszczególne zdarzenia tego rodzaju o stopniu 3. lub 4. dotyczyły nielicznych przypadków (maksymalnie 6 osób, a większości zdarzeń 1 osoba), a żadne z zanotowanych zdarzeń nie prowadziło do zgonu pacjenta. Należy też dodać, że profil bezpieczeństwa PEMBR obserwowany w badaniu KEYNOTE-024 nie różnił się od tego zaobserwowanego w badaniach dla NDRP w \geq II linii leczenia, a odnalezione opracowania wtórne potwierdzają, że jego profil jest akceptowalny (Rozdz. 6.1, 7).

Wysoka skuteczność PEMBR, przedłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby, wydłużenie przeżycia pacjenta a także profil bezpieczeństwa zmniejszający uciążliwość terapii miało także korzystne działanie w bardzo ważnym aspekcie związanym z chorobami onkologicznymi – jakością życia pacjentów. Pacjenci leczeni PEMBR odnotowywali istotną statystycznie i klinicznie poprawę globalnej ocenie stanu zdrowia oraz w ocenie funkcjonowania oraz objawów choroby.

Podsumowując, pembrolizumab stosowany w leczeniu I linii przerzutowego NDRP jest terapią o udowodnionej skuteczności o wysokim znaczeniu klinicznym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz korzystnym wpływie na jakość życia pacjentów. Terapia PEMBR daje szansę na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów cierpiących na obecnie bardzo źle rokującą chorobę

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

Tabela 26.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<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>	2.3.1, 3.1, 15.1 APD [3]: 4.2, 7	14, 17–18, 59–61 APD: 34–34, 40–65
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD [3]: 2	APD: 9–24
2. opis technologii opcjonalnych	APD [3]: 7	APD: 40–65
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2.1, 2.2., 2.3, 15.1	11–15, 59–61
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	11–12, Tabela 1
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	42–44
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2., 3.2, 15.3	11–12, 18–20, 62–65
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2. APD [3]: 7	11–12 APD: 40–65
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2., 4	11–12, 21–32
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1.	17–18
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	15.1	59–61
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	18, Rysunek 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, 15.3	18–20, 62–65
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	4	21–32
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6.2	37–41
§ 4.4		
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

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

12. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (6.2.2017).
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://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=AE8D8CAA8A10C521F1AC2C047FC5CAFC?id=WDU20120000388&type=2> (6.2.2017).
3. ██ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting.
4. Julie R. Brahmer, Maya Gottfried, Xiaoyun Li, Margaret Smith, Reshma A. Rangwala, Mary E. O'Brien. (2015) P1.01-078 Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1-Strong-Positive NSCLC (Poster sessions). *Journal of Thoracic Oncology* 10(9):S407–S760.
5. Brahmer JR, Kim ES, Zhang J, Smith MM, Rangwala RA, O'Brien MER. (2015) KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *J. Clin. Oncol.* 33(suppl; abstr TPS8103):
6. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N. PL04a.01 - Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%: Data from KEYNOTE-024 (Abstract under Embargo until December 7, 7:00 CET) (Now Available).
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(19):1823–1833.
8. Martin Reck. (2016) KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% (abstract for LBA8_PR, ESMO Conference in Copenhagen, Denmark). Dostęp: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Pembrolizumab-New-Option-for-First-Line-Treatment-of-Patients-with-Advanced-Lung-Cancer-and-High-PD-L1-Expression> (16.11.2016).
9. 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).
10. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (6.6.2016).
11. 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.
12. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepiera, Renata Raś, Dominika Pasierb, Joanna Skręt-Magierło, Andrzej Skręt. (2013) Jakość życia chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy w Rzeszowie. *Current Gynecologic Oncology* 11(3):183–190.
13. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, Martinelli F, Vercauteren J, Cleeland CS, Flechtner H, Gotay C, Greimel E, Taphoorn MJ, Reeve BB, Koch JS-V, i in. (2011) Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 19(11):1753–1760.
14. Questionnaires _ EORTC QLQ C30. Dostęp: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> (19.1.2017).
15. 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.
16. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module (QLQ-LC13). Dostęp: <http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/qlq-lc13.html> (19.1.2017).
17. 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.

18. Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, Rademaker AW, Pai SG, Villaflor VM, Cristofanilli M, Sosman JA, Giles FJ. (2016) Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*.
19. 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.
20. Płuco i opłucna | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (13.1.2017).
21. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. (2016) Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2(12):1607–1616.
22. Abdel-Rahman O. (2016) Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*.
23. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, Petrausch U, Giryes A, Mehrabi A, Schöb O, Mannhart M, Oweira H. (2016) Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*.
24. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm> (23.6.2016).
25. 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).
26. 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).
27. 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).
28. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. 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).
29. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Docefrez (docetaxel) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm422805.htm> (24.6.2016).
30. FDA. (2016) Komunikat bezpieczeństwa. Taxotere (docetaxel) injection concentrate. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm212079.htm> (23.6.2016).
31. FDA. (2016) Komunikat bezpieczeństwa. 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).
32. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Docetaxel: Drug Safety Communication - May Cause Symptoms of Alcohol Intoxication. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402106.htm> (24.6.2016).
33. FDA. MedWatch. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. Wrzesień 2010. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (1.7.2015).
34. FDA. MedWatch. Platinol (cisplatin for injection, USP). Sierpień 2011. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (1.7.2015).
35. FDA. (2015) Komunikat Bezpieczeństwa. CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm437380.htm> (28.11.2016).
36. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (28.11.2016).
37. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Carboplatin Injection by Hospira: Recall - Visible Particulate Matter Identified. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm332358.htm> (28.11.2016).
38. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Injectable Products by Mylan: Recall - Presence of Particulate Matter. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm444517.htm> (28.11.2016).
39. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Gemzar (Gemcitabine for injection), 1 g and 200 mg. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm356107.htm> (28.11.2016).
40. FDA. (2013) Komunikat bezpieczeństwa. Gemcitabine Injection 38 mg/mL. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm371309.htm> (28.11.2016).
41. FDA. (2010) Komunikat bezpieczeństwa. Taxol (paclitaxel) for injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm225965.htm> (28.11.2016).

42. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm359951.htm> (28.11.2016).
43. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm286634.htm> (28.11.2016).
44. FDA. (2008) Komunikat bezpieczeństwa. Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) [albumin-bound] July 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm121952.htm> (28.11.2016).
45. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020.
46. 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 (12.8.2016).
47. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
48. 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).
49. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):1–8.
50. 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 (5.5.2016).
51. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej_internet2014.pdf (15.4.2016).
52. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (14.2.2017).
53. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
54. 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).
55. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, Verweij J. (1997) Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br. J. Cancer* 76(8):1055–1061.
56. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM, Tattersall MH. (1983) On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(2):203–208.
57. Skutki uboczne chemioterapii i sposoby ich łagodzenia | hematookologia.pl - portal edukacyjny dla lekarzy. Dostęp: <https://hematookologia.pl/chemioterapia/index/id/10-skutki-uboczne-chemioterapii-i-sposoby-ich-lagodzenia/> (16.1.2017).
58. EMA. (2016) EMA_Eudravigilance_Pembrolizumab. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (21.7.2016).
59. EMA. (2016) EMA_Eudravigilance_Pemetrexed. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (22.7.2016).
60. EMA. (2016) EMA_Eudravigilance_Docetaxel. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (22.7.2016).
61. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Cisplatin. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529665351055004.pdf (24.11.2016).
62. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Carboplatin. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529665194452564.pdf (24.11.2016).
63. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Gemcitabine. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529665969567796.pdf (24.11.2016).

64. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Paclitaxel. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1952966866828816.pdf (24.11.2016).
65. MHRA. Yellow card. Interactive drug analysis print for Vinorelbine. Dostęp: https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000287333801.zip&agency=MHRA (28.11.2016).
66. EMA. Eudravigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków - Wyszukiwanie. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (25.11.2016).
67. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. NCT02858869. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858869?rslt=Without&cond=non+small+lung+cancer&intr=pembrolizumab&rank=42> (16.12.2016).
68. Pembrolizumab-PET Imaging. NCT02760225. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760225?rslt=Without&cond=non+small+lung+cancer&intr=pembrolizumab&rank=27> (16.12.2016).
69. Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). NCT02835690. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02835690?rslt=Without&cond=non+small+lung+cancer&intr=pembrolizumab&rank=1> (16.12.2016).
70. 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).
71. 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).
72. 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).
73. Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III B 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).
74. 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).
75. 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).
76. 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).
77. 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).
78. 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).
79. 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).

80. 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).
81. 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).
82. 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).
83. 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).
84. 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).
85. 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).
86. 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).

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej (PICO).....	12
Tabela 2.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	17
Tabela 3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook.....	20
Tabela 4.	Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	21
Tabela 5.	Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] pozostających przy życiu dla PEMBR i SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	21
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	21
Tabela 7.	Estymowane odsetki pacjentów [95%CI] wolnych od progresji choroby dla PEMBR i SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	22
Tabela 8.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	22
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	23
Tabela 10.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	24
Tabela 11.	Oszacowane wartości MID w wybranych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [13].....	24
Tabela 12.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej i objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	26
Tabela 13.	Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	27
Tabela 14.	Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	28
Tabela 15.	Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	28
Tabela 16.	Czas leczenia i liczba podanych cykli dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	29
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>): ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	30
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-mediated AE, IMAE</i>): ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	31
Tabela 19.	Ogólne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dla porównania PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie stosowane u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Costa 2016) [18].....	34
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości raportowane w co najmniej 5 badaniach dla porównania PEMBR/niwolumab vs standardowe terapie stosowane u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Costa 2016).....	34
Tabela 21.	Ogólne zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR i niwolumabu u pacjentów z NDRP niezależnie od linii leczenia (Jia 2015) [19].....	35
Tabela 22.	Częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub niwolumabem niezależnie od linii leczenia (Jia 2015) [19].....	35
Tabela 23.	Częstość występowania ogólnego zapalenia płuc u pacjentów z NDRP, czerniakiem lub rakiem nerki niezależnie od linii leczenia (Nishino 2016) [21].....	36
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane dla porównania PEMBR 2 mg/kg vs PEMBR 10 mg/kg u pacjentów z NDRP lub czerniakiem niezależnie od linii leczenia (Rahman 2016a) [22].....	36
Tabela 25.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	43

Tabela 26.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	50
Tabela 27.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	59
Tabela 28.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	60
Tabela 29.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	60
Tabela 30.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	62
Tabela 31.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem.....	62
Tabela 32.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „ <i>Yellow Card Scheme</i> ”.....	65
Tabela 33.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [66].....	66
Tabela 34.	Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP.....	69

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [10].....	18
Rysunek 2. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ [7].....	23
Rysunek 3. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej oraz skala oceny objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	25
Rysunek 4. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	26
Rysunek 5. Czas do pogorszenia w zakresie kaszlu, bólu w klatce piersiowej i duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$	27

15. ANEKS

15.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji naukowej

Tabela 27.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	528
#2	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	138
#3	lambrolizumab	535
#4	MK3475	2
#5	"MK-3475"	30
#6	Keytruda	529
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	543
#8	lung	760 132
#9	lungs	787 759
#10	#8 OR #9	787 759
#11	cancer	3 378 297
#12	cancers	2 902 074
#13	carcinoma	806 455
#14	tumor	3 322 323
#15	tumors	2 949 612
#16	tumour	3 322 323
#17	tumours	2 949 612
#18	neoplasm	2 898 462
#19	neoplasms	2 859 967
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 802 460
#21	#10 AND #20	309 862
#22	"Lung Neoplasms"[Mesh]	193 949
#23	#21 OR #22	317 278
#24	"non-small cell lung cancer"	37 858
#25	"non-small cell lung carcinoma"	39 884
#26	NSCLC	49 089
#27	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	38 718
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	53 245
#29	#23 OR #28	317 669
#30	#7 AND #29	157
Data przeszukania: 4 listopada 2016 roku		

Tabela 28.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab AND [embase]/lim	2 054
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	2 002
#3	lambrolizumab AND [embase]/lim	87
#4	mk3475 AND [embase]/lim	9
#5	'mk-3475' AND [embase]/lim	430
#6	keytruda AND [embase]/lim	168
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 074
#8	lung AND [embase]/lim	1 123 876
#9	lungs AND [embase]/lim	101 335
#10	#8 OR #9	1 141 558
#11	cancer AND [embase]/lim	2 710 410
#12	cancers AND [embase]/lim	252 540
#13	carcinoma AND [embase]/lim	796 386
#14	tumor AND [embase]/lim	1 691 590
#15	tumors AND [embase]/lim	544 056
#16	tumour AND [embase]/lim	213 620
#17	tumours AND [embase]/lim	122 351
#18	neoplasm AND [embase]/lim	511 936
#19	neoplasms AND [embase]/lim	0
#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 629 174
#21	#10 AND #20	417 072
#22	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	256 368
#23	#21 OR #22	419 582
#24	'non-small cell lung cancer' AND [embase]/lim	78 014
#25	'non-small cell lung carcinoma' AND [embase]/lim	4 363
#26	nsclc AND [embase]/lim	46 128
#27	'non-small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	93 459
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	103 048
#29	#23 OR #27	421 287
#30	#7 AND #29	798
Data przeszukania: 4 listopada 2016 roku		

Tabela 29.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	59
#2	lambrolizumab	2
#3	MK3475	0
#4	"MK-3475"	20

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Keytruda	9
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	64
#7	lung	39 971
#8	lungs	2 287
#9	#7 OR #8	40 712
#10	cancer	102 897
#11	cancers	6 332
#12	carcinoma	24 585
#13	tumor	27 860
#14	tumors	8 352
#15	tumour	7 108
#16	tumours	3 641
#17	neoplasm	19 201
#18	neoplasms	52 475
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	127 397
#20	#9 AND #19	15 099
#21	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5 657
#22	#20 OR #21	15 191
#23	"non-small cell lung cancer"	5 457
#24	"non-small cell lung carcinoma"	185
#25	NSCLC	3 961
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2 862
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	6 385
#28	#22 OR #27	15 412
#29	#6 AND #28	19
Data przeszukania: 4 listopada 2016 roku		

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	pembrolizumab	224 (1, ale publikacja odnaleziona także w ramach przeszukania baz inf. medycznej)	4.11.2016
ESMO – The European Society for Medical Oncology	pembrolizumab	54 (2)	4.11.2016
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
MSD http://www.merck.com/clinical-trials/index.html	Pembrolizumab Lambrolizumab Keytruda	63 (0) 0 59 (0)	4.11.2016

15.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 30.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 31.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Badanie	X		Y		HR [95%CI]	Wartość p ^a
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]		

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

15.3. Charakterystyka badania włączonego do analizy

KEYNOTE-024		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w stałej dawce 200 mg w porównaniu ze standardową terapią u nieleczonych pacjentów z NDRP w stadium IV choroby oraz z ekspresją PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1; 3) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 4) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych; 5) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 6) Spełnienie norm badań laboratoryjnych poświadczających właściwą wydolność narządową nerek, wątroby, układu krwionośnego oraz krzepnięcia; 7) Kobiety w wieku rozrodczym negatywny wyn k testu ciążowego; 8) U kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych; 9) Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej oraz tkanki nieekspozowanej na radioterapię, które pobrano metodą biopsji w trakcie lub po diagnozie choroby przerzutowej.		
Kryteria wykluczenia		
1) Obecność mutacji EGFR warunkujących wrażliwość/aktywację (ang. <i>sensitizing/activating mutations</i>) lub obecność rearanżacji genu ALK; 2) Uprzednie leczenie systemowe przerzutowego NDRP (dozwolona była chemioterapia lub radioterapia w ramach terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej przeprowadzone nie później niż 6 mies. przed diagnozą choroby przerzutowej); 3) Systemowe leczenie glikokortykosteroidami (za wyjątkiem, wynikającej z niewydolności nadnerczy lub przysadki, terapii zastępczej składającej się z codziennych dawek glikokortykosteroidów); 4) Uprzednie leczenie innymi terapiami immunosupresyjnymi; 5) Nielezione przerzuty do mózgu; 6) Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała systemowego leczenia w ciągu 2 lat poprzedzających badanie; 7) Aktywna śródmiąższowa choroba płuc; 8) Ogólne zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykosteroidami; 9) Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> w przypadkach, gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby; 10) Stan materiału biopsyjnego od pacjenta nie pozwala na ocenę ekspresji PD-L1; 11) Allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 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, bądź gruźlica; 16) Jakikolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; 17) Ciąża i/lub karmienie piersią.		
POPULACJA*	PEMBR	SoC
Liczebność grup	154	151
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64,5 (33-90)	66,0 (38-85)

KEYNOTE-024			
	Płeć (% mężczyzn)	60%	63%
Stan zaawansowania choroby	IV	100%	100%
Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów)	0	35%	35%
	1	64%	65%
	2	<1%	0%
Miejsce rekrutacji pacjentów (% pacjentów) / <i>region of enrollment</i>	Azja Wschodnia	14%	13%
	Inne rejony niż Azja Wschodnia	86%	87%
Status PD-L1 (% pacjentów) ^a	≥50% komórek z ekspresją PD-L1	100%	100%
Rodzaj NDRP (% pacjentów)	Płaskonabłonkowy	19%	18%
	Niepłaskonabłonkowy	81%	82%
Status palenia tytoniu/papierosów (% pacjentów)	Obecnie pali	22%	21%
	W przeszłości palił/a	75%	67%
	Nigdy nie palił/a	3%	13%
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów)		4%	2%
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów)		2%	<1%
Przerzuty do mózgu (% pacjentów)		12%	7%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia PEMBR	PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany dożylnie we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli.		
Schemat leczenia SoC	<p>W ramach standardowego leczenia, pacjent dostawał jedną z poniższych opcji. Wybór zależał od badacza prowadzącego (ang. <i>investigator</i>) i miał być dokonywany przed randomizacją. Schematy leczenia w skojarzeniu z PMX były dozwolone jedynie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Ta grupa pacjentów mogła kontynuować przyjmowanie PMX w ramach terapii podtrzymującej (500 mg/m² co 3 tygodnie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB (AUC 5-6) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 44% (67/151) pacjentów; • CIS (75 mg/m²) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 24% (36/151) pacjentów; • CRB (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 13% (20/151) pacjentów; • CIS (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 7% (11/151) pacjentów; • CRB (AUC 5-6) + PAX (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 11% (17/151) pacjentów. 		
	Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP (27 osób): <ul style="list-style-type: none"> • CRB + GEM 56% pacjentów (15/27) • CIS + GEM 26% pacjentów (7/27) • CRB + PAC 18% pacjentów (5/27) 	Pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP (123 osoby): <ul style="list-style-type: none"> • CRB + PMX bez PMX w terapii podtrzymującej 31% pacjentów (38/123) • CRB + PMX z PMX w terapii podtrzymującej 23% pacjentów (28/123) • CIS + PMX bez PMX w terapii podtrzymującej 15% pacjentów (18/123) • CIS + PMX z PMX w terapii podtrzymującej 15% pacjentów (18/123) • CRB + PAC 10% pacjentów (12/123) • CRB + GEM 4% pacjentów (5/123) • CIS + GEM 3% pacjentów (4/123) 	
Kointerwencje	Pacjenci leczeni schematem z PMX musieli przejść premedykację steroidami, jak i przyjmować równolegle kwas foliowy oraz domięśniowo witaminę B12.		

KEYNOTE-024

Okres leczenia	<p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia w danym ramieniu lub leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, AE związanego z leczeniem, cofnięcia zgody lub decyzji badacza prowadzącego o wyłączeniu pacjenta z leczenia.</p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym z progresją choroby, dopuszczalne było dalsze stosowanie terapii o ile lekarz ocenił to jako korzystne dla chorego.</p> <p>Mediana okresu leczenia (dane na dzień (<i>cut-off</i>) 9 maja 2016 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu PEMBR: 7 mies. (zakres 1 dzień–18,7 mies.); mediana cykli 10,5 (zakres 1–26), • w ramieniu SoC: 3,5 mies. (zakres 1 dzień–16,8 mies.), mediana cykli 4 (zakres 1–6).
Okres obserwacji	<p>Mediana: 11,2 mies. (zakres 6,3–19,7) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 9 maja 2016 roku (II analiza śródkresowa). Na podstawie wyników tej analizy (przewaga PEMBR nad SoC) podjęto decyzję o zatrzymaniu badania, tak by pacjenci z ramienia SoC mogli otrzymać PEMBR. W momencie II analizy śródkresowej leczenie otrzymywało 48% chorych leczonych PEMBR i 10% leczonych SoC.</p>
Cross-over pacjentów	<p>Pacjenci w ramieniu SoC, którzy doświadczyli progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie oceny radiologicznej, mogli rozpocząć terapię PEMBR. Łącznie cross-over dotyczył 44% (66/151) pacjentów, którzy zaprzestali leczenia chemioterapią. Spośród tych pacjentów w momencie II analizy śródkresowej 58% chorych pozostawało na terapii PEMBR.</p>

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i> ; Hipoteza badania: PEMBR prowadzi do wydłużenia PFS wg RECIST 1.1. u pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w porównaniu do standardowej chemioterapii.	
I° punkt końcowy	PFS	
Randomizacja	TAK; Randomizacja centralna z użyciem IVRS, ze stratyfikacją wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak odpowiedź na leczenie była analizowana niezależnie w ramach zaślepienia, centralnej oceny radiologicznej	
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT; • Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną terapii). 	
Utrata z badania n/N (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SoC – wycofanie zgody na udział w badaniu 1/151 (<1%); • PEMBR – wszyscy otrzymali leczenie. <p>Przerwanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: 80/154 (52%) – progresja choroby 51/154 (33%), AE 17/154 (11%), zgon 6/154 (4%), wycofanie zgody 4/154 (3%), decyzja lekarza 1/154 (<1%), całkowita odpowiedź na leczenie 1/154 (<1%); • SoC: 106/151 (70%) – progresja choroby 69/151 (46%)^a, AE 16/151 (11%), zgon 9/151 (6%), wycofanie zgody 5/151 (3%), decyzja lekarza 7/151 (5%), • Zakończenie leczenia w ramieniu SoC: 29/151 (19%). 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena wg skali Jadad	3/5 (nie przyznano pkt. za brak zaślepienia)	
Ocena w skali Cochrane	<p>ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)</p> <p>ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)</p> <p>ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu/badaczy)</p> <p>ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)</p> <p>ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)</p> <p>ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)</p> <p>ryzyko innych błędów</p>	<p>niejasne</p> <p>niskie</p> <p>wysokie</p> <p>niskie</p> <p>niskie</p> <p>niskie</p> <p>niskie</p>
Sponsor badania	Merck	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), 	

KEYNOTE-024	
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji), • jakość życia • toksyczność terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie oceniana wg RECIST 1.1. (niezależna i zaślepiena centralna ocena radiologiczna) • Zdarzenia niepożądane oraz nieprawidłowości oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0.

a) W tym 66 osób które przeszły do ramienia PEMBR.

15.4. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych)

Tabela 32.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „Yellow Card Scheme”

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab [58]	Pemetreksed [59]	Docetaksel [60]	Cisplatyna [61]	Karboplatyna [62]	Gemcytabina [63]	Paklitaksel [64]	Winorelbina [65]
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	100	715	2 929	1 937	2 359	1 222	1 383	1 046
Ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych	4	45	95	120	75	85	41	72
Ogólna liczba raportów	38	238	1 025	773	833	540	572	431
Infekcje	3/100; 1/4	50/715; 4/45	229/2 929; 9	210/1 937; 7; 25/120	120/2 359; 17/75	81/1 222; 16/85	58/1 383; 6/41	110/1 046; 23/72
Nieprawidłowe wyniki badań	4/100	64/715	107/2 929; 9; 1/95	92/1 937	136/2 359	75/1 222	67/1 383	40/1 046
Nowotwory	3/100	47/715; 5/45	24/2 929; 7/95	123/1 937; 7; 24/120	48/2 359; 9/75	51/1 222; 13/85	26/1 383; 4/41	34/1 046
Problemy związane z lekiem	x	x	14/2 929	2/1 937	1/2 359	3/1 222	x	x
Procedury medyczne i chirurgiczne	x	1/715	3/2 929	3/1 937	2/2 359	1/1 222	x	x
Stany związane z ciążą	x	x	x	1/1 937	1/2 359	3/1 222	x	1/1 046
Urazy	3/100	21/715	31/2 929; 1/95	51/1 937; 4/120	32/2 359; 2/75	19/1 222; 1/85	10/1 383	14/1 046
Wady wrodzone	x	x	1/2 929	3/1 937	x	x	x	1/1 046
Zaburzenia endokrynologiczne	x	x	1/2 929	5/1 937	6/2 359	1/1 222	3/1 383	2/1 046
Zaburzenia krwi	1/100	43/715; 1/45	136/2 929; 9; 4/95	184/1 937; 7; 5/120	154/2 359; 3/75	248/1 222; 3/85	56/1 383; 1/41	110/1 046; 5/72
Zaburzenia metaboliczne	7/100	23/715; 1/45	44/2 929	85/1 937; 1/120	68/2 359; 2/75	13/1 222; 1/85	23/1 383; 1/41	19/1 046

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizu mab [58]	Pemetreks ed [59]	Docetak sel [60]	Cisplatyna [61]	Karboplatyna [62]	Gemcytabina [63]	Paklitaksel [64]	Winorelbina [65]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	2/100	23/715	170/2 92 9; 2/95	41/1 937	46/2 359	31/1 222; 1/85	80/1 383	42/1 046
Zaburzenia naczyniowe	1/100	24/715	189/2 92 9; 3/95	81/1 937	136/2 359; 2/75	54/1 222; 9/85	89/1 383; 1/41	42/1 046
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4/100	38/715	26/2 929	52/1 937; 5/120	60/2 359; 4/75	37/1 222; 4/85	13/1 383	19/1 046; 3/72
Zaburzenia oddechowe	10/100; 1/4	64/715; 12/45	246/2 92 9; 6/95	85/1 937; 13/120	184/2 359; 11/75	128/1 222; 11/85	130/1 383; 9/41	67/1 046; 11/72
Zaburzenia ogólne	8/100; 1/4	84/715; 11/45	482/2 92 9; 24/95	226/1 93 7; 20/120	254/2 359; 13/75	161/1 222; 18/85	167/1 383; 8/41	206/1 046; 16/72
Zaburzenia oka	13/100	14/715	52/2 929	32/1 937	58/2 359	13/1 222	26/1 383	5/1 046
Zaburzenia psychiczne	2/100	x	39/2 929	24/1 937	41/2 359	8/1 222	30/1 383	8/1 046
Zaburzenia przewodu pokarmowego	14/100; 1/4	77/715; 1/45	308/2 92 9; 8/95	211/1 93 7; 8/120	269/2 359; 1/75	75/1 222; 3/85	102/1 383	181/1 046; 1/72
Zaburzenia serca	4/100	29/715; 9/45	77/2 929; 6/95	52/1 937; 5/120	71/2 359; 8/75	39/1 222; 2/85	60/1 383; 6/41	27/1 046; 4/72
Zaburzenia skóry	4/100	47/715	340/2 92 9	70/1 937; 2/120	304/2 359	x	136/1 383	56/1 046; 1/72
Zaburzenia społeczne	x	x	3/2 929	2/120	2/2 359	3/1 222	1/1 383	1/1 046
Zaburzenia ucha	1/100	14/715	8/2 929	56/1 937	15/2 359	3/1 222	9/1 383	2/1 046
Zaburzenia układu immunologicznego	x	3/715	x	27/1 937; 1/120	136/2 359	7/1 222	116/1 383; 3/41	5/1 046
Zaburzenia układu nerwowego	10/100	x	199/2 92 9; 1/95	213/1 93 7; 5/120	197/2 359; 2/75	65/1 222; 1/85	168/1 383; 1/41	44/1 046; 2/72
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	x	x	10/2 929	3/1 937	2/2 359	1/1 222	4/1 383	4/1 046
Zaburzenia wątroby	6/100	8/715	x	3/1 937	16/2 359; 1/75	25/1 222; 1/85	9/1 383; 1/41	3/1 046

Tabela 33.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance [66]

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizu mab	Pemetreks ed	Docetak sel	Cisplatyna	Karboplatyna	Gemcytabina	Paklitaksel	Winorelbina
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	3 211	14 513	46 124	29 788	29 563	34 578	37 310	12 362
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	119/3 211	888/14 513	2 343/46 124	1 728/29 788	1 349/29 563	1 725/34 578	1 444/37 310	659/12 362

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab	Pemetreksed	Docetaksel	Cisplatyna	Karboplatyna	Gemcytabina	Paklitaksel	Winorelbina
Komplikacje związane z ciążą i porodem	2/3 211	0/14 513	35/46 124	69/29 788	70/29 563	10/34 578	152/37 310	12/12 362
Nieprawidłowe wyniki badań	142/3 211	1 036/14 513	2 634/46 124	1 812/29 788	1 546/29 563	2 654/34 578	2 029/37 310	1 024/12 362
Nowotwory	459/3 211	1 146/14 513	1 174/46 124	1 488/29 788	1 608/29 563	2 357/34 578	2 006/37 310	611/12 362
Procedury medyczne i chirurgiczne	43/3 211	66/14 513	76/46 124	100/29 788	91/29 563	149/34 578	126/37 310	32/12 362
Problemy związane z lekiem	1/3 211	1/14 513	69/46 124	13/29 788	15/29 563	24/34 578	27/37 310	5/12 362
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	341/3 211	648/14 513	974/46 124	1 011/29 788	818/29 563	1 030/34 578	936/37 310	193/12 362
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2/3 211	38/14 513	82/46 124	87/29 788	86/29 563	21/34 578	63/37 310	9/12 362
Zaburzenia endokrynologiczne	76/3 211	25/14 513	68/46 124	231/29 788	93/29 563	35/34 578	54/37 310	49/12 362
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	64/3 211	2 141/14 513	5 756/46 124	5 209/29 788	4 272/29 563	6 271/34 578	3 254/37 310	2 015/12 362
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	100/3 211	470//14 513	1 086/46 124	1 357/29 788	717/29 563	954/34 578	619/37 310	414/12 362
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	116/3 211	184/14 513	1 831/46 124	376/29 788	518/29 563	534/34 578	1 509/37 310	341/12 362
Zaburzenia naczyniowe	49/3 211	365/14 513	2 044/46 124	1 097/29 788	1 473/29 563	1 290/34 578	2 209/37 310	512/12 362
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	91/3 211	773/14 513	617/46 124	1 738/29 788	810/29 563	1 163/34 578	553/37 310	268/12 362
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	178/3 211	1 248//14 513	5 058/46 124	1 628/29 788	2 284/29 563	3 880/34 578	4 104/37 310	1 209/12 362
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	668/3 211	1 766/14 513	6 259/46 124	3 042/29 788	3 129/29 563	4 144/34 578	4 143/37 310	1 714/12 362
Zaburzenia oka	45/3 211	115/14 513	620/46 124	231/29 788	330/29 563	202/34 578	469/37 310	95/12 362
Zaburzenia psychiczne	52/3 211	124/14 513	477/46 124	274/29 788	288/29 563	271/34 578	406/37 310	138/12 362
Zaburzenia serca	53/3 211	371/14 513	1 349/46 124	800/29 788	866/29 563	1 061/34 578	1 636/37 310	479/12 362

Zdarzenia niepożądane	Pembrolizumab	Pemetrexed	Docetaxel	Cisplatyna	Karboplatyna	Gemcytabina	Paklitaxel	Winorelbina
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	123/3 211	894/14 513	4 403/46 124	1 134/29 788	2 270/29 563	1 559/34 578	2 812/37 310	442/12 362
Zaburzenia społeczne	7/3 211	10/14 513	81/46 124	39/29 788	19/29 563	5/34 578	22/37 310	9/12 362
Zaburzenia ucha i błędnika	14/3 211	50/14 513	119/46 124	674/29 788	224/29 563	70/34 578	118/37 310	57/12 362
Zaburzenia układu immunologicznego	33/3 211	158/14 513	1 861/46 124	346/29 788	1 734/29 563	213/34 578	2 240/37 310	107/12 362
Zaburzenia układu nerwowego	166/3 211	568/14 513	2 402/46 124	1 729/29 788	1 802/29 563	1 527/34 578	3 021/37 310	591/12 362
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7/3 211	21/14 513	116/46 124	98/29 788	73/29 563	64/34 578	88/37 310	22/12 362
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	78/3 211	270/14 513	515/46 124	447/29 788	403/29 563	921/34 578	542/37 310	219/12 362
Zaburzenia żołądka i jelit	182/3 211	1 137/14 513	4 075/46 124	3 030/29 788	2 655/29 563	2 444/34 578	2 728/37 310	1 136/12 362

15.5. Badania w toku

Tabela 34.
Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02858869 [67]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z czerniakiem w IV stadium zaawansowania lub NDRP w IV stadium zaawansowania z przerzutami do mózgu (leczenie I linii lub występującej oporności na leczenie), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	43	PEMBR + RTH stereotaktyczna	Październik 2016/Październik 2020 (Emory University)
NCT02760225 [68]	Kliniczne jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym/przerzutowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1(+), których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 mies., a stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG	21	PEMBR	Wrzesień 2016/Lipiec 2017 (University Medical Center Groningen)
NCT02835690 (MK-3475-032/KEYNOTE-032) (faza I) [69]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym/przerzutowym NDRP uprzednio leczeni standardową terapią przeciw nowotworową, nietolerujący takiej terapii lub niekwalifikujący się do takiej terapii, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies., a stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG	42	PEMBR	Sierpień 2016/Listopad 2017 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02444741 (faza I, II) [70]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 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/Wrzesień 2020 (M.D. Anderson Cancer Center)
NCT02382406 (faza I, II) [71]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 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)
NCT02775435 (MK-3475-407/KEYNOTE-407), 2016-000229-38 (faza III) [72]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieleczonym uprzednio systemową CTH płaskonablonkowym 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.)
NCT02142738, (MK-3475-024/KEYNOTE-024), 2014-000323-25 (faza III) [9]	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Pacjenci ≥ 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 PAC + CBP PMX + CBP PMX + CIS GEM + CBP GEM + CIS	Sierpień 2014/Maj 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT02621398 (faza I) [73]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej ≥ 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)
NCT02504372/MK-2475-091 KEYNOTE-091, PEARLS (faza III) [74]	RCT, Z	W trakcie rekrutacji	Pacjenci powyżej ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IB (T ≥ 4) lub II–IIIA po resekcji guza (dopuszczalna terapia adjuwantowa) ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	1380	PEMBR PLC	Listopad 2015/Sierpień 2021 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02578680; MK-3475-189/KEYNOTE-189, 2015-003694-15 (faza III) [75]	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 terapii systemowej, 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.)
NCT02220894, MK-3475-042/KEYNOTE-042, 2014-001483-14 (faza III) [76]	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)
NCT01840579 MK-3475-011/KEYNOTE-011 (I faza) [77]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 20 roku życia ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG z: <ul style="list-style-type: none"> • 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.)
NCT02443324 (faza I) [78]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym: <ul style="list-style-type: none"> • NDRP z udokumentowaną progresją po 0–3 liniach leczenia, • gruczolakorakiem GEJ z udokumentowaną progresją po 0–II liniach leczenia, • rakiem dróg moczowych po 1–3 liniach leczenia, • gruczolakiem dróg żółciowych po 1-II liniach leczenia; 	155	PEMBR + ramucyrumab	Lipiec 2015/Grudzień 2017 (Eli Lilly and Company)
NCT02043665, STORM KEYNOTE 200	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z potwierdzonym nowotworem w późnym stadium zaawansowania:	90	PEMBR + CV21	Styczeń 2014/Sierpień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
(faza I) [79]			<ul style="list-style-type: none"> • NDRP, • rakiem pęcherza, • przerzutowym rakiem prostaty, • czerniakiem w IIIC lub IV stadium zaawansowania. 			
NCT02733250, URCOH-PMS-001 (faza I, II) [80]	nRCT, O	Przed etapem rekrutacji	Pacjenci powyżej ≥ 18 roku życia z wcześniej nieleczonym zaawansowanym/przerzutowym (stadium zaawansowania III/IV) NDRP, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	36	PEMBR + Nab-PAC	Kwiecień 2016/Grudzień 2020 (Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM))
NCT02039674/ KEYNOTE-021 (faza I, II) [81]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP (stadium zaawansowania IIIB lub IV) lub w stadium I-III A (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 CBP + PMX +/- PEMB PEMBR + IPI PEMBR + erlotynib PEMBR + GEF	Luty 2014/Czerwiec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.)
NCT02733159, 2015-002241-55 (II faza) [82]	nRCT, 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)
NCT02595866 (faza I) [83]	nRCT, 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 I linii wcześniejszej terapii lub niekwalifikującym się do standardowej terapii/dla którego nie istnieje dostępna opcja terapii)	39	PEMBR	Luty 2016/Kwiecień 2018 (National Cancer Institute (NCI))
NCT02452424 (faza I, II) [84]	nRCT, 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) uprzednio nieleczeni lub którzy ulegli progresji po wcześniejszym leczeniu, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	400	PEMBR + PLX3397	Czerwiec 2015/Lipiec 2019 (Plexx kon)
NCT02779751, 2015-005156-94 (faza II) [85]	nRCT, O	W trakcie 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 + abemaciclib	Listopad 2016/Luty 2018 (Eli Lilly and Company)
NCT02591615 (faza II) [86]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Uprzednio nieleczeni, pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies., ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG	90	PEMBR + CBP + PAC + P MX CBP + PAC + PMX	Marzec 2016/Grudzień 2019 (Alliance Foundation Trials, LLC.)

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

15.6. Badania wykluczone z analizy

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Ahn 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Ahn MJ, Gandhi L, Hamid O, Hellmann MD, Garon EB, Ramalingam SS, Lubiniecki GM, Zhang J, Piperdi B, Hui R: Risk of pneumonitis in patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. <i>Ann Oncol</i> 2015; 26:ix140.
2.	Arrondeau 2016	Punkty końcowe	Brak wyników dla PEMBR.	Arrondeau J, Boudou-Rouquette P, Goulvestre C, Huillard O, Kramkimel N, Chapron J, Tlemsani C, Jouinot A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Damotte D, Alexandre J, Goldwasser F, Batteux F: Evaluation of baseline asymptomatic dysimmunity prevalence in cancer patients receiving monoclonal anti-PD1 antibodies. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
3.	Balmanoukian 2014	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Balmanoukian AS, Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, Gandhi L, Leigh NB, Goldman JW, Eder JP, Johnson EA, Blumenschein GR, Gubens MA, Papadopoulos KP, Lubiniecki GM, Zhang J, Niewood M, Emancipator K, Dolled FM, Hanson ME, Hui R: Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> 2014; 90:S1-S2.
4.	Bonigen 2016a	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni z powodu NDRP.	Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, Breton AL, Hubiche T, Bedane C, Legoupil D, Pham-Ledard A, Charles J, Perol M, Gerard E, Combemale P, Bonnet D, Sigal ML, Mahe E: Anti-PD1-induced psoriasis. A study of 21 patients. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2016.
5.	Bonigen 2016b	Punkty końcowe	Brak wyników dla PEMBR.	Bonigen J, Raynaud C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, Breton AL, Hubiche T, Bedane C, Legoupil D, Pham-Ledard A, Pęrol M, Gęrad E, Combemale P, Sigal ML, Mahe E: Anti-PD1-induced psoriasis. A case series. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2016; 30:51.
6.	Chatterjee 2016	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Chatterjee M, Turner DC, Felipe E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, Garon EB, Hui R, Arkenau HT, Gubens MA, Hellmann MD, Dong D, Li C, Mayawala K, Freshwater T, Ahamadi M, Stone J, Lubiniecki GM, Zhang J, Im E, De Alwis DP, Kondic AG, Flotten O: Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27(7):1291-1298.
7.	Chatwal 2015	Populacja	Populacja mieszana pacjentów z uwagi na historię leczenia i przyjmowany inhibitor PD-1.	Chatwal MS, Emani V, Owonkoko TK, Ramalingam SS, Pillai RN: Patterns of disease progression for stage IV NSCLC while on PD-1 directed therapy as compared to standard chemotherapy. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S644.
8.	Cleghorn 2015	Inne	Opracowanie wtórne. Notka informacyjna dotycząca opcji immunoterapeutycznych w leczeniu raka płuc.	Cleghorn S: Pembrolizumab shows promise in lung cancer. <i>Lancet Respir Med</i> 2015; 3(6):429.
9.	Clinical Trials 2014	Inne	Opracowanie wtórne. Notka informacyjna dotycząca opcji immunoterapeutycznych w leczeniu raka płuc.	Clinical Trials of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NSCLC: <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> 2014; 12(1 Suppl 1):14-16.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
10.	Cousin 2016	metodyka	Opis wystąpienia sarkoidozy w powiązaniu do przyjmowanego PEMBR u jednej pacjentki (<i>case study</i>).	Cousin S, Toulmonde M, Kind M, Cazeau AL, Bechade D, Coindre JM, Italiano A: Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27(6):1171-1172.
11.	De Lima Lopes 2016	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	De Lima LG, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, Mok T: P2.43: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ NSCLC: Phase 3, Randomized, Open-Label KEYNOTE-042 (NCT02220894): Track: Immunotherapy. <i>J Thorac Oncol</i> 2016; 11(10S):S244-S245.
12.	Dolled-Filhart 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Dolled-Filhart M, Roach CM, Toland G, Musser J, Lubiniecki GM, Ponto G, Emancipator K: Development of a PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for use as a companion diagnostic for pembrolizumab (MK-3475) in non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of clinical oncology</i> 2015; 33(15).
13.	Dolled-Filhart 2016	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Dolled-Filhart M, Roach C, Toland G, Stanforth D, Jansson M, Lubiniecki GM, Ponto G, Emancipator K: Development of a Companion Diagnostic for Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Using Immunohistochemistry for Programmed Death Ligand-1. <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2016.
14.	Dudnik 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni z powodu NDRP.	Dudnik E, Moskovitz M, Wollner M, Zer A, Bar J, Agbarya A, Idan T, Shechtman Y, bu Amna M, Peled N: Anti-PD-1 antibodies in non-small cell lung cancer (NSCLC): The real-life setting experience. <i>J Thorac Oncol</i> 2016; 11(4):S136.
15.	Durm 2016	Populacja	Pacjenci z diagnozowanym NDRP w stadium III (bez przerzutów).	Durm GA, Kio EA, Fisher WB, Titzer ML, Jabbour S, Breen TIM, Liu Z, Hanna NH: Phase II trial of consolidation Pembrolizumab following concurrent chemoradiation in patients (pts) with unresectable or inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial safety data from HCRN LUN 14-179. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
16.	Gainor 2016a	Populacja	Pacjenci z NDRP, których mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 2 (0-4). Nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów nieleczonych przyjmujących PEMBR.	Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, Huynh TG, Zhao L, Fulton L, Schultz KR, Howe E, Farago AF, Sullivan RJ, Stone JR, Digumarthy S, Moran T, Hata AN, Yagi Y, Yeap BY, Engelman JA, Mino-Kenudson M: EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. <i>Clin Cancer Res</i> 2016; 22(18):4585-4593.
17.	Gainor 2016b	Inne	Opracowanie wtórne. Materiał informacyjny podsumowujący wyniki badań dotyczących inh bitorów PD-1 w leczeniu NDRP.	Gainor JF: Moving programmed death-1 inh bitors to the front lines in Non-Small-Cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34(25):2953-2955.
18.	Gangadhar 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Gangadhar TC, Mehnert J, Patnaik A, Hamid O, Carlino MS, Hodi FS, Blank CU, Ribas A, Robert C, Kondic AG, Ahamadi M, Freshwater T, De Greef R, Van Vugt M, Lubiniecki G, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A: Population pharmacokinetic (popPK) model of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in patients (pts) treated in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-002. <i>Journal of clinical oncology</i> 2015; 33(15).
19.	Garon 2014	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Garon EG, Rizvi NA, Leighl NB, Hui R, Eder JP, Patna k A, Aggarwal C, Horn L, Balmanoukian AS, Gubens MA, Felip-Font E, Carceny Costa E, Soria JC, Ahn MJ, Arkenau HT, Lee JS, Robinet G, Lubiniecki GM, Zhang J, Emancipator K, Rutledge R, Dolled-Filhart M, Gandhi L: Correlation of clinical activity of pembrolizumab (MK-3475) with immunohistochemical staining for programmed death-1 ligand (PD-L1) in Gea50% of tumor cells in a prospective non-small cell lung cancer (NSCLC) validation population. <i>Eur J Cancer</i> 2014; 50:44-45.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
20.	Garon 2015a	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015; 372(21):2018-2028.
21.	Garon 2015b	Populacja	Pacjenci z mutacją EGFR.	Garon EB, Wolf B, Lisberg A, Kim KY, Horton JM, Kamranpour N, Chau K, Abarca P, Spiegel ML, Han M, Sago W, Hu-Lieskovan S, Das K, Wallace WD, Slamon DJ, Dubinett SM, Goldman JW: Prior TKI therapy in NSCLC EGFR mutant patients associates with lack of response to anti-PD-1 treatment. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S269.
22.	Garon 2015c	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Garon EB, Rizvi N, Hui R, Leighl NB, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens MA, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Zhang J, Rangwala RA, Lubiniecki GM, Roach CM, Emancipator K, Gandhi L: Efficacy of pembrolizumab (MK-3475) and relationship with PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer: Findings from KEYNOTE-001). <i>Cancer Res</i> 2015; 75(15).
23.	Goldberg 2016	Populacja	Wśród pacjentów z NDRP, większość pacjentów (72%) była już uprzednio leczona systemowo. Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu.	Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznoi M, Tsiouris AJ, Cohen J, Vortmeyer A, Jilaveanu L, Yu J, Hegde U, Speaker S, Madura M, Ralabate A, Rivera A, Rowen E, Gerrish H, Yao X, Chiang V, Kluger HM: Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(7):976-983.
24.	Gomes 2016	Populacja	Pacjenci po progresji choroby.	Gomes JR, Schmerling RA, Haddad CK, Racy DJ, Ferrigno R, Gil E, Zanuncio P, Buzaid AC: Analysis of the Abscopal Effect with Anti-PD1 Therapy in Patients with Metastatic Solid Tumors. <i>J Immunother</i> 2016; 39(9):367-372.
25.	Hellmann 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Hellmann MD, Garon EB, Gandhi L, Hui R, Zhang J, Rangwala R, Lubiniecki G, Rizvi NA: Efficacy of pembrolizumab in key subgroups of patients with advanced NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S270.
26.	Hui 2015	Metodyka	Opis przypadku (case study) pacjenta poddanego terapii PEMBR w połączeniu z immunoterapią autologicznymi komórkami CIK.	Hui Z, Zhang X, Ren B, Li R, Ren X: Rapid Response of Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with Thrombocytopenia after First-Line Treatment with Pembrolizumab Plus Autologous Cytokine-Induced Killer Cells. <i>Front Immunol</i> 2015; 6:633.
27.	Hui 2016	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Hui R, Gandhi L, Costa EC, Felip E, Ahn MJ, Eder JP, Balmanoukian AS, Leighl NB, Aggarwal C, Horn L, Patnaik A, Middleton GW, Gubens MA, Hellmann MD, Soria JC, Ramalingam SS, Lubiniecki GM, Zhang J, Piperdi B, Garon EB: Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
28.	Hu-Lieskovan 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Hu-Lieskovan S, Goldman JW, Han M, Zaretsky J, Shintaku I, Wolf B, Abarca P, Walser T, Lisberg A, Slamon DJ, Dubinett SM, Ribas A, Garon EB: High intratumoral T cell infiltration correlated with mutational load and response to pembrolizumab in non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S234.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
29.	Judd 2016	Populacja	Mniej niż połowa (44%) analizowanych pacjentów miała diagnozę NDRP, w tym brak informacji o historii uprzedniego leczenia.	Judd J, Zibelman MR, Handorf E, O'Neill J, Bentota S, Doyle J, Uzzo RG, Bauman JR, Borghaei H, Plimack ER, Mehra R, Geynisman DM: Immune related adverse events as a biomarker in nonmelanoma patients treated with programmed death 1 inhibitors (PD-1Is). <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
30.	Kanz 2016a	Populacja	Pacjenci z guzami litymi (w tym z diagnozą NDRP) oraz niewydolnością narządową.	Kanz BA, Pollack MH, Johnpulle R, Puzanov I, Horn L, Morgans A, Sosman JA, Rapisuwon S, Conry RM, Eroglu Z, Johnson DB: Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction. <i>J Immunother Cancer</i> 2016; 4:60.
31.	Kanz 2016b	Populacja	Pacjenci z guzami litymi (w tym z diagnozą NDRP) oraz niewydolnością narządową.	Kanz BA, Pollack MLH, Eroglu Z, Anne R, Johnpulle N, Horn L, Rapisuwon S, Conry RM, Sosman JA, Puzanov I, Johnson DB: Anti-PD-1 in patients with advanced malignancies and baseline organ dysfunction. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
32.	Khoja 2016	Populacja	Pacjenci z przerzutowym czerniakiem.	Khoja L, K biro M, Metser U, Gedye C, Hogg D, Butler MO, Atenafu EG, Joshua AM: Patterns of response to anti-PD-1 treatment: an exploratory comparison of four radiological response criteria and associations with overall survival in metastatic melanoma patients. <i>Br J Cancer</i> 2016.
33.	Lee 2015a	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Lee JS, Lee DH, Piperdi B, Zhang J, Lubiniecki GM, Ahn MJ: Patients (Pts) with advanced NSCLC from Korea treated with pembrolizumab (Pembro) in KEYNOTE-001. <i>Ann Oncol</i> 2015; 26:ix141.
34.	Lee 2015b	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Lee JH, Park JJ, GebSKI V, Tangunan R, Chan MM, Gao B, Hui R: Pembrolizumab for advanced NSCLC: Patterns of response and progression. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S407.
35.	Leibowitz-Amit 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni z powodu NDRP.	Leibowitz-Amit R, Shacham-Shmueli E, Golan T, Gluck I, Onn A, Zach L, Weitzen R, Gal-Yam EN, Urban D, Bar J, Korach J, Berger R: Clinical experience with pembrolizumab in metastatic heavily pre-treated patients with solid cancers in a single center. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
36.	Leighl 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Leighl N, Gandhi L, Hellmann MD, Horn L, Ahn MJ, Garon EB, Hui R, Ramalingam SS, Zhang J, Lubiniecki G, Raftopoulos H, Hamid O: Pembrolizumab for NSCLC: Immune-mediated adverse events and corticosteroid use. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S233.
37.	Leslie 2016	Inne	Praca poglądowa. Publikacja informująca o postępach w leczeniu NDRP.	Leslie M: Pembrolizumab Outperforms Docetaxel for NSCLC. <i>Cancer Discov</i> 2016; 6(3):223.
38.	Lopes 2014	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	Lopes G, Watson PA, Zhang J, Rangwala R, Mok T: Keynote-042: Phase 3 study of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum doublet chemotherapy as first-line therapy for PD-1-positive nonsmall cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2014; 9:S192.
39.	Mahadevan 2016	Populacja	Brak danych odnośnie do uprzedniej historii leczenia pacjentów	Mahadevan N, Hammerman P, Awad M, Sholl LM: Non-synonymous mutation burden in lung carcinoma is associated with durable clinical response to immune checkpoint blockade. <i>Lab Invest</i> 2016; 96:475A.
40.	Mok 2015a	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	Mok T, Wu YL, Watson PA, Zhang J, Rangwala RA, Lopes G: Phase 3 KEYNOTE-042 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum doublet chemotherapy in treatment-naive patients (pts) with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of clinical oncology</i> 2015; 33.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
41.	Mok 2015b	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, De Lima Lopes G: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Randomized, open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. <i>Ann Oncol</i> 2015; 26:ix147.
42.	Mok 2015c	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, De Lima Lopes G: Phase 3 study of pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for PD-1+ NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S554.
43.	Mok 2016	Inne	Badanie w toku (rozpoczęty proces rekrutacji pacjentów).	Mok T, Wu YL, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, De Lima Lopes G: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. <i>J Thorac Oncol</i> 2016; 11(4):S142.
44.	Navarro 2016	Populacja	Populacja mieszana odnośnie do typu nowotworu oraz historii leczenia.	Navarro A, Arance A, Reguart N, Par+ę L, Galv+in P, Marti AM, Nuciforo P, Aranda NP, Perez SC, Gaba L, Victoria I, Vinolas N, Vivancos A, Prat A, Felip E: Association of response to programmed death 1 receptor or ligand (PD1/PDL1) blockade with immune-related gene expression profiling across three cancer-types. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
45.	NIHR 2015	Inne	Opracowanie wtórne i przeglądowe dotyczące PEMBR w I linii leczenia NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.	NIHR HSRI: Pembrolizumab (Keytruda) for PD-L1 strong-positive metastatic non-small cell lung cancer ? first line (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2015.
46.	Pembrolizumab Has Activity in Patients with Brain Metastases 2016	Inne	Doniesienie prasowe odnośnie do publikacji Goldberg 2016 obejmującej chorych z w większości leczonym NDRP z przerzutami do mózgu.	Pembrolizumab Has Activity in Patients with Brain Metastases: <i>Cancer Discov</i> 2016; 6(8):813.
47.	Pembrolizumab Shows (...) 2015	Inne	Opracowanie wtórne. Informacja prasowa o sukcesach terapeutycznych związanych ze stosowaniem PEMBR w leczeniu NDRP.	Pembrolizumab Shows Promise for NSCLC: <i>Cancer Discov</i> 2015; 5(6):572.
48.	Pillai 2016	Populacja	Brak danych odnośnie do poprzedniej historii leczenia pacjentów. Brak wyników dla leczonych PEMBR.	Pillai RN, Kamphorst AO, Owonikoko TK, Behera M, Pakkala S, Khuri FR, Ahmed R, Ramalingam SS: Liver metastases and sensitivity to checkpoint inhibition in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
49.	Ramalingam 2016	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Ramalingam S, Hui R, Gandhi L, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, Eder JP, Balmanoukian AS, Leigh N, Aggarwal C, Horn L, Patna k A, Middleton GW, Gubens M, Hellmann M, Soria JC, Lubiniecki GM, Zhang J, Piperdi B, Garon EB: P2.39: Long-Term OS for Patients With Advanced NSCLC Enrolled in the KEYNOTE-001 Study of Pembrolizumab: Track: Immunotherapy. <i>J Thorac Oncol</i> 2016; 11(10S):S241-S242.
50.	Reddy 2015	Populacja	Brak danych odnośnie do poprzedniej historii leczenia pacjentów. Brak wyników dla leczonych PEMBR.	Reddy P, Richards D, Ulrich B, Gunuganti V, Jotte R, Wiks S, Waterhouse D, Mohamed M, Chandler J, Schwartzberg L, Khan D, Hancock M, Bromley C, Kulig K, Hussein M: Clinical attributes of lung cancer in us community oncology practice: Implications for immunotherapy. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(9):S271.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
51.	Riva 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni z powodu NDRP.	Riva F, Proudhon C, Rampanou A, Pierga JY, Stern MH, Milder M, Piperno-Neumann S, Daniel C, Livartowski A, Beaucaire-Danel S, Romano E, Bieche I, Servois V, Lantz O, Loirat D, Bidard FC: Monitoring anti-PD-1 therapy efficacy by circulating tumor DNA: A prospective cohort. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.
52.	Rizvi 2014	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, Gandhi L, Leigh NB, Balmanoukian AS, Goldman JW, Eder JP, Johnson E, Blumenschein GR, Gubens MA, Papadopoulos KP, Lubiniecki GM, Zhang J, Niewood M, Emancipator K, Dolled-Filhart M, Hanson ME, Hui R: Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of clinical oncology</i> 2014; 32(15).
53.	Rizvi 2015	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Rizvi NA, Garon EB, Leigh N, Hellmann MD, Patnaik A, Gandhi L, Eder JP, Rangwala RA, Lubiniecki G, Zhang J, Emancipator K, Roach CM, Rutledge R, Hui R, Ahn MJ, Horn L, Felip E, Costa EC: Optimizing PDL1 as a biomarker of response with pembrolizumab (pembro; MK-3475) as first-line therapy for PDL1-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated data from KEYNOTE-001. <i>Journal of clinical oncology</i> 2015; 33(15).
54.	Roach 2016	Interwencja	Dawka niezgodna z PICO (2 mg/kg i 10 mg/kg).	Roach C, Zhang N, Corigliano E, Jansson M, Toland G, Ponto G, Dolled-Filhart M, Emancipator K, Stanforth D, Kulangara K: Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer. <i>Appl Immunohistochem Mol Morphol</i> 2016; 24(6):392-397.
55.	Sabanathan 2016	Populacja	Brak danych odnośnie do uprzedniej historii leczenia pacjentów. Brak wyników dla leczonych PEMBR.	Sabanathan D, Kong B, Byrne N, Wegener V, Eslick G, Nagrial A, Hui R, Kefford R, Gurney H, Carlino MS: Differences in the patterns of anti-PD1 (PD1) toxicity between tumor streams. <i>Asia-Pac J Clin Oncol</i> 2016; 12:68.
56.	Sanlorenzo 2015	Populacja	Brak danych odnośnie do uprzedniej historii leczenia pacjentów. Populacja mieszana odnośnie do typu nowotworu.	Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, Lin K, Quagliano P, Rappersberger K, Ortiz-Urda S: Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. <i>JAMA Dermatol</i> 2015; 151(11):1206-1212.
57.	Shimizu 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni z powodu NDRP.	Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, Kaneda H, Iwasa T, Kawakami H, Noguchi K, Shimamoto T, Nakagawa K: Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. <i>Invest New Drugs</i> 2016; 34(3):347-354.
58.	Smit 2016	Inne	Opracowanie wtórne. Opis do badania dla atezolizumabu.	Smit EF, Van Den Heuvel MM: PD-L1 in non-small-cell lung cancer: The third target for immunotherapy. <i>Lancet</i> 2016; 387(10030):1795-1796.
59.	Sorensen 2016	Interwencja	Pacjenci leczeni chemioterapią opartą na związkach platyny.	Sorensen SF, Zhou W, Dolled-Filhart M, Georgsen JB, Wang Z, Emancipator K, Wu D, Busch-Sorensen M, Meldgaard P, Hager H: PD-L1 expression and survival among patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. <i>Transl Oncol</i> 2016; 9(1):64-69.
60.	Yam 2016	Populacja	Odsetek nieleczonych pacjentów z NSCLC wynosił jedynie 18% (13/72). Niejasne ile osób stosowało PEMBR.	Yam AO, Mersiadis A, Gao B, Hui R, Nagrial A: Incidence and grade of pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with anti-PD1 antibodies. <i>Asia-Pac J Clin Oncol</i> 2016; 12:71-72.

Lp.	Autor i rok	Główna przyczyna wykluczenia	Szczegółowa przyczyna wykluczenia	Referencja
61.	Zheng 2016	Interwencja	Nie jest jasne jaką substancję czynną podano pacjentom w ramach leczenia NDRP inhibitorem PD-L1.	Zheng H, Liu X, Zhang J, Rice SJ, Wagman M, Kong Y, Zhu L, Zhu J, Joshi M, Belani CP: Expression of PD-1 on CD4+ T cells in peripheral blood associates with poor clinical outcome in non-small cell lung cancer. <i>Oncotarget</i> 2016; 7(35):56233-56240.
62.	Z belman 2016	Populacja	Populacja mieszana odnośnie do typu nowotworu oraz historii leczenia.	Zibelman MR, Judd J, Handorf E, O'Neill J, Bentota S, Doyle J, Uzzo RG, Bauman JR, Borghaei H, Plimack ER, Mehra R, Geynisman DM: Association of eosinophilia with efficacy in non-melanoma patients treated with programmed death 1 inhibitors. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34.