

ANALIZA KLINICZNA

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WSTĘP..... | 11 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 11 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 11 |
| 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 12 |
| 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej..... | 12 |
| 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 12 |
| 2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy | 12 |
| 2.2.2. Kryteria wykluczenia | 14 |
| 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych..... | 14 |
| 2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej | 15 |
| 2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji..... | 15 |
| 2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych | 16 |
| 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych..... | 17 |
| 2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych..... | 17 |
| 2.6. Analiza statystyczna wyników | 17 |
| 2.6.1. Porównanie bezpośrednie..... | 17 |
| 2.6.2. Porównanie pośrednie | 18 |
| 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 19 |
| 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej..... | 19 |
| 3.1.1. Badania randomizowane..... | 19 |
| 3.1.2. Badania obserwacyjne i przeglądy systematyczne | 20 |
| 3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych | 21 |
| 3.2.1. Badanie dla ocenianej interwencji..... | 21 |
| 3.2.2. Badania włączone do porównania pośredniego (analiza homogeniczności)..... | 23 |
| 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 35 |
| 4.1. Porównanie PEMBR vs DCT | 35 |
| 4.1.1. Przeżycie całkowite..... | 35 |
| 4.1.2. Progresja choroby..... | 35 |
| 4.1.3. Odpowiedź na leczenie | 36 |
| 4.1.4. Jakość życia..... | 37 |
| 4.1.5. Przerwanie terapii | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.6. Zdarzenia niepożądane..... | 44 |
| 4.2. Porównanie PEMBR vs PMX..... | 48 |
| 4.2.1. Przeżycie całkowite..... | 48 |
| 4.2.2. Progresja choroby..... | 49 |
| 4.2.3. Odpowiedź na leczenie..... | 49 |
| 4.2.4. Jakość życia..... | 50 |
| 4.2.5. Przerwanie terapii..... | 50 |
| 4.2.6. Zdarzenia niepożądane..... | 51 |
| 5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA..... | 54 |
| 6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA..... | 55 |
| 6.1. Komunikaty bezpieczeństwa..... | 55 |
| 6.2. Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego..... | 58 |
| 7. OPRACOWANIA WTÓRNE..... | 59 |
| 8. WNIOSKI..... | 61 |
| 9. OGRANICZENIA..... | 62 |
| 10. DYSKUSJA..... | 63 |
| 11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU..... | 67 |
| 12. BIBLIOGRAFIA..... | 68 |
| 13. SPIS TABEL..... | 78 |
| 14. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW..... | 82 |
| 15. ANEKS..... | 83 |
| 15.1. [REDAKOWANE]..... | 83 |
| 15.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania..... | 90 |
| 15.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy..... | 91 |
| 15.4. Ocena wiarygodności badań zgodnie z Cochrane..... | 106 |
| 15.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej..... | 109 |
| 15.5.1. Wyniki porównania PEMBR vs DCT..... | 109 |
| 15.5.2. Wyniki porównania PMX vs DCT..... | 126 |
| 15.5.3. Wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX..... | 147 |
| 15.6. Komunikaty MHRA i EMA (szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych)..... | 161 |
| 15.7. Badania w toku..... | 163 |
| 15.8. Badania wykluczone z analizy..... | 174 |

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 |
| 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 | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| 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>) |
| IQR | Rozstęp ćwiartkowy (<i>Interquartile range</i>) |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>) |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| mc. | Masa ciała |
| 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 |

(Modified intention to treat analysis)

| | |
|------------------|---|
| 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) |
| pc. | Powierzchnia ciała |
| 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 |

(Risk difference)

| | |
|---------------|--|
| RECIST | Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie antynowotworowe <i>(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)</i> |
| RR | Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i> |
| RTH | Radioterapia <i>(Radiotherapy)</i> |
| SAE | Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i> |
| SD | Odchylenie standardowe <i>(Standard deviation)</i> |
| SDi | Stabilizacja choroby <i>(Stable disease)</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> |
| 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 w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%).

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

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

Interwencja

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

Komparatory

Komparatory dla PEMBR stanowią:

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² pc.,
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² pc.

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

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

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

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

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)

w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących PEMBR z komparatorami lub badań umożliwiających ich porównanie pośrednie.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4326 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało łącznie 5 badań klinicznych, w tym:

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

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

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

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT

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

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,54 [0,39; 0,73]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,59 [0,44; 0,78]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 3,12 [1,49; 6,55]; NNT = 6 [4; 13]).

Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX

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

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,56 [0,39; 0,80])
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,61 [0,44; 0,85]),
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 3,00 [1,20; 7,52]).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT

Wśród pacjentów leczonych PEMBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych w stopniach 3–5. uznanych za związane z leczeniem było znamienne niższe w porównaniu do pacjentów leczonych DCT (RR = 0,79 [0,69; 0,89]) oraz RR = 0,35 [0,23; 0,54]). Stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT w sposób istotny statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: zmęczenie, biegunka, osłabienie, zapalenie jamy ustnej, anemia, łysienie oraz neutropenia.

Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX

W grupie pacjentów leczonych PEMBR odsetek pacjentów doświadczających AE uznanych za związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–5. wyniósł odpowiednio 64% i 13%. Z kolei wśród chorych leczonych PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–4. wystąpiły u odpowiednio 75% i 21% chorych. Najczęściej występującymi AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia wśród chorych leczonych PEMBR były niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz ogólne zapalenie płuc (pneumonitis; 5%). Z kolei najczęściej występujące AE niezależnie od stopnia wśród chorych leczonych PMX obejmowały neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenię i nudności (po 28%).

■ Wnioski końcowe

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

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

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

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Populacja

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

Interwencja

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

Komparatory

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² pc.
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² pc.

Punkty końcowe

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

Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

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.

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

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

W przypadku braku badań włączanych do porównania pośredniego porównujących PMX z DCT dopuszczano możliwość kwalifikacji badań o populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia odnośnie do ekspresji PD-L1 dla porównania pośredniego

| Kryteria włączenia dla populacji | Porównanie pośrednie |
|---|--|
| Obecność ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu | Dopuszczano badania, w ramach których nie dokonywano oceny ekspresji PD-L1/poziom ekspresji PD-L1 był nieznan. |

Porównanie pośrednie obejmuje identyfikację badań porównujących PMX z DCT.

Interwencja

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

Komparatory

- docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.),
- pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.).

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

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

Punkty końcowe

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

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne prospektywne lub badania retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
- przeglądy systematyczne.

Pozostałe kryteria włączenia

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

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

2.2.2. Kryteria wykluczenia

Z analizy wykluczano:

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

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

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

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

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

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 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), American Society of Preventive Oncology (ASPO), The European Association for Cancer Research (EACR), European Cancer Organization (ECCO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), The European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Oncology Pharmacy Practice (ESOP), Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD, Sanofi, Teva, Sandoz, Allergan, Lilly).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2017 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 [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne

stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka

■ 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 z wykorzystaniem skali Jadad oraz narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Zgodnie z założeniami skali Jadad 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.

Nadrzędnie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko.

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

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

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

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

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

2.6. Analiza statystyczna wyników

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

2.6.2. Porównanie pośrednie

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

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

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

gdzie:

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

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

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

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

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

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

gdzie:

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

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

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

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

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

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

3.1.1. Badania randomizowane

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3503 pozycje bibliograficznych. W ramach przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestru badań clinicaltrials.gov odnaleziono dodatkowo 10 publikacji. Po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono 3090 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 52 pozycje literaturowe. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło łącznie 5 badań RCT opisanych w 31 publikacjach (Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.8).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań randomizowanych zgodnie z PRISMA [4]

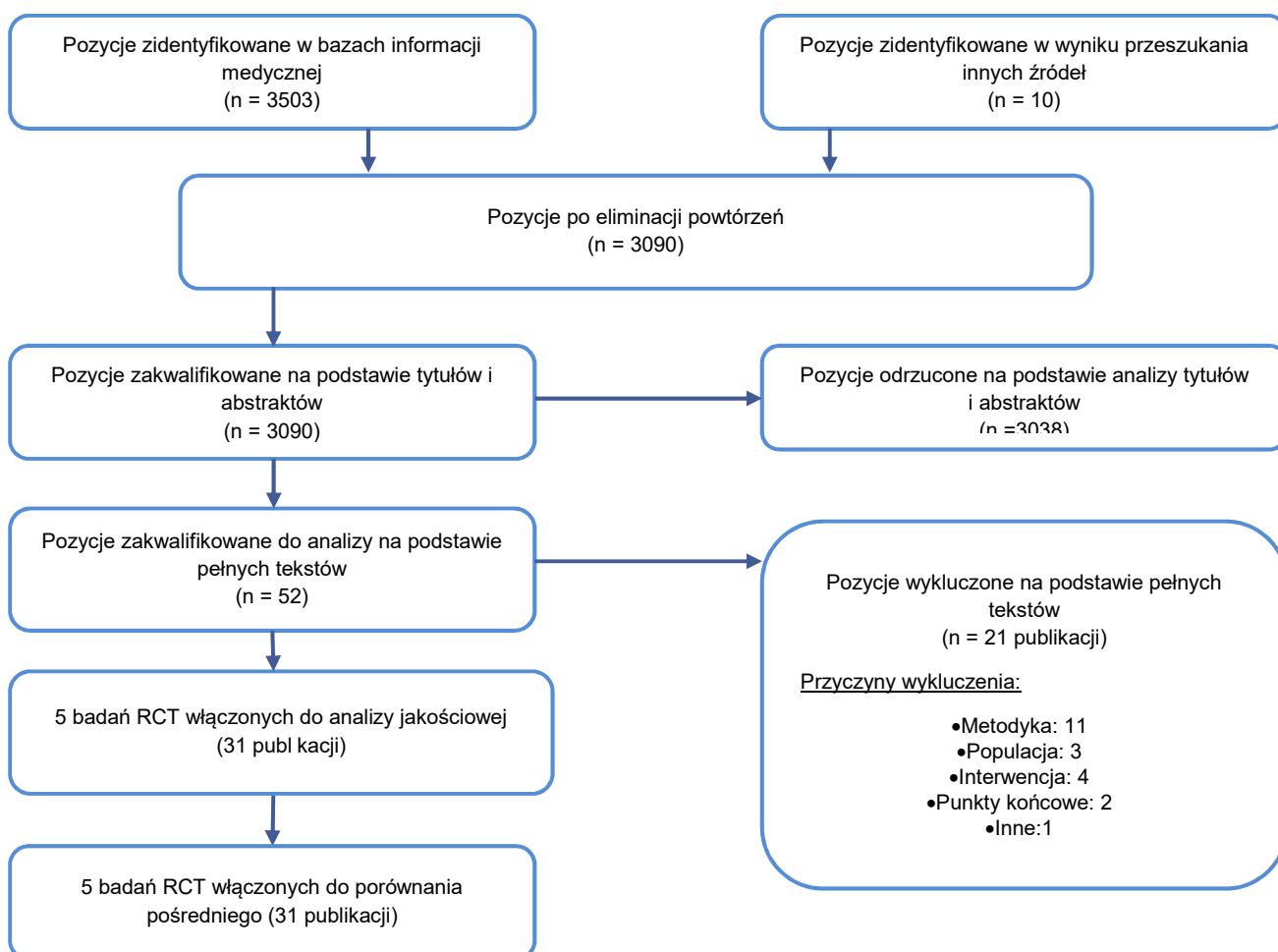


Tabela 2.
Badania włączone do analizy klinicznej

| Lp. | AKRONIM badania / publikacja główna | Porównanie | Publikacja | Typ publikacji | Ref. |
|-----|-------------------------------------|--------------|-------------------|--|------|
| 1. | | | Baas 2016 | Abstrakt konferencyjny | [5] |
| 2. | | | Garon 2016 | Abstrakt i poster konferencyjny | [6] |
| 3. | | | Barlesi 2016a | Abstrakt konferencyjny | [7] |
| 4. | | | Barlesi 2016b | Abstrakt konferencyjny | [8] |
| 5. | | | Herbst 2014 | Abstrakt konferencyjny | [9] |
| 6. | | | Herbst 2015 | Abstrakt konferencyjny | [10] |
| 7. | KEYNOTE-010 | PEMBR vs DCT | Herbst 2016a* | Publikacja pełnotekstowa | [11] |
| 8. | | | Herbst 2016b | Abstrakt konferencyjny | [12] |
| 9. | | | Herbst 2016c | Abstrakt konferencyjny | [13] |
| 10. | | | Hellman 2017 | Abstrakt konferencyjny | [14] |
| 11. | | | NCT01905657 | Raport z clinicaltrials.gov | [15] |
| 12. | | | | Raport EMA oceniający lek Keytruda | [16] |
| 13. | | | | Prezentacja NICE oceniająca lek Keytruda | [17] |
| 14. | | | | Raport NICE oceniający lek Keytruda | [18] |
| 15. | | | Cohen 2005 | Publikacja pełnotekstowa | [19] |
| 16. | | | De Marinis 2004 | Abstrakt konferencyjny | [20] |
| 17. | | | De Marinis 2008 | Abstrakt konferencyjny | [21] |
| 18. | | | Demarinis 2006 | Abstrakt konferencyjny | [22] |
| 19. | | | Fossella 2004 | Abstrakt konferencyjny | [23] |
| 20. | Hanna 2004 | PMX vs DCT | Hanna 2003 | Abstrakt konferencyjny | [24] |
| 21. | | | Hanna 2004* | Publikacja pełnotekstowa | [25] |
| 22. | | | Manegold 2003a | Abstrakt konferencyjny | [26] |
| 23. | | | Manegold 2003b | Abstrakt konferencyjny | [27] |
| 24. | | | Weiss 2006 | Publikacja pełnotekstowa | [28] |
| 25. | | | Weiss 2007 | Publikacja pełnotekstowa | [29] |
| 26. | Vergnenegre 2011 | PMX vs DCT | Vergnenegre 2009 | Abstrakt konferencyjny | [30] |
| 27. | | | Vergnenegre 2011* | Publikacja pełnotekstowa | [31] |
| 28. | | | Sun 2013* | Publikacja pełnotekstowa | [32] |
| 29. | Sun 2013 | PMX vs DCT | Wu 2013 | Publikacja pełnotekstowa | [33] |
| 30. | | | NCT00391274 | Raport z clinicaltrials.gov | [34] |
| 31. | Dong 2014 | PMX vs DCT | Dong 2014* | Publikacja pełnotekstowa | [35] |

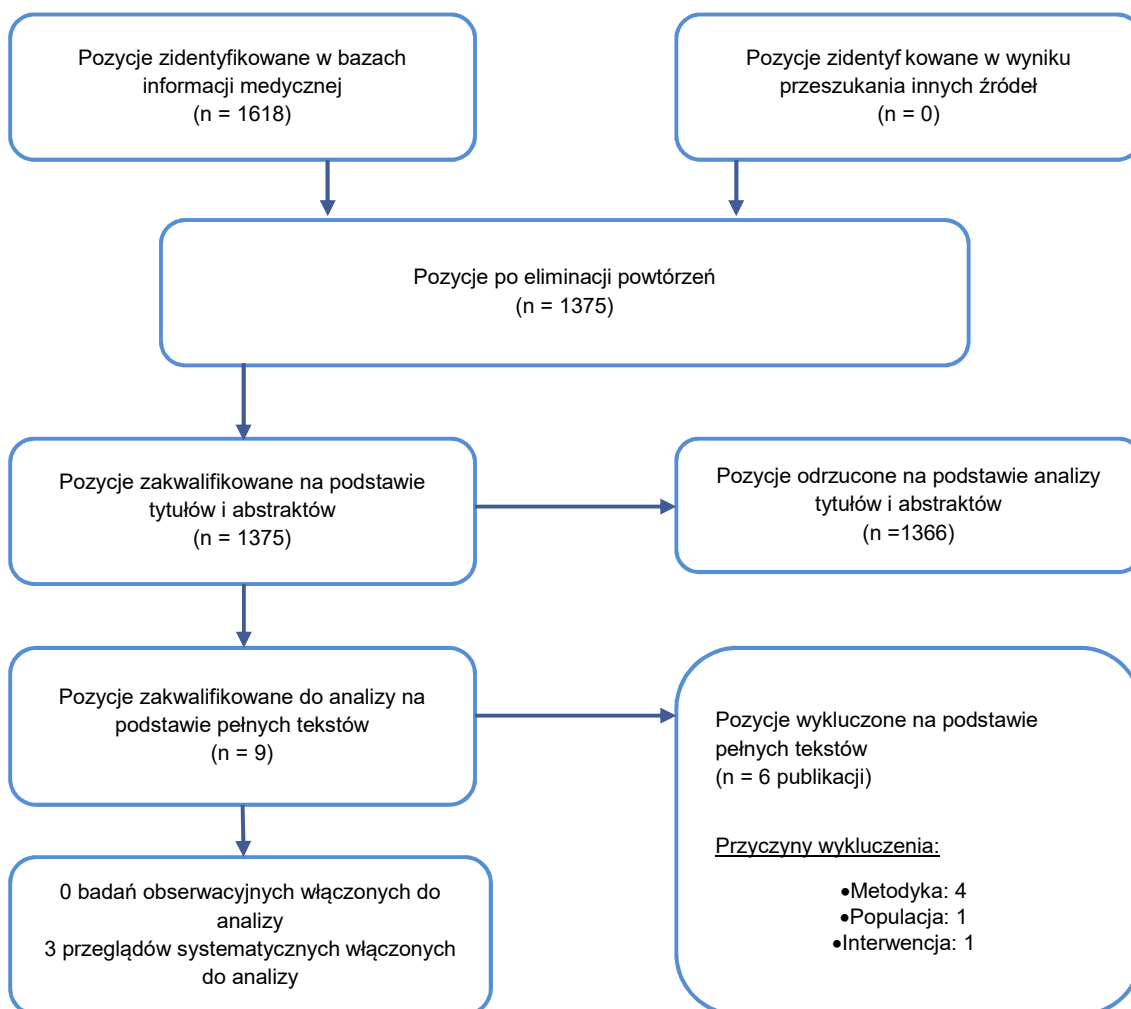
* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

3.1.2. Badania obserwacyjne i przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1618 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono 1375 pozycji. Na podstawie tytułów oraz

abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 9 pozycji literaturowych. Ostatecznie nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy (Rysunek 2), natomiast włączono 3 przeglądy systematyczne (Rozdz. 7). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.8)

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [4]



3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.2.1. Badanie dla ocenianej interwencji

Do analizy klinicznej włączono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie II/III fazy (KEYNOTE-010, typ IIA wg AOTMiT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu

(PEMBR) w dwóch dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.¹) ze standardowym leczeniem docetakselem (DCT) u pacjentów z uprzednio leczonym nieskutecznie z powodu zaawansowanego NDRP.

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

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

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

Do grupy badanej włączono 344 pacjentów (spośród nich 139 z PD-L1 TPS $\geq 50\%$), którym podawano dożylnie PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Do grupy kontrolnej włączono natomiast 343 chorych (spośród nich 152 z PD-L1 TPS $\geq 50\%$), którym podawano dożylnie DCT w dawce 75 mg/m² pc. w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach zaplanowano na okres 24 mies. lub do momentu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych objawów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn. Obie grupy pacjentów (PEMBR vs DCT) były homogeniczne zarówno w populacji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ jak i PD-L1 TPS $\geq 1\%$ odnośnie do m.in. stopnia sprawności fizycznej w skali ECOG, rodzaju NDRP, odsetka pacjentów z mutacją EGFR lub z translokacją/rearanżacją ALK czy liczby i rodzaju wcześniej stosowanych terapii.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) ocenione zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 dla pacjentów z PD-L1 TPS ≥ 50 oraz dla całkowitej populacji włączonej do badania. Jako drugorzędowe punkty końcowe

¹ Ze względu na przedmiot niniejszej analizy uwzględniono dwa spośród trzech ramion, tj. PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. oraz DCT, pomijając dawkę 10 mg/kg mc. niebędącą przedmiotem wniosku (dawka ta nie jest zarejestrowana do stosowania).

oceniano odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR) oraz toksyczność terapii. Analizę skuteczności dla OS, PFS i odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku. Mediana okresu trwania obserwacji w badaniu wynosiła 19,2 mies. Jego czas trwania umożliwił obserwację mediany czasu przeżycia pacjentów. Wiarygodność badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad, nie przyznając punktów z powodu braku zaślepienia w badaniu. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie, z wyjątkiem oceny zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (ryzyko wysokie; Aneks, Rozdz. 15.1). Sponsorem badania była firma Merck&Co. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.3).

3.2.2. Badania włączone do porównania pośredniego (analiza homogeniczności)

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego PEMBR vs PMX z dostosowaniem metodą Büchera. Uwzględniono 1 RCT dla porównania PEMBR vs DCT (KEYNOTE-010) oraz 4 RCT dla porównania PMX vs DCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014). Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego i komparatorów, raportowanych punktów końcowych oraz wyników uzyskanych w grupie referencyjnej (DCT). Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.3).

3.2.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy zostały zaprojektowane jako badania randomizowane bez zaślepienia. Jakość metodologiczną wszystkich badań dla PMX vs DCT oceniono jako niską (2/5 pkt w skali Jadad) głównie ze względu m.in. na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Wiarygodność metodologiczną badania KEYNOTE-010 oceniono natomiast jako średnią (3/5 pkt w skali Jadad) z powodu braku zaślepienia. Badanie Hanna 2004 było badaniem rejestracyjnym dla PMX. [36] Ryzyko błędu systematycznego w badaniu KEYNOTE-010 oceniono jako niskie, z wyjątkiem oceny zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (ryzyko wysokie; Aneks, Rozdz. 15.1). W pozostałych badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono w większości aspektów jako niejasne z uwagi na brak informacji w publikacjach, z wyjątkiem oceny zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (ryzyko wysokie we wszystkich badaniach), oceny raportowania wyników (ryzyko niskie we wszystkich badaniach) oraz oceny metody randomizacji (ryzyko niskie jedynie w badaniu Dong 2014, w pozostałych badaniach niejasne; Aneks, Rozdz. 15.1).

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

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

W większości RCT analizę wyników dla skuteczności odnośnie do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa w większości badań przeprowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Wyjątkiem była praca Dong 2014, w której bezpieczeństwo terapii analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Z kolei w badaniu Vergnenegre 2011 niejasno określono sposób estymacji wielkości efektu klinicznego badanych leków.

Pomiędzy badaniami stwierdzono pewną niejednorodność w zakresie metodyki, dotycząca głównie liczebności pacjentów włączonych do badań, metod analizy wyników i testowanych hipotez, jednak nie powinna mieć ona znacznego wpływu na wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego. Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań klinicznych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań RCT włączonych do analizy klinicznej

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

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

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

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

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

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

e) Populacja mITT obejmowała pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

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

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

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

i) Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku. Dostępne także nowsze dane: mediana (IQR) 19,2 mies. (bd), dane na dzień 31 marca 2016 roku (na podstawie publikacji Herbst 2016c).

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

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

3.2.2.2. Populacja

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

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

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

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

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

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

Tabela 4.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

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

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

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

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

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

d) Mieszany gruczołowo-płaskonabłonkowy.

e) Mediana [95% CI].

f) Średnia (SD).

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

3.2.2.3. Stosowane terapie

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

Dawki i drogi podania DCT we wszystkich badaniach włączonych do analizy były takie same. Pacjenci leczeni byli dożylnie DCT w dawce 75 mg/m² pc. Lek podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia. W większości badań pacjenci otrzymywali leczenie aż do wystąpienia progresji choroby, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza lub pacjenta decyzji o przerwaniu terapii. W badaniu KEYNOTE-010 zaplanowany okres leczenia wynosił maksymalnie 24 mies. i mógł być przerwany wcześniej w przypadku progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn. Okres leczenia DCT w poszczególnych badaniach był zbliżony. Informacje odnośnie do dawkowania poszczególnych leków oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Ocena homogeniczności w zakresie dawkowania oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej

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

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

3.2.2.4. Punkty końcowe

W większości badań włączonych do analizy, ocenę skuteczności określano na podstawie kryteriów oceny RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Wyjątek w analizie skuteczności stanowiło badanie Hanna 2004, w którym do oceny używano kryteriów SWOG (ang. *Southwest Oncology Group*; Tabela 6). Analiza bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej oparta została o skalę do oceny zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; dawna nazwa NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute – the Common Toxicity Criteria*)). Skala CTCAE była stosowana w poszczególnych badaniach w różnych wersjach: 2, 3.0 lub 4.0 (Tabela 6).

Tabela 6.
Zestawienie kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

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

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

Punktami końcowymi dla skuteczności raportowanymi we wszystkich analizowanych badaniach było przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS; wyjątek stanowi badanie Dong 2014, w którym nie analizowano PFS) oraz ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). Ponadto w badaniu KEYNOTE-010 raportowano odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) oraz częściową odpowiedź na leczenie (PR). Takie punkty końcowe były dostępne jedynie w 2 spośród 4 RCT porównujących PMX z DCT (Sun 2013, Dong 2014; Tabela 7). W badaniu KEYNOTE-010 dokonano oceny jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EORCT QLQ-30. Z kolei w ramach badań Hanna 2004 oraz Sun 2013 raportowano ocenę jakości życia (*Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*). Różne skale zastosowane do oceny jakości życia uniemożliwiają przeprowadzenie porównania.

Tabela 7.
Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej

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

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

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa definicje poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AE) różniły się między sobą, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera (Tabela 8):

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

Tabela 8.
Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej

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

3.2.2.5. Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Dane dotyczące mediany przeżycia całkowitego (OS) uzyskane w grupach DCT były spójne w większości badań (8–8,5 mies.), z wyjątkiem badania Sun 2013, w którym mediana OS wyniosła 12,2 mies. (Tabela 9). Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że w badaniu Sun 2013 populację stanowili wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego (autorzy badania odnotowali informację, że wyniki te są zgodne z innym badaniem dla DCT przeprowadzonym w populacji chińskiej). Należy też wspomnieć, że w badaniu Sun 2013 sposób raportowania wyników był niejasny i nieprecyzyjny, dane podawane w publikacji były niespójne (tekst vs wykresy) i dodatkowo różniły się od danych raportowanych na stronie clinicaltrials.gov. Niespójności te znacznie obniżają wiarygodność tego badania.

W badaniach Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011 odsetek pacjentów uzyskujących ORR dla terapii DCT był zbliżony do wyniku z badania KEYNOTE-010 (Tabela 10). Pozostałe dwa badania dla porównania PMX vs DCT wykazywały natomiast duże zróżnicowanie pod względem odsetka pacjentów z ORR w grupie DCT zarówno pomiędzy sobą jak również w porównaniu z pozostałymi pracami. Zaobserwowane rozbieżności mogą być spowodowane niską liczebnością próby lub specyfiką badań na populacji azjatyckiej. Jednakże ze względu na istniejące różnice uzyskane w badaniach Sun 2013 i Dong 2014, uzasadnione jest zaplanowanie analizy wrażliwości z pominięciem badań azjatyckich: Sun 2013 (ze względu na różnice w wynikach odnośnie do OS) oraz Dong 2014 (ze względu na różnice w wynikach odnośnie do ORR).

Tabela 9.

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

| Badanie | PEMBR/PMX, mediana (mies.) [95%CI] | DCT, Mediana (mies.) [95%CI] | HR [95%CI] | |
|-------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------|
| OS | | | | |
| KEYNOTE-010 | PD-L1 TPS ≥50% | 14,9 [10,4; NR] ^{a*} | 8,2 [6,4; 10,7]* | 0,54 [0,38; 0,77]* |
| | | 15,8 [11,0; 26,0] ^{a**} | 8,2 [6,6; 10,4]** | 0,54 [0,39; 0,73]** |
| | PD-L1 TPS ≥1% | 10,4 [9,4; 11,9] ^{a*} | 8,5 [7,5; 9,8]* | 0,71 [0,58; 0,88]* |
| | | 10,5 [9,6; 12,4] ^{a**} | 8,6 [7,9; 9,8]** | 0,72 [0,60; 0,87]** |
| Hanna 2004 | 8,3 [7,0; 9,4] | 8 [6,6; 9,3] | 0,97 [0,81; 1,15] | |
| Vergnenegre 2011 | 6,4 (4,8–8,4) ^b | 8 (5,12–10,4) ^b | 1,17 [0,83; 1,64] | |
| Sun 2013 | 11,7 [8,7; NA] | 12,2 [9,1; NA] | 1,14 [0,78; 1,68] | |
| Dong 2014 | 8,5 (1,1) ^c | 8,4 (1,1) ^c | bd | |
| PFS | | | | |
| KEYNOTE-010 | PD L1 TPS ≥50% | 5,0 [4,0; 6,5] ^{a*} | 4,1 [3,6; 4,3]* | 0,59 [0,44; 0,78]* |
| | PD L1 TPS ≥1% | 3,9 [3,1; 4,1] ^{a*} | 4,0 [3,1; 4,2]* | 0,88 [0,74; 1,05]* |
| | | 3,8 [bd]** | 4,1 mies. [bd]** | 0,87 [0,74; 1,03]** |
| Hanna 2004 | 2,9 (0–18,2) ^b | 2,9 (0–19,5) ^b | 0,97 [0,82; 1,16] | |
| Vergnenegre 2011 | 2,5 [2,1; 3,9] | 2,8 [2,2; 4,2] | bd | |
| Sun 2013 | 2,8 [1,8; 3,1] | 3,1 [2,8; 3,7] | 1,05 [0,75; 1,46] | |
| Dong 2014 | Nie oceniano | Nie oceniano | Nie oceniano | |

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

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

b) Mediana (zakres).

c) Mediana (SD).

Tabela 10.

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

| Badanie | PEMBR/PMX, n/N (%) | DCT, n/N (%) | RR | RD/NNT | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| KEYNOTE-010 | PD-L1 TPS ≥50% | 42/139 (30%) ^{a*} | 12/152 (8%)* | 3,83 [2,10; 6,97]* | NNT = 5 [4; 8]* |
| | | 40/139 (29%) ^{a**} | 14/152 (9%)** | 3,12 [1,49; 6,55]** | NNT = 6 [4; 13]** |
| | PD-L1 TPS ≥1% | 62/344 (18%) ^{a*} | 32/343 (9%)* | 1,93 [1,30; 2,88]* | NNT = 12 [8; 28]* |
| | | 65/344 (19%) ^{a**} | 34/343 (10%)** | 1,91 [1,15; 3,17] | NNT = 12 [7; 47] |
| Hanna 2004 | 24/264 (9%) | 24/274 (9%) | 1,04 [0,60; 1,78] | 0,003 [-0,04; 0,05] | |
| Vergnenegre 2011 | 9/75 (12%) | 8/75 (11%) | 1,12 [0,46; 2,76] | 0,01 [-0,09; 0,11] | |
| Sun 2013 | 10/104 (10%) | 4/98 (4%) | 2,36 [0,76; 7,27] ^b | 0,06 [-0,01; 0,12] | |
| Dong 2014 | 12/54 (22%) | 14/55 (25%) | 0,87 [0,45; 1,71] | -0,03 [-0,19; 0,13] | |

NS – wartość nieistotna statystycznie

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

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

3.2.2.6. Zakres porównania pośredniego

Analiza homogeniczności wykazała, że zidentyfikowane badania są stosunkowo spójne pod względem metodyki, dawkowania i metod podania leków w grupie referencyjnej, a także czasu trwania terapii. Charakterystyki wyjściowe populacji uczestniczących w badaniach również są zbliżone, wyjątek stanowią jednak badania Dong 2014 i Sun 2013, w których uczestniczyli wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego. Dodatkowo w pracy Dong 2014 wszyscy chorzy uprzednio byli leczeni anty-EGFR. Z kolei w badaniu KEYNOTE-010 konieczne było wykazanie u chorego obecności ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1%/50% komórek nowotworu, czego nie wymagano w pozostałych badaniach. Należy jednak pamiętać, że ekspresja PD-L1 wpływa jedynie na skuteczność PEMBR, natomiast nie modyfikuje skuteczności DCT i PMX, co pozwala przyjąć, że ta różnica pomiędzy badaniem KEYNOTE-010 oraz pozostałymi pracami nie zmniejsza wiarygodności porównania pośredniego. [37–39]

Analiza skuteczności

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Wnioskowanie dla tej grupy pacjentów jest możliwe na podstawie wiarygodnych danych dla wydzielonej a priori populacji z badania KEYNOTE-010. W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie dla populacji z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) oraz ujęta w Aneksie analiza wrażliwości dla całej populacji z badania KEYNOTE-010 (PD-L1 TPS $\geq 1\%$, Aneks, Rozdz. 15.5.3).

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

- w oparciu o badanie rejestracyjne Hanna 2004,
- wykluczając z analizy badania przeprowadzone w 100% na populacji azjatyckiej (Sun 2013, Dong 2014), uwzględniając badania Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011,
- w oparciu o dostępne dane ze wszystkich 4 RCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014; Tabela 11).

Analiza bezpieczeństwa

Badania różniły się odnośnie do definicji punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie AE. Zidentyfikowano istotne rozbieżności w definicjach poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Rozdz. 3.2.2.4). Co ważne, przeprowadzenie analizy dotyczącej bezpieczeństwa poprzez porównanie pośrednie z dostosowaniem przy tak różnie raportowanych punktach końcowych niesie za sobą wysokie ryzyko błędu, dlatego przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie dostępnych wyników o charakterze jakościowym (Tabela 11).

Tabela 11.
Metodyka i zakres przeprowadzonego porównania pośredniego PEMBR vs PMX

| Analiza skuteczności | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|------|--------------------------|---|---|------------|---|---|------------------------------|---|---|---|
| Metodyka: | Porównanie ilościowe metodą Buchera | | | | | | | | | | | | |
| Populacja: | <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (KN-010) • PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (KN-010) – analiza wrażliwości ujęta w Aneksie niniejszego dokumentu | | | | | | | | | | | | |
| Punkty końcowe: | <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • ORR/CR/PR | | | | | | | | | | | | |
| Okres obserwacji | Przewidziana analiza w dwóch wariantach dla OS: <ul style="list-style-type: none"> • badania podstawowe (fazy RCT) • przedłużenia badań RCT (Hanna 2004 oraz Sun 2013) | | | | | | | | | | | | |
| Warianty badań ujętych w porównaniu: | Przewidziana analiza w 3 wariantach dla OS, PFS, ORR/CR/PR, porównanie PEMBR (na podstawie badania KEYNOTE-010) z PMX: <table border="1" data-bbox="416 678 1394 976"> <thead> <tr> <th>Wariant porównania</th> <th>Opis</th> <th>Włączone badania dla PMX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX</td> <td>Hanna 2004</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej</td> <td>Hanna 2004, Vergnenegre 2011</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej</td> <td>Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014</td> </tr> </tbody> </table> | Wariant porównania | Opis | Włączone badania dla PMX | 1 | Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX | Hanna 2004 | 2 | Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 | 3 | Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 |
| Wariant porównania | Opis | Włączone badania dla PMX | | | | | | | | | | | |
| 1 | Uwzględnienie jedynie badania rejestracyjnego dla PMX | Hanna 2004 | | | | | | | | | | | |
| 2 | Wykluczenie badań przeprowadzonych w całości na populacji azjatyckiej | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 | | | | | | | | | | | |
| 3 | Uwzględnienie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 | | | | | | | | | | | |
| Analiza bezpieczeństwa | | | | | | | | | | | | | |
| Metodyka | Porównanie jakościowe | | | | | | | | | | | | |
| Populacja | PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (KN-010) | | | | | | | | | | | | |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, w tym 3–4./5. stopnia • AE uznane za związane z leczeniem, w tym 3–5. stopnia / AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym 3–4. stopnia • SAE | | | | | | | | | | | | |

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Porównanie PEMBR vs DCT

4.1.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie PEMBR w porównaniu z DCT przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, u których ekspresję PD-L1 stwierdzano w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Mediana przeżycia chorych leczonych PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą DCT (15,8 mies. vs 8,2 mies.; HR = 0,54 [0,39; 0,73] dla mediany okresu obserwacji 19,2 mies.; Tabela 12). Po 18 miesiącach leczenia znamienne statystycznie więcej pacjentów pozostawało przy życiu w grupie PEMBR w porównaniu z DCT (46% vs 24%); RR = 1,94 [1,25; 3,03], Tabela 13).

Tabela 12.
Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS \geq 50%)

| PEMBR | | DCT | | PEMBR vs DCT | |
|-------|---------------------------|-----|-------------------------|----------------------------|-----------|
| Nb | Mediana [95% CI] | Nk | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | Wartość p |
| 139 | 14,9 mies. [10,4; NR]* | 152 | 8,2 mies. [6,4; 10,7]* | 0,54 [0,38; 0,77]* | 0,0002* |
| 139 | 15,8 mies. [11,0; 26,0]** | 152 | 8,2 mies. [6,6; 10,4]** | 0,54 [0,39; 0,73]** | bd |

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

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); GRADE: wysoki

Tabela 13.
Przeżycie całkowite w 18. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS \geq 50%)

| OB [mies.] | PEMBR | DCT | PEMBR vs DCT | | |
|------------|---------------|---------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT [95% CI] | Wartość p |
| 18 mies. | 64/139 (46%)* | 36/152 (24%)* | 1,94 [1,25; 3,03] | NNT = 5 [3; 13] | bd |

*Dane z Herbst 2016c, mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

4.1.2. Progresa choroby

W grupie pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% PEMBR w porównaniu z DCT przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (5,0 mies. vs 4,1 mies.; HR = 0,59 [0,44; 0,78]; p = 0,0001, Tabela 14), a także do zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby (RR = 0,82 [0,71; 0,96]; NNT = 8 [5; 31]; Tabela 15). W momencie przeprowadzania analizy (mediana okresu obserwacji: 13,1 mies.) w populacji PD-L1 TPS \geq 50%, brak progresji choroby stwierdzono u 88% pacjentów leczonych PEMBR oraz 58% z ramienia DCT, co odpowiada 30-procentowej różnicy (Tabela 15).

Tabela 14.

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

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

Źródło danych: Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); GRADE: wysoki

Tabela 15.

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

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

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej) mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7); OB – okres obserwacji; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 *tumour proportion score*); *GRADE: wysoki; ** GRADE: średni

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, odsetek osób z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie PEMBR był ponad 3-krotnie większy niż w ramieniu DCT (29% vs 9% dla mediany okresu obserwacji 19,2 mies.; Tabela 16), a każda z uzyskanych odpowiedzi miała charakter częściowej odpowiedzi na leczenie (PR).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu grupach wyniosła 9 tyg. (Tabela 17). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wśród pacjentów leczonych PEMBR nie została osiągnięta, natomiast wśród pacjentów leczonych DCT wyniosła 8 mies. (Tabela 17).

Tabela 16.

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

| Punkt końcowy | PEMBR | DCT | PEMBR vs DCT | | | Wartość P |
|------------------|----------------|---------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | Odsetek [95%CI] ^a | |
| ORR (PR)* | 42/139 (30%) | 12/152 (8%) | 3,83 [2,10; 6,97] | NNT = 5 [4; 8] | 23,3% [14,8; 32,1] | <0,0001 |
| ORR** | 40/139 (29%)** | 13/152 (9%)** | 3,12 [1,49; 6,55] | NNT = 6 [4; 13] | bd | bd |
| CR | 0/139 (0%) | 0/152 (0%) | ND | ND | bd | bd |

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

*Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowych odpowiedzi na leczenie.

**Dane z Herbst 2016c, mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

Tabela 17.

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

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

Źródło danych: Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6–17,7); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. *PD-L1 tumour proportion score*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

4.1.4. Jakość życia

EORTC QLQ-C30

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

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnego stanu zdrowia.[40, 41]

Tabela 18 przedstawia średnie wartości oceny poszczególnych elementów skali czynnościowej odczytane z wykresu opublikowanego w dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda® (Wykres 1). PEMBR w porównaniu do DCT spowodował znacznie mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w aspektach: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz funkcjonowania społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były niewielkie (0,2 i 0,5). [16]

Tabela 19 zawiera zestawienie średnich zmian w 12 tyg. względem wartości wyjściowej wyników kwestionariusza dotyczących skali objawowej. Dane zostały odczytane z wykresu opublikowanego w dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda® (Wykres 2). PEMBR względem DCT wykazuje lepszy profil w skali objawowej. PEMBR przyczynił się jedynie do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) odnośnie do odczuwanego zmęczenia, natomiast DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych objawów. Z racji braku raportowania rodzaju błędu zastosowanego na analizowanym wykresie, nie można była oszacować istotności statystycznej porównania PEMBR i DCT. [16]

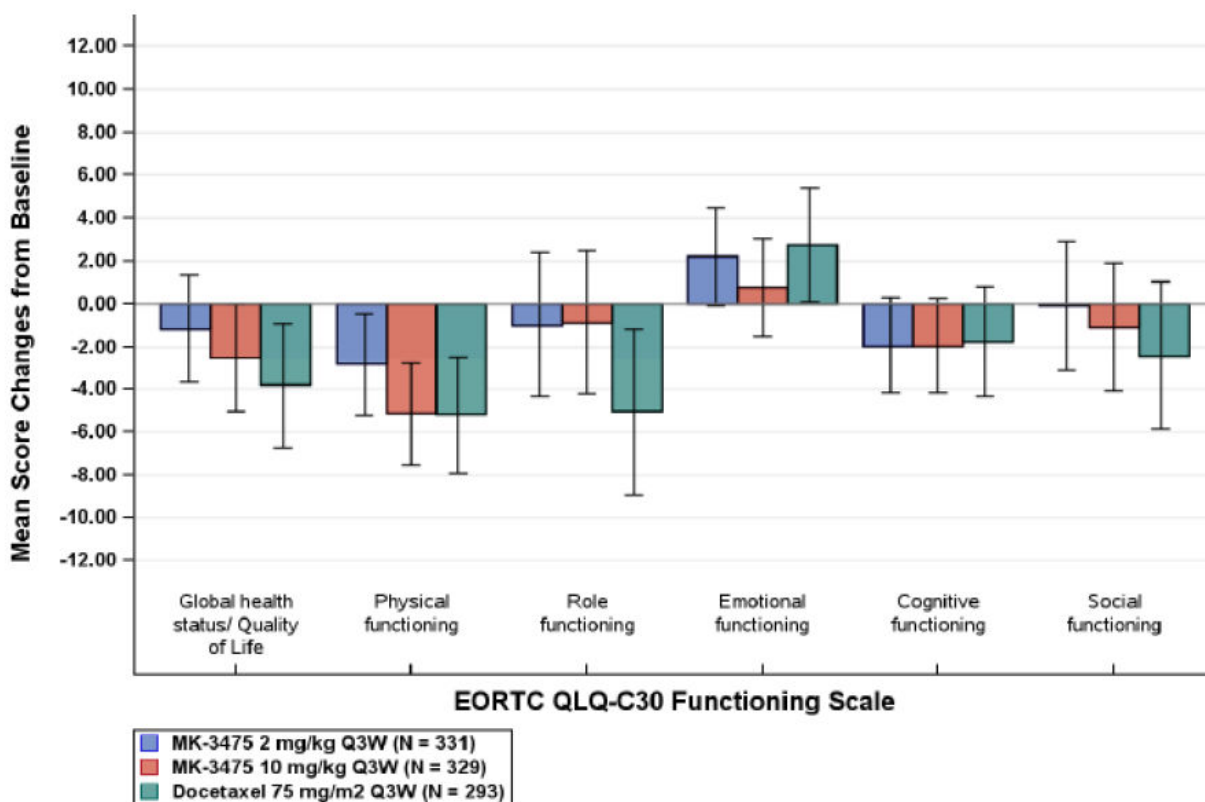
Wynik analizy jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-30 dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono w publikacji Barlesi 2016b. Wśród chorych z ekspresją PD-L1

≥50% zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT względem ogólnego stanu zdrowia pacjentów (różnica LSM = 8,3 [2,42; 14,26]; p = 0,0059; Tabela 20).

Graficzną analizę wyników wszystkich 3 modułów (skala czynnościowa, skala objawowa, skala ogólnego stanu zdrowia) przedstawia Wykres 3. Dane te zostały odczytane i przedstawione tabelarycznie (Tabela 21). We wszystkich domenach PEMBR w mniejszym stopniu przyczynił się do pogorszenia jakości życia w porównaniu z DCT (Tabela 21; Wykres 3).

Wykres 1.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala dotycząca oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥1%) [16]



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

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

Tabela 18.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥1%) [16]

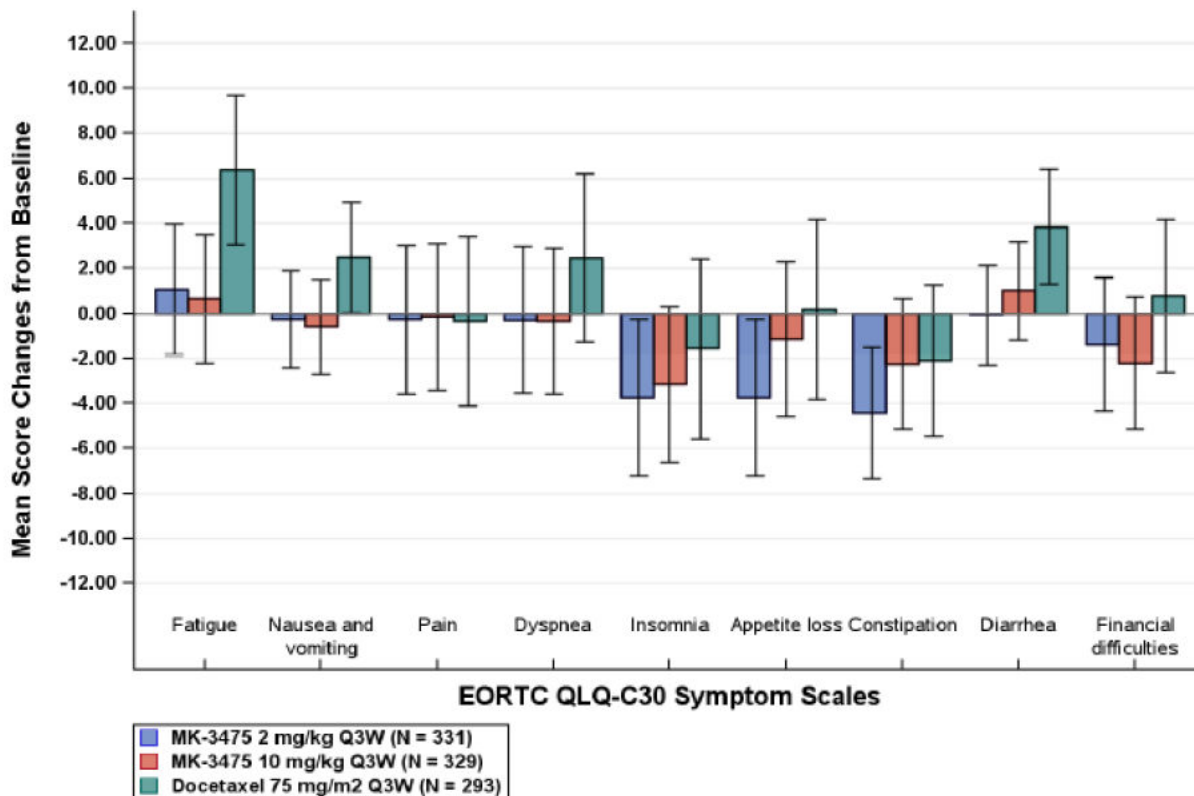
| Domena | Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej | | | | |
|-----------------------------------|---|-------------|-----|------|-----------------------------------|
| | Nb | PEMBR 2 mg* | Nk | DCT* | Różnica PEMBR vs DCT ^a |
| Globalna ocena stanu zdrowia | 331 | -1,2 | 293 | -3,8 | 2,6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

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

a) Obliczenia własne.

Wykres 2.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) [16]



Wyższy wynik oznacza pogorszenie objawów.

Tabela 19.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) [16]

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

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

a) Obliczenia własne.

Tabela 20.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ogólna ocena objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) [8]

| PEMBR | | DCT | | MD [95%CI] | Wartość p |
|--|-------------------|-----|----------------------|--------------------------------------|-----------|
| N | Średnia (SD)* | N | Średnia (SD)* | | |
| Wartość początkowa | | | | | |
| 126 | 61,9 (22,3) | 114 | 61,3 (21,8) | 0,60 [-6,74; 7,94] | bd |
| Wartość w 12. tygodniu badania | | | | | |
| 94 | 67,0 (20,8) | 66 | 59,7 (19,4) | 7,30 [-0,97; 15,57] | bd |
| Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej | | | | | |
| 90 | 1,0 (23,9) | 60 | -6,5 (20,9) | 7,50 [-2,01; 17,01] | bd |
| LSM [95% CI] | | | | | |
| 90 | 1,5 [-2,53; 5,46] | 60 | -6,9 [-11,51; -2,24] | 8,3 [2,42; 14,26]^a | 0,0059 |

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

*Z wyjątkiem LSM [95% CI].

a) Wynik raportowany przez autorów publikacji.

Tabela 21.

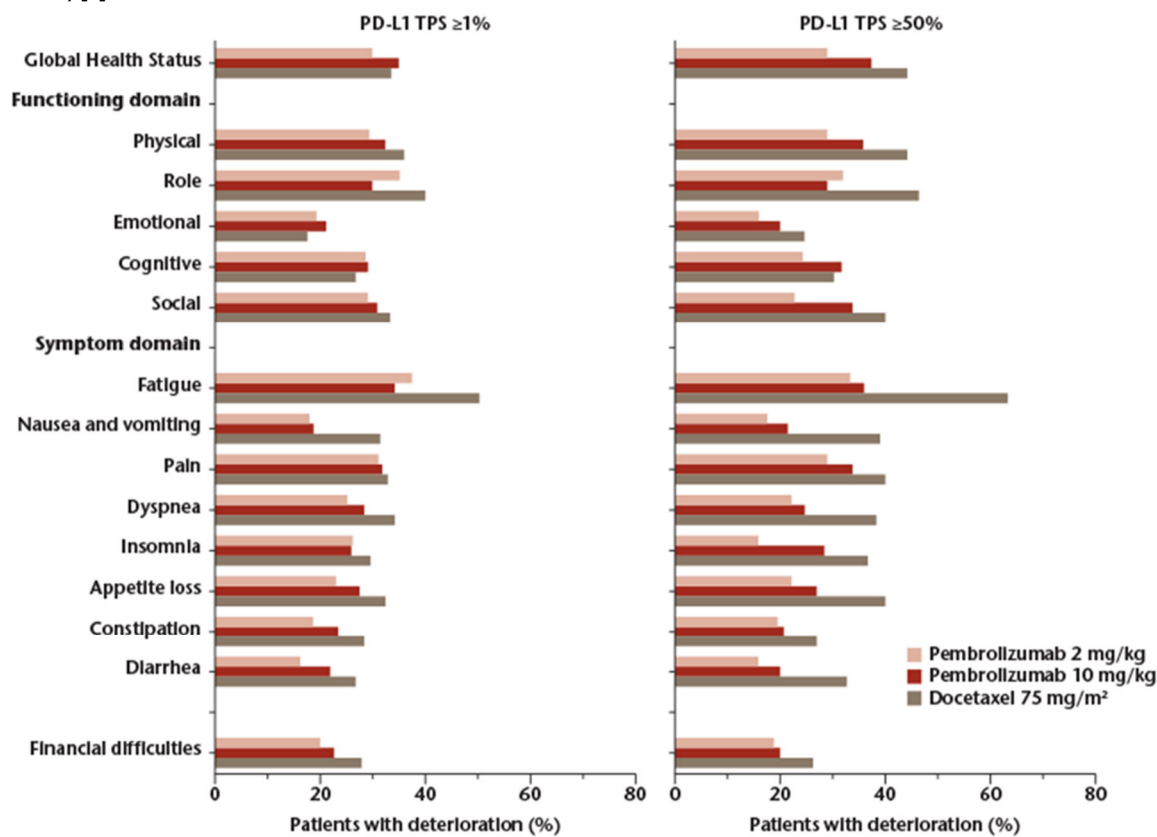
Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) [8]

| Domena | PEMBR (%)* | DCT (%)* |
|-----------------------------------|------------|----------|
| Ogólny stan zdrowia | | |
| Globalna ocena stanu zdrowia | 28% | 42% |
| Domeny funkcjonalne | | |
| Funkcjonowanie fizyczne | 28% | 43% |
| Funkcjonowanie w rolach życiowych | 31% | 45% |
| Funkcjonowanie emocjonalne | 16% | 22% |
| Funkcjonowanie poznawcze | 22% | 29% |
| Funkcjonowanie społeczne | 21% | 38% |
| Domeny objawowe | | |
| Zmęczenie | 32% | 61% |
| Nudności i wymioty | 17% | 37% |
| Ból | 27% | 38% |
| Duszności | 22% | 37% |
| Bezsenność | 16% | 36% |
| Utrata apetytu | 22% | 38% |
| Zaparcia | 20% | 26% |
| Biegunka | 15% | 31% |
| Finanse | | |
| Trudności finansowe | 18% | 25% |

* Dane odczytano z wykresu.

Wykres 3.

Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (źródło: Barlesi 2016b) [8]



EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PD-L1 = programmed death-ligand 1; TPS = tumour proportion score

* With multiple imputation based on missing at random assumption.

EORTC QLQ-LC13

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*) opracowany również przez organizację EORTC jest przykładem kwestionariusza przygotowanego do stosowania równoległe z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ-C30), w konkretnym rozpoznaniu nowotworowym (rak płuc). [40, 42]

W dokumencie EMA dotyczącym produktu Keytruda® opublikowano krótkie podsumowanie wyników otrzymanych w badaniu KEYNOTE-010 z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. Zanotowano, że pacjenci przyjmujący PEMBR wykazali numeryczną poprawę w większości objawów ocenianych w kwestionariuszu QLQ-LC13, a szczególnie duża poprawa miała miejsce u chorych leczonych dawką PEMBR 2 mg, z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Z kolei, pacjenci w ramieniu DCT doświadczyli pogorszenia w większości elementów ocenianych kwestionariuszem. Różnice pomiędzy PEMBR i DCT w większości komponent były istotne statystycznie na korzyść PEMBR. [16]

PEMBR w sposób statystycznie istotny wydłuża czas do faktycznego pogorszenia komponentu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (pojawienie się pierwszego spadku raportowanej wartości wynoszącego ≥ 10 pkt względem wartości początkowej z potwierdzeniem tego spadku w okresie obserwacji) złożonego z objawów kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej (HR = 0,68 [0,48; 0,96]; p = 0,0298). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami PEMBR i DCT odnośnie do standardowego pogorszenia tego komponentu (pojawienie się pierwszego spadku raportowanej wartości wynoszącego ≥ 10 pkt względem wartości początkowej; Tabela 22). [8]

We wszystkich szczegółowych objawach ocenianych przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 wykazano przewagę PEMBR w porównaniu do DCT. Największą różnicę pomiędzy PEMBR i DCT odnotowano w ocenie stopnia łysienia pacjentów, gdzie stosowanie PEMBR przyczyniło się do 4-punktowego polepszenia, natomiast stosowanie PEMBR aż do 40-punktowego pogorszenia stopnia nasilenia tego objawu (Tabela 36; Wykres 4). [8]

Tabela 22.

Czas do pogorszenia komponentu kwestionariusza QLQ-LC13 złożonego z objawów kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej u dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)* [8]

| PEMBR, nb/Nb (%) | DCT, nk/Nk (%) | PEMBR vs DCT [95% CI] | p |
|--------------------------------|----------------|------------------------|--------|
| Standardowe pogorszenie | | | |
| 83/131 (63%) | 71/124 (57%) | HR = 1,00 [0,73; 1,38] | 0,9901 |
| Faktyczne pogorszenie | | | |
| 62/131 (47%) | 65/124 (52%) | HR = 0,68 [0,48; 0,96] | 0,0298 |

Standardowe pogorszenie – pojawienie się pierwszego spadku raportowanej wartości wynoszącego ≥ 10 pkt względem wartości początkowej.
Faktyczne pogorszenie – pojawienie się pierwszego spadku raportowanej wartości wynoszącego ≥ 10 pkt względem wartości początkowej z potwierdzeniem tego spadku w okresie obserwacji.

Tabela 23.

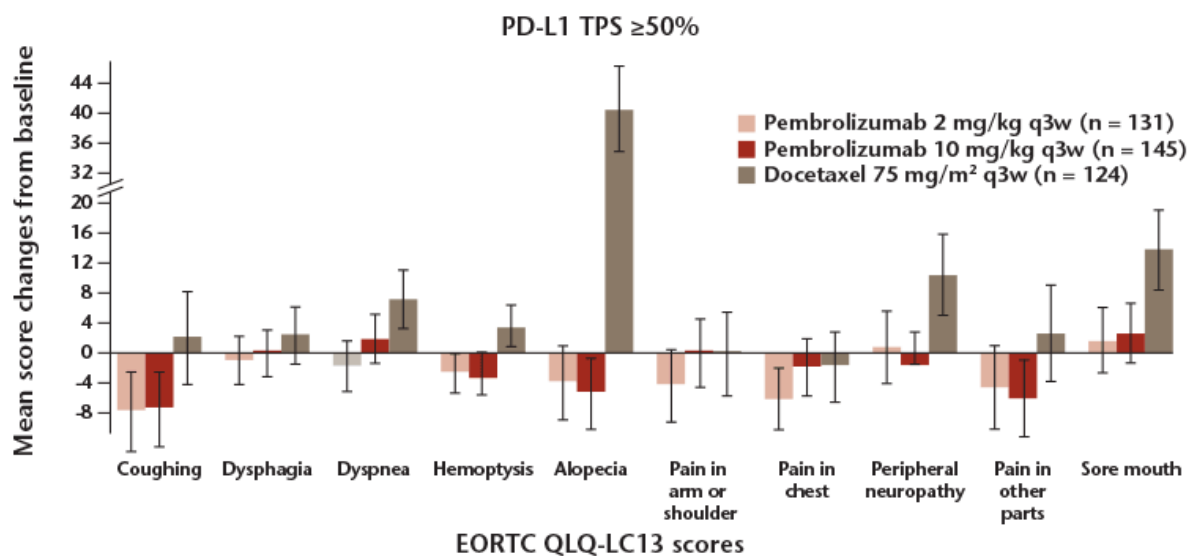
Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) [8]

| Domena | Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej | | | | |
|------------------------------|---|-------------|-----|------|-----------------------------------|
| | Nb | PEMBR 2 mg* | Nk | DCT* | Różnica PEMBR vs DCT ^a |
| Kaszel | 131 | -7,7 | 124 | 1,8 | -9,5 |
| Zaburzenia połykania | 131 | -0,3 | 124 | 2,0 | -2,3 |
| Duszności | 131 | -1,6 | 124 | 7,7 | -9,3 |
| Krwioplucie | 131 | -2,0 | 124 | 4,0 | -6,0 |
| Łysienie | 131 | -3,8 | 124 | 40,0 | -43,8 |
| Ból ręki lub ramienia | 131 | -4,0 | 124 | 0,0 | -4,0 |
| Ból w klatce piersiowej | 131 | -5,8 | 124 | -1,5 | -4,3 |
| Neuropatia obwodowa | 131 | 0,3 | 124 | 11,8 | -11,5 |
| Ból w innych częściach ciała | 131 | -3,9 | 124 | 2,0 | -5,9 |
| Owrzodzenie jamy ustnej | 131 | 1,6 | 124 | 11,8 | -10,2 |

* Dane odczytano z wykresu. Ujemne wartości wskazują poprawę, natomiast dodatnie pogorszenie objawów.
a) Obliczenia własne.

Wykres 4.

Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$; źródło: Barlesi 2016b) [8]



CI = confidence interval; EORTC QLQ-LC13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; FAS = full analysis set; PD-L1 = programmed death-ligand 1; q3w = every three weeks; TPS = tumour proportion score

* Error bars are 95% CI. For symptom scores, a negative change from baseline indicates improvement, and a positive change from baseline indicates worsening.

EQ-5D-3L

W żadnej z publikacji nie podano szczegółów liczbowych dotyczących wyników otrzymanych przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D-3L. Uzyskane wyniki są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach oceny EORTC QLQ-C30. [8, 16]

4.1.5. Przerwanie terapii

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny w grupie PEMBR był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu DCT. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami PEMBR i DCT pod względem odsetka chorych przerywających terapię z powodu działań niepożądanych oraz z powodu progresji (Tabela 24).

Tabela 24.
Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

| Przerwanie terapii | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] |
|-------------------------------------|--------------|---------------|---------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Ogółem | 93/139 (67%) | 142/152 (93%) | 0,72 [0,63; 0,81]* | NNT = 4 [3; 6] |
| Z powodu AE | 17/139 (12%) | 17/152 (11%) | 1,09 [0,58; 2,06]** | 0,01 [-0,06; 0,08] |
| Z powodu progresji | 34/139 (24%) | 40/152 (26%) | 0,93 [0,63; 1,38]** | -0,02 [-0,12; 0,08] |
| Wycofanie zgody na udział w badaniu | 3/139 (2%) | 22/152 (14%) | 0,15 [0,05; 0,49]* | NNT = 9 [6; 17] |

| Przerwanie terapii | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Z powodu zgonu | 9/139 (6%) | 6/152 (4%) | 1,64 [0,60; 4,49]** | 0,03 [-0,03; 0,08] |
| Na podstawie decyzji lekarza | 28/139 (20%) | 56/152 (37%) | 0,55 [0,37; 0,81]* | NNT = 6 [4; 16] |
| Z powodu naruszenia protokołu | 1/139 (1%) | 1/152 (1%) | 1,09 [0,07; 17,32]** | 0,001 [-0,02; 0,02] |
| Inne przyczyny | 1/139 (1%) | 0/152 (0%) | 3,28 [0,13; 79,82]** | 0,01 [-0,01; 0,03] |

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

4.1.6. Zdarzenia niepożądane

Mediana czasu trwania leczenia w grupie pacjentów otrzymujących PEMBR wyniosła 3,5 mies., natomiast w grupie chorych otrzymujących DCT 2 mies. (Aneks, Tabela 61). Pomimo dłuższej ekspozycji na terapię PEMBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w tej grupie było znacząco niższe niż w ramieniu DCT (64% vs 81%; Tabela 25). Także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w stopniach 3–5. było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej PEMBR w porównaniu z grupą leczoną DCT (13% vs 35%; Tabela 25). Szczegółowa analiza wykazała, że u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z chorymi leczonymi DCT ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem było:

- istotnie niższe odnośnie do wystąpienia:
 - zmęczenia (w tym także 3–5. stopnia),
 - biegunki,
 - osłabienia (w tym także 3–5. stopnia),
 - zapalenia jamy ustnej,
 - anemii,
 - łysienia
 - oraz neutropenii (w tym także 3–5. stopnia),
- istotnie wyższe odnośnie do wystąpienia:
 - wysypki (Tabela 25).

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania² wykazano, że stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia niedoczynności i nadczynności tarczycy. Należy jednak zauważyć, że wszystkie te przypadki dotyczyły prawdopodobnie stopnia 1. lub 2., ponieważ w analizie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–5. nie odnotowano żadnego przypadku nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W grupie PEMBR wyższe było ryzyko zapalenia płuc (*pneumonitis*; niezależnie od stopnia), niż w ramieniu DCT, aczkolwiek istotny statystycznie wynik uzyskano tylko w ramach analizy dla parametru bezwzględnego (NNH = 36

² Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu definiowane *a priori*, w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną.

[18; 2165]), podczas gdy parametr względny nie wskazał na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (RR = 2,43 [0,96; 6,13]; Tabela 26). Nie wykazano natomiast żadnych znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR oraz DCT odnośnie do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniach 3–5. (Tabela 26). Z kolei w ramach analizy częstości występowania ciężkich działań niepożądanych SAE opublikowanej w ramach raportu EMA wykazano, że u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z chorymi leczonymi DCT ryzyko wystąpienia neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń w obrębie krwi i układu chłonnego było istotnie statystycznie niższe (Aneks, Tabela 63).

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem^a: ogółem oraz w stopniach 3–5, dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP^b

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Stopnie 3–5. | | | |
|--|---------------|---------------|----------------------------|---------------------------|--------------|---------------|----------------------------|-----------------------------|
| | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| AE ogółem | 215/339 (63%) | 251/309 (81%) | 0,78 [0,71; 0,86]* | NNT = 6 [5; 10] | 43/339 (13%) | 109/309 (35%) | 0,36 [0,26; 0,49]* | NNT = 5 [4; 7] |
| AE ogółem^b | 217/339 (64%) | 251/309 (81%) | 0,79 [0,69; 0,89] | NNT = 6 [4; 12] | 43/339 (13%) | 111/309 (36%) | 0,35 [0,23; 0,54] | NNT = 5 [4; 7] |
| AE prowadzące do przerwania terapii | 15/339 (4%) | 31/309 (10%) | 0,44 [0,24; 0,80]* | NNT = 18 [11; 63] | bd | bd | ND | ND |
| Zmniejszony apetyt | 46/339 (14%) | 49/309 (16%) | 0,86 [0,59; 1,24]** | -0,02 [-0,08; 0,03] | 3/339 (1%) | 3/309 (1%) | 0,91 [0,19; 4,48]** | -0,001 [-0,02; 0,01] |
| Zmęczenie | 46/339 (14%) | 76/309 (25%) | 0,55 [0,40; 0,77]* | NNT = 10 [6; 21] | 4/339 (1%) | 11/309 (4%) | 0,33 [0,11; 1,03]** | NNT = 43 [22; 6350] |
| Nudności | 37/339 (11%) | 45/309 (15%) | 0,75 [0,50; 1,13] | -0,04 [-0,09; 0,01] | 1/339 (<1%) | 1/309 (<1%) | 0,91 [0,06; 14,51]** | -0,0003 [-0,01; 0,01] |
| Wysypka | 29/339 (9%) | 14/309 (5%) | 1,89 [1,02; 3,51]* | NNH = 24 [12; 400] | 1/339 (<1%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Biegunka | 24/339 (7%) | 56/309 (18%) | 0,39 [0,25; 0,61]* | NNT = 10 [7; 17] | 2/339 (1%) | 7/309 (2%) | 0,26 [0,05; 1,24]** | -0,02 [-0,04; 0,002] |
| Oslabienie | 20/339 (6%) | 35/309 (11%) | 0,52 [0,31; 0,88]* | NNT = 19 [11; 92] | 1/339 (<1%) | 6/309 (2%) | 0,15 [0,02; 1,25]** | NNT = 61 [31; 28726] |
| Zapalenie jamy ustnej | 13/339 (4%) | 43/309 (14%) | 0,28 [0,15; 0,50]* | NNT = 10 [7; 18] | 0/339 (0%) | 3/309 (1%) | 0,13 [0,01; 2,51]** | -0,01 [-0,02; 0,003] |
| Anemia | 10/339 (3%) | 40/309 (13%) | 0,23 [0,12; 0,45]* | NNT = 11 [8; 18] | 3/339 (1%) | 5/309 (2%) | 0,55 [0,13; 2,27]** | -0,01 [-0,02; 0,01] |
| Łysienie | 3/339 (1%) | 101/309 (33%) | 0,03 [0,01; 0,08]* | NNT = 4 [3; 4] | 0/339 (0%) | 2/309 (1%) | 0,18 [0,01; 3,78]** | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Neutropenia | 1/339 (<1%) | 44/309 (14%) | 0,02 [0,003; 0,15]* | NNT = 8 [6; 10] | 0/339 (0%) | 38/309 (12%) | 0,01 [0,001; 0,19]* | NNT = 9 [7; 12] |

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

Źródło danych: Herbst 2016a (chyba, że zaznaczono inaczej) mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7);

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

b) Dane z Herbst 2016c, mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

Tabela 26.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: ogółem oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥2 pacjentów w grupach leczonych PEMBR^a dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

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

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

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

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

b) W tym 1 pacjent ze śródmiąższową chorobą płuc.

c) W tym 2 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc.

d) W tym 1 pacjent z ostrym zapaleniem trzustki.

4.2. Porównanie PEMBR vs PMX

4.2.1. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że PEMBR pozwalał uzyskać istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite niż PMX. Spójne wyniki, wskazujące na przewagę PEMBR nad PMX, otrzymano zarówno w analizie obejmującej wszystkie włączone publikacje, jak również we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 27).

Tabela 27.
Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

| PEMBR | | PMX | | PEMBR vs PMX | Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX) | | |
|---|---------------------------|--|---|--------------------------|--|--|--|
| Nb | Mediana [95%CI] | Nk | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | | | |
| Analiza uwzględniająca fazy podstawowe badań | | | | | | | |
| 139 | 14,9 mies. [10,4; NR]* | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,55 [0,37; 0,81] | 1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004) | | |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,52 [0,35; 0,78] | 2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) | | |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,51 [0,35; 0,76] | 3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013) | | |
| | | Analiza uwzględniająca fazy przedłużone badań (o ile były dostępne) | | | | | |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,56 [0,38; 0,83] | 1a. badanie rejestracyjne (Hanna 2004 ^a) | | |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,53 [0,36; 0,79] | 2a. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011) | | |
| 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,53 [0,37; 0,78] | 3a. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b) | | | | |
| Analiza uwzględniająca fazy podstawowe badań | | | | | | | |
| 139 | 15,8 mies. [11,0; 26,0]** | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,55 [0,38; 0,79] | 1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004) | | |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,52 [0,37; 0,75] | 2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) | | |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,51 [0,36; 0,73] | 3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013) | | |
| | | Analiza uwzględniająca fazy przedłużone badań (o ile były dostępne) | | | | | |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,56 [0,39; 0,80] | 1a. badanie rejestracyjne (Hanna 2004 ^a) | | |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,53 [0,38; 0,76] | 2a. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011) | | |
| 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,53 [0,38; 0,75] | 3a. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b) | | | | |

GRADE: średni

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)a) Przedłużenie badania Hanna 2004: aktualizacja analizy (2006 rok, 23 mies. po analizie głównej); dane na podstawie publikacji Demarinis 2006.

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

4.2.2. Progresja choroby

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe w ramieniu PEMBR niż w grupie PMX (Tabela 28). Spójne wyniki, wskazujące na przewagę PEMBR nad PMX uzyskano zarówno w analizie obejmującej wszystkie włączone publikacje, jak również we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 28).

Tabela 28.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

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

a) Mediana (zakres). GRADE: średni

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

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie PEMBR był prawie 3 razy wyższy niż w ramieniu PMX (30% vs 11% pacjentów), a uzyskane wyniki były znamienne statystycznie w analizie obejmującej wszystkie 4 RCT dla PMX oraz we wszystkich wariantach analizy wrażliwości (Tabela 29).

Tabela 29.
Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

| PEMBR | PMX | PEMBR vs PMX | Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX) |
|---|--------------|--------------------------|---|
| nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) | | | |
| 42/139 (30%)* | 24/264 (9%) | 3,68 [1,64; 8,27] | 1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004) |
| | 33/339 (10%) | 3,61 [1,70; 7,69] | 2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) |
| | 55/497 (11%) | 3,42 [1,70; 6,88] | 3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014) |
| 40/139 (29%)** | 24/264 (9%) | 3,00 [1,20; 7,52] | 1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004) |
| | 33/339 (10%) | 2,94 [1,23; 7,04] | 2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) |
| | 55/497 (11%) | 2,79 [1,22; 6,34] | 3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014) |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | | | |
| 0/139 (0%)* | 2/158 (1%) | ND | 3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | | | |

| PEMBR | PMX | PEMBR vs PMX | Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX) |
|---------------|--------------|-------------------|--|
| nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | |
| 42/139 (30%)* | 20/158 (13%) | 2,90 [1,22; 6,88] | 3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a |

GRADE: średni

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

4.2.4. Jakość życia

W ramach badań Hanna 2004 oraz Sun 2013 raportowano ocenę jakości życia (*Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*). Jednak ze względu na brak możliwości porównania tych wyników z wynikami dla PEMBR (dostępne wyniki dla kwestionariuszy EORTC QLQ-30 oraz EORTC QLQ-LC13), nie dokonano ekstrakcji ww danych.

4.2.5. Przerwanie terapii

Dane odnośnie do liczby pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę oraz z powodu wystąpienia AE były dostępne w 2 RCT dla PMX (Sun 2013 oraz Vergnenegre 2011). W ramach badania Vergnenegre 2011 27% pacjentów przerwało terapię PMX z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Sun 2013 w ramach pierwotnie przyjętego okresu follow-up terapię PMX przerwało 57%, natomiast w przedłużonym okresie follow-up 92%. Dla PEMBR odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, którzy przegrali terapię wynosił 67% (Tabela 30). Z kolei taki sam odsetek pacjentów leczonych PEMBR, jak i PMX przerwał terapię z powodu AE (12% vs 12%; Tabela 30).

Tabela 30.

Przerwanie terapii – wynik porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)

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

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

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

d) Okres follow-up: brak danych.

4.2.6. Zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych PEMBR odsetek pacjentów doświadczających AE uznanych za związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–5. wyniósł odpowiednio 64% i 13%. Z kolei wśród chorych leczonych PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależne od stopnia oraz w stopniach 3–4. wystąpiły u odpowiednio 75% i 21% chorych (Tabela 31). Najczęściej występującymi AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR były niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (*pneumonitis*; 5%; Tabela 32). Z kolei do najczęściej występujących AE, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PMX należały: neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%; Tabela 32). Najczęstszymi SAE w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%), z kolei u chorych leczonych PMX niewydolność oddechowa (3%). Pozostałe zdarzenia były sporadyczne i występowały u niewysokiej liczby chorych (Aneks, Tabela 63, Tabela 78).

Tabela 31.

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

| AE | Ogółem, n/N (%) | |
|---|--|--|
| | KEYNOTE-010: PEMBR AE uznane za związane z leczeniem przez badacza | Sun 2013: PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem |
| Niezależnie od stopnia | | |
| AE ogółem | 215/339 (63%) ^a | 79/106 (75%) |
| AE prowadzące do przerwania terapii | 15/339 (4%) | 2/106 (2%) |
| Biegunka | 24/339 (7%) | 7/106 (7%) |
| Gorączka | 10/339 (3%) | 5/106 (5%) |
| Łysienie | 3/339 (1%) | 0/106 (0%) |
| Nudności | 37/339 (11%) | 18/106 (17%) |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | 3/339 (1%) | 5/106 (5%) |
| Utrata łaknienia (anoreksja) / zmniejszony apetyt | 46/339 (14%) | 27/106 (25%) |
| Wymioty | 12/339 (4%) | 15/106 (14%) |
| Wynaczynienie w miejscu infuzji/ Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 0/339 (0%) | 38/106 (36%) |
| Wysypka | 29/339 (9%) | 19/106 (18%) |
| Zmęczenie | 46/339 (14%) | 34/106 (32%) |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | 0/339 (0%) | 14/106 (13%) |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | 0/339 (0%) | 13/106 (12%) |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | 16/339 (5%) | 27/106 (25%) |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej | 10/339 (3%) | 18/106 (17%) |

| AE | Ogółem, n/N (%) | |
|---|--|--|
| | KEYNOTE-010: PEMBR AE uznane za związane z leczeniem przez badacza | Sun 2013: PMX AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem |
| Stopnie | 3–5. | 3–4. |
| AE ogółem | 43/339 (13%) | 22/106 (21%) |
| Biegunka | 2/339 (1%) | 0/106 (0%) |
| Gorączka neutropeniczna | 0/339 (0%) | 2/106 (2%) |
| Limfopenia | 0/339 (0%) | 1/106 (1%) |
| Utrata łaknienia (anoreksja) / zmniejszony apetyt | 3/339 (1%) | 1/106 (1%) |
| Wysypka / łuszczenie się skóry | 1/339 (<1%) | 1/106 (1%) |
| Zapalenie błon śluzowych / zapalenie jamy ustnej | 0/339 (0%) | 1/106 (1%) |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) | 3/339 (1%) | 0/106 (0%) |
| Zaparcia | 0/339 (0%) | 0/106 (0%) |
| Zmęczenie | 4/339 (1%) | 3/106 (3%) |

a) Wynik na podstawie Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7). Zgodnie z aktualizacją: 217/339 (64%) – dane z Herbst 2016c, mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd).

Tabela 32.

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

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

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

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

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

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla pembrolizumabu spełniających przyjęte kryteria włączenia. Porównanie efektywności praktycznej pembrolizumabu z komparatorami nie jest zatem możliwe, w związku z czym nie poszukiwano ani nie analizowano danych odnośnie do efektywności praktycznej dla komparatorów.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Komunikaty bezpieczeństwa

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

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

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

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

Pembrolizumab (PEMBR)

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

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmiany treści ulotki produktu leczniczego Keytruda (PEMBR): z czerwca 2015 roku dotyczące poszerzenia sekcji środków ostrożności o możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1. oraz wystąpienia innych niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolizy) oraz reakcji związanych z infuzją, mających ciężki i zagrażający życiu charakter. [43]

Znaleziono również komunikat dotyczący możliwości wystąpienia u pacjentów utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki. [44, 45]

Na stronach agencji EMA oraz MHRA odnaleziono komunikaty informujące o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządów u biorców stosujących PEMBR. Agencja EMA zaleca dodanie do charakterystyki produktu leczniczego Keytruda, w sekcji Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku, informacji o możliwości odrzucenia przeszczepionych narządów u osób stosujących PEMBR będących po transplantacji. [46–48]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 31 maja 2017 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 92 raporty dotyczące łącznie 225 zdarzeń niepożądanych oraz 16 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem PEMBR (produkt leczniczy Keytruda). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdział 15.6). [49] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 5503 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących PEMBR, zgłaszanych w systemie EudraVigilance do maja 2017 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdział 15.6). [50]

Pemetreksed (PMX)

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

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

- z września 2013 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informację odnośnie do wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej o podłożu immunologicznym, [51]
- z października 2012 roku dotyczące poszerzenia sekcji środków ostrożności o zalecenie suplementacji doustnym kwasem foliowym oraz witaminą B12 domięśniowo w celu obniżenia nasilenia toksyczności hematologicznej i pokarmowej występującej w związku z prowadzoną terapią produktem Alimta, jak również o zalecenie stosowania deksametazonu dzień przed, w dniu podania oraz dzień po podaniu PMX, [52]
- z czerwca 2012 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informację odnośnie do występujących po podaniu leku przypadków zapalenia błony śluzowej przełyku, [53]
- z września 2008 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informacje odnośnie do wystąpienia zranień, zatruc oraz powikłań po podaniu leku, jak również zaburzeń oddechowych. [53]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” z 5 kwietnia 2016 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 226 raportów dotyczących łącznie 617 zdarzeń niepożądanych oraz 45 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem PMX (produkt leczniczy Alimta). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6). [54] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 14 015

podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących PMX, zgłaszanych w 6 925 raportach w systemie EudraVigilance do czerwca 2016 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6). [55]

Docetaxel (DCT)

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z czerwca 2014 roku o możliwości wystąpienia objawów zatrucia alkoholowego u pacjentów stosujących preparaty DCT zawierające w składzie alkohol. [56] Ponadto na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmiany treści ulotki produktów leczniczych zawierających w składzie DCT:

- z grudnia 2015 roku dotyczące poszerzenia sekcji działań niepożądanych o informacje dotyczące wystąpienia przypadków trwałego wyłysienia,
- z lipca, września, października oraz listopada 2014 roku informacje dotyczące zmiany treści ulotki w sekcji środków ostrożności dotyczące wystąpienia przypadków zatrucia alkoholowego w efekcie stosowania preparatów DCT zawierających w składzie alkohol,
- z grudnia 2013 roku oraz z lipca i września 2014 roku w sekcji środków ostrożności dotyczące możliwości wystąpienia przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz w sekcji działań niepożądanych zmiany dotyczące odnotowanych przypadków torbielowatego obrzęku płamki oraz hiponatremii,
- z czerwca 2013 roku oraz z kwietnia i września 2014 roku w sekcji działań niepożądanych dotyczące zdarzeń ze strony układu oddechowego: duszności, ostrego obrzęku płuc, ostrej niewydolności oddechowej, zespołu/zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc/śródmiąższowego zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i zwłóknienia płuc (niekiedy prowadzącego do zgonu) oraz popromiennego zapalenia płuc występującego u chorych leczonych równocześnie radioterapią,
- z maja 2010 roku w sekcji działań niepożądanych dotyczące zdarzeń w obrębie skóry: wystąpienia twardzinopodobnych zmian w obrębie skóry poprzedzonych zazwyczaj obrzękiem obwodowym, zdarzeń w obrębie nerek: wystąpienia niewydolności nerek (w większości przypadków występujące jednak przy równoczesnym stosowaniu leków neurotoksycznych). [57–60]

Na stronie MHRA odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „*Yellow Card Scheme*” z 31 maja 2017 roku. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 1001 raportów dotyczących łącznie 2794 zdarzeń niepożądanych oraz 93 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem DCT (produkty lecznicze Accord Healthcare Docetaxel, Actavis UK Docetaxel, Taxceus, Taxotere, Teva UK Docetaxel). Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6). [61] Na stronie EMA znaleziono także zestawienie 51 782 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących DCT, zgłaszanych w systemie EudraVigilance do maja 2017 roku. Zgłaszane zdarzenia zestawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6). [62]

6.2. Bezpieczeństwo zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na częstość ich występowania (bardzo często i często) raportowane w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu (Tabela 33).

Tabela 33.
Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu

| Lek | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) |
|-------------------------|---|--|
| PEMBR [63] | biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (w tym pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), zmęczenie | niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną (w tym nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin), nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy (w tym obrzęk śluzowaty), zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc), duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego (w tym mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy), wymioty, bóle brzucha (w tym dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne (w tym złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: świąd, wysypka, wysypka uogólniona i wysypka plamisto-grudkowa, wysypka łuszczycopodobna), bielactwo (w tym odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), suchość skóry, rumień, wyprysk, ból stawów, zapalenie mięśni (w tym ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza), bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), bóle kończyn, zapalenie stawów (w tym obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), astenia, obrzęk (w tym obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk obrzęk tkanki oczodołu), gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| DCT [38, 64, 65] | zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, brak łaknienia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zapalenie jamy ustnej, wymioty, biegunka, łysienie, odczyny skórne, astenia, zatrzymanie płynów | gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, obwodowa neuropatia ruchowa, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, zaparcia, zaburzenia płytki paznokciowej, bóle mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny |
| PMX [36] | zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba leukocytów, zmniejszone stężenie hemoglobiny, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła, nudności, jadłowstręt, wysypka, łuszczenie skóry, znużenia | zmniejszona liczba płytek krwi, zaparcia, zwiększenie stężenia A1AT, zwiększenie stężenia AspAT, świąd, łysienie, gorączka |

7. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których przedmiotem oceny był PEMBR w porównaniu z PMX lub DCT w ramach leczenia \geq II linii zaawansowanego NDRP. Jakość metodologiczna zidentyfikowanych opracowań została oceniona w skali AMSTAR. Zestawienie odnalezionych prac prezentuje Tabela 34.

Tabela 34.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

| Autor | Cel | Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy | Porównywane interwencje | Liczba badań (liczba pacjentów) | Główne wnioski | AMSTAR |
|------------------------------------|--|--|---|---|---|--------|
| Ludwig Boltzman Institut 2016 [66] | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR z DCT wśród uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP | The Cochrane Library, CRD Database, Embase, Ovid Medline, PubMed (styczeń 2016), dodatkowe publikacje od producentów leków oraz badania w toku Przegląd systematyczny | PEMBR (2 mg) vs PEMBR (10 mg) vs DCT | 1 RCT (1034) | Stosowanie PEMBR (niezależnie od dawki) w porównaniu z DCT wśród uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP istotnie statystycznie wydłuża OS w całej populacji pacjentów badania oraz wydłuża PFS w przypadku pacjentów, u których ekspresja PD-L1 występowała w $\geq 50\%$ komórek nowotworu. Profil bezpieczeństwa PEMBR był lepszy niż DCT (w grupie PEMBR mniej zdarzeń niepożądanych). | 4/11 |
| Iafolla 2017 [67] | Aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP | PubMed (styczeń 2015–grudzień 2016), abstrakty ze stron ASCO (2015–2016), ESMO (2015–2016) i European Lung Cancer Conference (ELCC, 2015–2016) Przegląd systematyczny | PEMBR vs DCT PEMBR vs BSC PEMBR + CTH PEMBR + ipilimumab Niwolumab vs DCT Niwolumab vs BSC Niwolumab + CTH Niwolumab + ipilimumab Atezolizumab vs DCT Durwalumab | 10 (bd) PEMBR: 3 (w tym I i II linia leczenia) | PEMBR wydłuża w sposób istotny statystycznie OS w porównaniu z DCT u pacjentów z NDRP w II linii leczenia. | 5/11 |
| Ellis 2017 [68] | Wpływ inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w porównaniu z innymi CTH u pacjentów z zaawansowanym NDRP w stadium IIIB i IV. | Medline (1946-Listopad 2016), Embase (1996-2016), PubMed (Listopad 2016), ASCO (2013-2016), European Society for Medical Oncology Conference (2013-2016) Przegląd systematyczny | Niwolumab vs DCT PEMBR vs DCT PEMBR vs CTH PEMBR + P-CTH+PMX vs P-CTH + PMX Atezolizumab vs DTC Paclitaxel + P-CTH vs IPI + paclitaxel + P-CTH | 9 (4573) | Stosowanie PEMBR w porównaniu z DTC w II lub III linii leczenia istotnie statystycznie wydłuża OS. W porównaniu z P-CTH, PEMBR wydłuża OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych w I linii leczenia. | 5/11 |

<5 pkt. przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości

8. WNIOSKI

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

Porównanie bezpośrednie wykazało, że wśród chorych z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, terapia PEMBR przyczyniła się do znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z leczeniem standardowym z zastosowaniem DCT. Ponadto PEMBR w porównaniu z DCT zwiększał odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (Tabela 35).

U pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu terapia PEMBR jest także znacznie skuteczniejsza niż terapia PMX, co wykazało przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem. Leczenie PEMBR w porównaniu z leczeniem PMX przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów oraz czasu wolnego od progresji choroby, a także pozwoliło uzyskać odpowiedź na leczenie u około trzykrotnie większej liczby chorych (Tabela 35).

Tabela 35.
Podsumowanie wyników odnośnie do skuteczności (HR/RR [95%CI]) dla porównania PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

| Punkt końcowy | PEMBR vs DCT (Porównanie bezpośrednie) | PEMBR vs PMX ^a (Porównanie pośrednie z dostosowaniem) |
|--------------------------------------|---|---|
| Przeżycie całkowite (OS)** | HR = 0,54 [0,39; 0,73] | HR = 0,51 [0,36; 0,73] |
| | | HR = 0,56 [0,39; 0,80] |
| Przeżycie wolne od progresji (PFS)* | HR = 0,59 [0,44; 0,78] | HR = 0,60 [0,43; 0,82] |
| | | HR = 0,61 [0,44; 0,85] |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)** | RR = 3,12 [1,49; 6,55] | RR = 2,79 [1,22; 6,34] |
| | | RR = 3,00 [1,20; 7,52] |

*Mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7);

**Mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

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

9. OGRANICZENIA

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

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

10. DYSKUSJA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych, który należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. [69] 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. [70] Wśród pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP (IIIB i IV) obserwuje się bardzo niekorzystne rokowanie, o czym świadczy niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący jedynie 3%. Wśród pacjentów z IV stopniem zaawansowania NDRP mediana czasu przeżycia pacjentów nie przekracza roku, a ponad 2-letnie przeżycia są niezwykle rzadkie. [69] Niestety, zaawansowane stadium (IIIB i IV) NDRP w momencie diagnozy stwierdza się u większości chorych (60%–85%). [69, 71, 72] Możliwości leczenia chorych z zaawansowanym rakiem płuca są ograniczone i mają charakter wyłącznie paliatywny. [73] Bardzo wysoka zachorowalność na NDRP oraz niezadowalające efekty dostępnych obecnie terapii powodują, że pojawia się potrzeba uzyskania dostępu do nowych, skutecznych terapii NDRP. Jedną z nich jest pembrolizumab (Keytruda®), zarejestrowany m.in. w terapii zaawansowanego, leczonego nieskutecznie NDRP z obecnością ekspresji PD-L1. [37]

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopnie IIIB i IV) NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. PEMBR porównano z dwoma najczęściej zalecanymi terapiami II linii, aktualnie refundowanymi w Polsce – docetakselem oraz pemetreksedem. [3] Należy przy tym zauważyć, że DCT jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu NDRP, a PMX w ramach programu lekowego u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych. Dodatkowo terapia PMX jest zawężona jedynie do grupy chorych, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby. [74] Nie można wykluczyć, że obecnie PMX w II linii NDRP jest podawany rzadko z uwagi na możliwość stosowania tej formy terapii już w I linii, co w praktyce oznacza, że w II linii NDRP większość chorych otrzymuje docetaksel. [75]

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

losowym przydziałem do grup, co umożliwiło dokonanie w pełni wiarygodnego wnioskowania dla populacji docelowej niniejszej analizy.

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

W przeciwieństwie do badania KEYNOTE-010 we wszystkich 4 pracach oceniających PMX względem DCT uwzględniano pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PDL-L1, przy czym heterogeniczność pomiędzy badaniami w tym zakresie nie wpływa na wyniki porównania pośredniego. Leczenie PMX i DCT nie wymaga uprzedniego testowania w kierunku obecności ekspresji PD-L1, gdyż mechanizm działania chemioterapii jest niezależny od poziomu ekspresji PD-L1, co znajduje odzwierciedlenie w uzyskiwanych efektach klinicznych. W badaniu KEYNOTE-010 w grupie DCT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,2 mies. u chorych z PD-L1 TPS \geq 50% oraz 8,6 mies. u chorych z PD-L1 TPS \geq 1%. Zbliżone rezultaty uzyskano również w badaniach porównujących PMX z DCT, w których uczestniczyli pacjenci bez względu na status PD-L1. Przykładowo, w największym RCT dla tego porównania, obejmującym ponad 500 pacjentów (Hanna 2004), mediana przeżycia całkowitego w grupie DCT wynosiła 8 mies. Uzyskane rezultaty pozwalają na przyjęcie tezy, że skuteczność chemioterapii nie zależy od poziomu ekspresji PD-L1.

Przeprowadzone analizy wykazują, że u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%) PEMBR jest znacznie skuteczniejszą terapią niż standardowa chemioterapia. PEMBR w porównaniu z DCT oraz z PMX przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego, którego mediana w grupie PEMBR wynosiła 15,8 mies. i była wyższa niż w ramieniu DCT (8,2 mies.) oraz PMX (6,4–11,4 mies. w zależności od badania). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie i klinicznie, a różnica siły interwencji – znaczna. Co więcej, obserwowano wyraźną przewagę na korzyść PEMBR zarówno odnośnie do głównego punktu końcowego (śmiertelność), jak również w zakresie surogatów (PFS, odpowiedź na leczenie), co oznacza że efekt terapii PEMBR jest spójny, a dowody na jego skuteczność jednoznaczne. Należy wspomnieć, że zgodnie z dokumentem FDA z 2015 roku, zaleca się by to przeżycie całkowite pacjentów był podstawowym punktem końcowym oceniającym efekty kliniczne stosowania leczenia NDRP [76], a zatem badanie KEYNOTE-010 spełnia powyższe kryteria.

Skuteczność PEMBR jest bardzo wysoka w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), podczas gdy populacja z niższym poziomem ekspresji PD-L1 (w 1–49% komórkach nowotworu) osiąga nieco mniejsze korzyści z leczenia PEMBR, ale nadal większe niż w przypadku zastosowania DCT (Aneks, Rozdz. 15.5.1.1). Poziom ekspresji PD-L1 wydaje się być więc czynnikiem modyfikującym skuteczność PEMBR, gdyż w podgrupie z co najmniej 50% ekspresją PD-L1 obserwowano istotnie większą poprawę PFS niż w podgrupie PD-L1 1-49% (p dla interakcji 0,0002), a także wyraźną tendencję w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (p dla interakcji 0,052).

Należy wspomnieć, że żadne z włączonych RCT nie było zaślepienie. W badaniu KEYNOTE-010 10% chorych przypisanych do całej grupy DCT (PD-L1 TPS \geq 1%), po uzyskaniu tej informacji, wycofała swoją zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia DCT najpewniej podjęli inne formy leczenia, przy czym jest wysoce prawdopodobne, że poszukiwali oni dostępu do immunoterapii inhibitorami PD-L1, gdyż równolegle prowadzone były również inne badania z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 w leczeniu NDRP. [11] Obserwowana utrata z grupy DCT badania KEYNOTE-010 mogła mieć wpływ na wynik odnośnie do przeżycia całkowitego chorych, jednak jest bardziej prawdopodobne, że był to wpływ o charakterze faworyzującym ramię DCT, ze względu na potencjalną możliwość, poszukiwanie dostępu i dużą chęć do stosowania przez chorych terapii anti-PD-L1. [11] Ponadto, w ramach badania KEYNOTE-010 odnotowano także informacje o dalszym leczeniu, które otrzymali chorzy leczeni PEMBR lub DCT, u których stwierdzono progresję choroby. Jakąkolwiek terapię po progresji NDRP otrzymało odpowiednio 40% chorych z grupy PEMBR oraz 44% z grupy DCT. Pacjenci z grup PEMBR i DCT otrzymywali m.in. chemioterapię (35% vs 7%) i inhibitory EGFR (8% vs 12%). Co istotne, znacznie więcej pacjentów z grupy DCT (13%) w porównaniu z grupą PEMBR (<1%) otrzymało immunoterapię (najczęściej niwolumab), co również mogło przyczynić się do większej poprawy przeżycia całkowitego chorych z grupy DCT. [11] Pomimo obecności czynników zakłócających faworyzujących grupę kontrolną uzyskano wyraźną przewagę PEMBR nad DCT, co świadczy o znacznej różnicy w sile interwencji pomiędzy standardową chemioterapią a terapią immunologiczną z wykorzystaniem PEMBR.

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

Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego do rozpoczęcia terapii PEMBR konieczne będzie zidentyfikowanie ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Niezbędne do tego jest uzyskanie materiału biopsyjnego – próbki guza. Biopsja przeprowadzana w trakcie procesu diagnostycznego NDRP uznawana jest za metodę inwazyjną, której przebieg wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak pojawiająca się w 30% przypadków odma opłucnowa, a także

krwiopłucie, bolesność i/lub krwiak w miejscu wkłucia, porażenie nerwu międzyżebrowego, krwawienie do jamy opłucnej, zator powietrzny płuca i rozsiew nowotworowy w kanale wkłucia. [77] Pacjenci z zaawansowanym NDRP nie powinni być zatem narażani na konieczność ponownego wykonywania biopsji w celu oceny ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu, a procedura ta powinna być powtarzana tylko w wyjątkowych przypadkach. Z tego też względu kwalifikacja do programu lekowego będzie możliwa również na podstawie oceny materiału pobranego na wcześniejszych etapach diagnostyki NDRP. Wyniki badania KEYNOTE-010 wskazują, że wysoka skuteczność PEMBR utrzymywała się niezależnie od pochodzenia próbki guza. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z DCT było znamienne dłuższe zarówno w grupie chorych, dla których dostępna była jedynie próbka pobrana archiwalnie, jak i w grupie pacjentów z dostępną nową próbką, pobraną bezpośrednio przed rozpoczęciem badania KEYNOTE-010 (HR wyniosło odpowiednio 0,60 [0,40; 0,90] oraz 0,44 [0,29; 0,66]; p dla interakcji 0,399). [12]

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

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

Tabela 36.

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 | 15, 19–21, 83–90 |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | | |
| 1. opis problemu zdrowotnego | APD [3]: 2 | APD [3]: 9–24 |
| 2. opis technologii opcjonalnych | APD [3]: 6 | APD [3]: 39–47 |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych | 2, 3, 15.1 | 12–34, 83–90 |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | 2.2 | 12–14 |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | 7 | 59–60 |
| § 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 | 12–14, 21–34, 91–108 |
| 7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. | APD [3]: 6.1; 2.2 | APD [3] 39–41; 12–14 |
| § 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 | 12–14, 35–53 |
| 9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 | 3.1 | 19–21 |
| 10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | 15.1 | 83–90 |
| 11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu | 3.1 | 19–21 |
| 12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) | 3.2, 15.3 | 21–34, 91–108 |
| 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, 15.5 | 35–53, 109–161 |
| 14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | 6 | 55–58 |
| § 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

12. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-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. [REDACTED]
4. PRISMA 2009 Flow Diagram. Dostęp: <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (6.6.2016).
5. Baas P, Garon E, Herbst R, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Barlesi F, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1–Positive NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 9015.
6. Garon E, Herbst R, Kim D, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Gubens M, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 9024.
7. Barlesi F, Garon E, Kim D-W, Felip E, Han J-Y, Kim J-H, Ahn M-JA, Fidler MJ, Gubens MA, Castro, Surmont V, Li Q, Deitz AC, Lubiniecki G, Herbst RS. (2016) Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. *Ann Oncol* 27(suppl_6):
8. Barlesi F. (2016) Assessment of health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase II/III study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously-treated advanced NSCLC. *New Evidence*.
9. Herbst R, Gurrpide A, Surmont V, Kim D, Waqar S, Herder J, Lee D, Carcereny E, Reguart N, Wallmark J, Ramalingam S, Langer C, Lubiniecki G, Knowles J, Zhou H, i in. (2014) A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl):abstr TPS8124.
10. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Garon EB, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Gervais R, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro GD, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2015) KEYNOTE-010: Phase 2/3 study of pembrolizumab (MK-3475) vs docetaxel for PD-L1–positive NSCLC after platinum-based therapy. *LBA3_PR. Ann Oncol* 26(suppl 9):ix162.
11. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550.
12. Herbst R, Baas P, Perez-Gracia J, Felip E, Kim D, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Surmont V, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Archival vs new tumor samples for assessing PD-L1 expression in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl):abstr 3030.
13. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia J, Han J-Y, Molina J, Kim D-W, Dubos A, Ahn M, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Shentu Y, i in. (2016) Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (Doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010. *Annals of Oncology* 27:.
14. Hellmann D., Ma J, Garon EB, Hui R, Gandhi L, Soria JC, Anderson K., Lubiniecki G. Estimating long-term survival of PD-L1-expressing, previously treated, non-small cell lung cancer patients who received pembrolizumab in KEYNOTE-001 and-010. Abstract #77. *2017 ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium*.
15. Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). NCT01905657. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=6> (29.4.2016).
16. 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).

17. NICE. (2016) Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum based chemotherapy. Final appraisal determination (Committee papers Slides). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers-4> (25.7.2017).
18. NICE. (2016) Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum- based chemotherapy [ID840] Final appraisal determination (Committee papers). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers-3> (25.7.2017).
19. Cohen MH, Johnson JR, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. (2005) FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 10(6):363–368.
20. De Marinis F, Pereira JR, Park K, Leong SS, Tsai C-M, Ansari T, Perry MC, Liepa AM, Paul S, Gralla RJ. (2004) Does second-line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) result in symptom palliation? Analysis of 484 patients from a randomized trial of pemetrexed vs docetaxel. *ASCO Meeting Abstracts* 22(suppl 14):abstr 7035.
21. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, Jassem J, Peterson P, Liepa AM, Moore P, Gralla RJ. (2008) Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3(1):30–36.
22. De Marinis F, Paul S, Hanna N, Chang Yao Tsao T, Adachi S, Lim HL. (2006) Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 24(suppl 18):abstr 7133.
23. Fossella F, Obasaju C, Paul S. (2004) Pemetrexed vs docetaxel for non-small cell lung cancer (NSCLC): Could vitamin supplementation affect docetaxel survival? An exploratory analysis. *ASCO Meeting Abstracts* 22(suppl 14):abstr 7131.
24. Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, Pereira JR, De Marinis F, Fossella F, Kayitalire L, Paul S, Einhorn LH, Bunn PA. (2003) A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-smallcell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 2503. *Proceedings of ASCO* 22:622.
25. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J von, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22(9):1589–1597.
26. Manegold C, Gervais R, Aigner K, Desch C, Lim H, Szondy K, Bagnes C, Paul S, Perez-Gracia J, Stahel R. (2003) Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 57. *EJC Supplements* 1(5):S22.
27. Manegold C, Pawel J von, Gatzemeier U, Muller T, Kortsik C, Laack H, Stahel R, Stoffregen C, Pless M. (2003) Pemetrexed versus docetaxel: A phase III-study in patients with advanced non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. V307. *Onkologie* 26(5):27.
28. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Bunn PA, Kelly K. (2006) Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 24(27):4405–4411.
29. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Hanna N, Kelly K, Bunn PA. (2007) The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 18(3):453–460.
30. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C. (2009) An economical, randomized, multicenter phase III trial of second line treatment for non small cell lung cancer (NSCLC) comparing docetaxel versus pemetrexed: GFPC (Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie) 05–06 study. PCN125. *Value in Health* 12(7):A281.
31. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C, 0506 GFPC Team. (2011) Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol* 6(1):161–168.
32. Sun Y, Wu Y-L, Zhou C-C, Zhang L, Zhang L, Liu X-Y, Yu S-Y, Jiang G-L, Li K, Qin S-K, Ma S-L, Han L, Quinlivan M, Orlando M, Zhang X-Q. (2013) Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study. *Lung Cancer* 79(2):143–150.
33. Wu Y-L, Sun Y, Zhou C-C, Zhang L, Yu S-Y, Ma S-L, Han LL, Zhang X-QR, Orlando M. (2013) Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity following second-line treatment with pemetrexed for nonsquamous non-small cell lung cancer in Chinese patients. *Chin. Med. J.* 126(24):4624–4628.
34. Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT00391274. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391274?term=NCT00391274&rank=1> (6.6.2016).
35. Dong L, Han Z, Feng Z, Jia Z. (2014) Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *J. Int. Med. Res.* 42(1):191–197.

36. ChPL Alimta (pemetrexed). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf (20.5.2016).
37. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (14.2.2017).
38. ChPL Docetaxel Accord (docetaxel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (30.5.2016).
39. Medycyna Praktyczna Alimta (pemetrexed). Dostęp: <https://bazalekow.mp.pl/lek/64054,Alimta-proszek-dosporzadzania-koncentratu-roztworu-do-infuzji#effect> (22.7.2016).
40. Nowak W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Sałówa 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.
41. Edyta Barnaś, Elżbieta Borowiec-Domka, Joanna Trawińska, Izabela Ciepela, 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.
42. 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.
43. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm> (23.6.2016).
44. Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy - Tabular View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705820?term=NCT02705820&rank=1> (4.5.2016).
45. Research C for DE and. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) - Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm> (20.10.2017).
46. EMA_Nowa treść informacji o produkcie fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń 6_9 marca 2017. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf.
47. EMA_PRAC recommendations on signals 6_9 Marzec 2017. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf.
48. MHRA. Nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda): reports of organ transplant rejection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection> (20.10.2017).
49. MHRA. (2017) Yellow Card Scheme Pembrolizumab. Dostęp: https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=.UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000908036679.zip&agency=MHRA (3.7.2017).
50. EMA. (2017) Eudravigillance Pembrolizumab. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (3.7.2017).
51. 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).
52. 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).
53. 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).
54. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Pemetrexed. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529666919564952.pdf (24.11.2016).
55. EMA. (2016) EMA_Eudravigillance_Pemetrexed. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (22.7.2016).
56. 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).
57. 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).
58. FDA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Docefrez (docetaxel) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm422805.htm> (24.6.2016).

59. FDA. (2016) Komunikat bezpieczeństwa. Taxotere (docetaxel) injection concentrate. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm212079.htm> (23.6.2016).
60. 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).
61. MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Docetaxel. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529665632105932.pdf (24.11.2016).
62. EMA. (2017) Eudravigillance Docetaxel. Dostęp: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (4.7.2017).
63. (2017) ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
64. ChPL Docetaxel Kabi (docetaxel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf (30.5.2016).
65. ChPL Taxespira (Docetaxel Hospira). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003925/WC500193691.pdf (30.5.2016).
66. Ludwig Boltzman Institut HTA. (2016) Horizon Scanning in Oncology. Pembrolizumab (Keytruda) in previously treated advanced non-small lung cancer (NSCLC). Dostęp: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1086/1/DSD_HSO_Nr.58.pdf (24.6.2016).
67. Iafoffa MAJ, Juergens RA. (2017) Update on Programmed Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibition in the Treatment of Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 7:.
68. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. (2017) Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical Lung Cancer* 18(5):444–459.e1.
69. Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: *Gajewski P. Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 780-789* Kraków 2016.
70. 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).
71. Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):1–8.
72. 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).
73. 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).
74. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/12/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (26.10.2016).
75. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedanib_ndrp_II_2016.01.21_AWA.pdf.
76. 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).
77. choroby-zdrowie.pl. Biopsja przezskórna płuca. Biopsja. Dostęp: <http://diagnostyka.choroby-zdrowie.pl/biopsja/biopsja-przezskorna-pluca.html> (7.6.2016).
78. MHRA. (2017) Yellow Card Scheme Pemetrexed. Dostęp: https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_001063359235.zip&agency=MHRA (3.7.2017).
79. MHRA. (2017) Yellow Card Scheme Docetaxel. Dostęp: https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000271632312.zip&agency=MHRA (3.7.2017).
80. 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).

81. 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).
82. MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. NCT02574598. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02574598?term=MK-3475&rank=19> (28.4.2016).
83. 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).
84. 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).
85. Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02638090. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638090?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=1> (29.4.2016).
86. Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. NCT0236460. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364609?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=2> (29.4.2016).
87. Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02621398. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02621398?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=3> (29.4.2016).
88. Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT02581943. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581943?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=4> (29.4.2016).
89. Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. NCT02511184. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511184?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=7> (29.4.2016).
90. Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316002?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=9> (29.4.2016).
91. Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. NCT02492568. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02492568?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=10> (29.4.2016).
92. 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).
93. 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).
94. A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. NCT01840579. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451930?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=14> (29.4.2016).
95. Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. NCT02681549. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=15> (29.4.2016).
96. 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).
97. 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).
98. A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC NCT02658097. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658097?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=19> (29.4.2016).
99. 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).
100. Safety Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02475213?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=25> (29.4.2016).
101. MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02422381. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422381?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=26> (29.4.2016).
102. 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).
103. MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. NCT02085070. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=29> (29.4.2016).
104. Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT02546986. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02546986?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=31> (29.4.2016).
105. 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).
106. 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).
107. Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. NCT02713529. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713529?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=35> (29.4.2016).
108. A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. NCT02661100. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661100?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=36> (29.4.2016).
109. Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. NCT02407171. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407171?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=41> (29.4.2016).
110. 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).
111. Pembrolizumab Alone and In Combination With ACP-196 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT02448303. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448303?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=44> (29.4.2016).
112. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827. Dostęp:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=46> (29.4.2016).
113. Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) NCT02564380. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564380?term=NCT02564380&rank=1> (4.5.2016).
 114. GSK3174998 Alone or With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1). NCT02528357. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02528357?term=pembrolizumab&rank=14> (23.5.2016).
 115. Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC and Melanoma. NCT02437136. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=13> (23.5.2016).
 116. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637531?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=36> (23.5.2016).
 117. 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+lun+g+cancer> (23.5.2016).
 118. 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+lun+g+cancer> (23.5.2016).
 119. Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. NCT02684461. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02684461?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=42> (23.5.2016).
 120. Pembrolizumab Combined With INCB039110 and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. NCT02646748. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02646748?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=45> (23.5.2016).
 121. Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. NCT02501096. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02501096?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=47> (23.5.2016).
 122. Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. NCT02343952. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02343952?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=48> (23.5.2016).
 123. Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. NCT02608385. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02608385?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=49> (23.5.2016).
 124. Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. NCT02432963. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02432963?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=50> (23.5.2016).
 125. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). NCT02079636. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079636?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=58> (25.5.2016).
 126. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037). NCT02178722. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02178722?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=59> (23.5.2016).
 127. A Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1(Pembrolizumab) Inhibition in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02758587. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02758587?term=pembrolizumab+AND+non-small+cell+lun+g+cancer&rank=60> (23.5.2016).
 128. 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).

129. 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).
130. Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab NCT02563548. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=21> (8.6.2016).
131. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001) NCT02346955. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=42> (8.6.2016).
132. RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers NCT02303990. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02303990?term=pembrolizumab+and+NSCLC&rank=56> (8.6.2016).
133. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases NCT02858869. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858869?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=42> (4.7.2017).
134. Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033) NCT02864394. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864394?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=43> (4.7.2017).
135. Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab NCT02998567. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998567?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=56> (4.7.2017).
136. Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations NCT02949843. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949843?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=58> (4.7.2017).
137. A Phase II Trial of Pembrolizumab in NSCLC PS2 Patients NCT02733159. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733159?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=61> (4.7.2017).
138. Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206) NCT02959437. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959437?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=64> (4.7.2017).
139. Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475 NCT03049618. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049618?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=66> (4.7.2017).
140. Study of MK-7684 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001) NCT02964013. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964013?cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&intr=pembrolizumab&draw=1&rank=70> (4.7.2017).
141. Aguiar P, Santoro I, Tadokoro H, Lopes G, Filardi BA, Barreto CMN, Muniz PC, Picon FS, Borges AM, Oliveira P, Mountzios G, Riera R, Mello RAD. (2015) The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. 3122. *European Journal of Cancer* 51:S644.
142. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, Lima Lopes G de, Filardi BA, Oliveira P, Mountzios G, Mello RA de. (2016) The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 8(4):479–488.
143. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang T-O. (2015) Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother* 49(8):907–937.
144. Bianic F, Despiegel N, Cure S, Campbell J, Wang Z, Cappelleri JC, Govindan R. (2011) Network Meta-analysis of Second and Third-line Treatments on Overall Response and Overall Survival in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 9081. *European Journal of Cancer* 47:S616–S617.
145. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. (2009) Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 27(11):1836–1843.
146. Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S. (2013) The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 22(5):1015–1026.
147. Garon EG, Rizvi NA, Leighl NB, Hui R, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Horn L, Balmanoukian AS, Gubens MA, Felip-Font E, Costa EC, Soria JC, Ahn MJ, Arkenau HT, et al. (2014) Correlation of clinical activity of pembrolizumab (MK-3475) with immunohistochemical staining for programmed death-1 ligand (PD-L1) in >=

- 50% of tumor cells in a prospective non-small cell lung cancer (NSCLC) validation population. *European Journal of Cancer* 50(suppl 6):44–45.
148. Garon E, Leighl N, Rizvi N, Blumenschein G, Balmanoukian A, Eder J, Goldman J, Hui R, Soria J, Gangadhar T, Sun J, Patnaik A, Gubens M, Lubiniecki G, Zhang J, i in. (2014) Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl):abstr 8020.
 149. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372(21):2018–2028.
 150. He X, Wang J, Li Y. (2015) Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 8:2023–2031.
 151. Herbst R, Garon E, Kim D-W, Cho BC, Gadgeel S, Léna H, Gúrpide A, Han J-Y, Arvis CD, Majem M, Forster M, Monnet I, Novello S, Saka H, Szalai Z, i in. (2017) OA03.07 KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S254–S255.
 152. Huang M, Pellissier J, Liao J. (2016) A Trial-Based Euroqol Eq-5d Health Utility Analysis in Patients with Previously Treated Advanced Nscl. *Value in Health* 19(7):A744.
 153. Huang M, Pellissier J, Burke T, Xu R. (2017) MA14.05 Implications of Implementation of a PD-L1 Biomarker-Based Strategy for Treatment of Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S424.
 154. Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Shirai T, Masuda M, Yamada T, Yasuda K, Suda T, Chida K. (2013) A randomized phase II trial comparing continuation maintenance therapy with pemetrexed and switch maintenance therapy with docetaxel after first-line therapy with carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 31(suppl):abstr 8038.
 155. Li R, Sun L, Wang J, Qian J, Wang Z, Jiao X. (2012) Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: results and subsets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients. *Pulm Pharmacol Ther* 25(5):364–370.
 156. Mok T, Wu Y-L, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, Lopes G de L. (2016) Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. 195TIP. *Journal of Thoracic Oncology* 11(4):S142.
 157. Morris D, Tu D, Tehfe MA, Nicholas GA, Goffin JR, Gregg RW, Shepherd FA, Murray N, Wierzbicki R, Lee CW, Kuruvilla S, Keith B, Ahmed A, Blais N, Goss GD, i in. (2017) A Randomized Phase II study of Reolysin in Patients with Previously Treated Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) receiving Standard Salvage Chemotherapy – Canadian Cancer Trials Group IND 211. *Journal of Clinical Oncology*.
 158. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. (2006) Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 1(9):1042–1058.
 159. Shaw A, Kim D, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M, De Pas T, Besse B, Solomon B, Blackhall F, Wu Y, Thomas M, O'Byrne K, Moro-Sibilot D, Camidge R, i in. (2012) Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). LBA1_PR. *Annals of Oncology* 23(suppl 9):ix21.
 160. Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, Kaneda H, Iwasa T, Kawakami H, Noguchi K, Shimamoto T, Nakagawa K. (2016) Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 34(3):347–354.
 161. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, Honma Y, Shibayama R, Koyama R, Shimada N, Takahashi K. (2015) Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 76(4):771–776.
 162. NIHR HSC. (2013) MK-3475 for advanced or recurrent PD-L1 positive non-small cell lung cancer ? second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*.
 163. Judd J, Zibelman M, Handorf E, O'Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, Doyle J, Uzzo RG, Bauman J, Borghaei H, Plimack ER, Mehra R, Geynisman DM. (2017) Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist*.
 164. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, i in. (2015) Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348(6230):124–128.
 165. Kanz BA, Pollack MH, Johnpulle R, Puzanov I, Horn L, Morgans A, Sosman JA, Rapisuwon S, Conry RM, Eroglu Z, Johnson DB. (2016) Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction. *J Immunother Cancer* 4:.
 166. Qin A, Street L, Cease K, Viglianti BL, Warren EH, Zhao L, Ramnath N. (2017) Clinical Determinants of Durable Clinical Benefit of Pembrolizumab in Veterans With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*.

167. Cabel L, Riva F, Servois V, Livartowski A, Daniel C, Rampanou A, Lantz O, Romano E, Milder M, Buecher B, Piperno-Neumann S, Bernard V, Baulande S, Bieche I, Pierga JY, i in. (2017) Circulating tumor DNA changes for early monitoring of anti-PD1 immunotherapy: a proof-of-concept study. *Ann. Oncol.*

13. SPIS TABEL

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Kryteria włączenia odnośnie do ekspresji PD-L1 dla porównania pośredniego..... | 13 |
| Tabela 2. | Badania włączone do analizy klinicznej..... | 20 |
| Tabela 3. | Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań RCT włączonych do analizy klinicznej | 25 |
| Tabela 4. | Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 27 |
| Tabela 5. | Ocena homogeniczności w zakresie dawkowania oraz czasu trwania badań włączonych do analizy klinicznej..... | 29 |
| Tabela 6. | Zestawienie kryteriów oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 29 |
| Tabela 7. | Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 30 |
| Tabela 8. | Zestawienie dostępnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 31 |
| Tabela 9. | Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 32 |
| Tabela 10. | Zestawienie wyników dotyczących ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej..... | 32 |
| Tabela 11. | Metodyka i zakres przeprowadzonego porównania pośredniego PEMBR vs PMX..... | 34 |
| Tabela 12. | Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)..... | 35 |
| Tabela 13. | Przeżycie całkowite w 18. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)..... | 35 |
| Tabela 14. | Przeżycie wolne od progresji dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)..... | 36 |
| Tabela 15. | Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)..... | 36 |
| Tabela 16. | Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)..... | 36 |
| Tabela 17. | Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%), którzy uzyskali ORR (wg kryteriów RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję)..... | 37 |
| Tabela 18. | Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥1%) [16]..... | 38 |
| Tabela 19. | Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥1%) [16]..... | 39 |
| Tabela 20. | Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ogólna ocena objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) [8]..... | 40 |
| Tabela 21. | Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) [8]..... | 40 |
| Tabela 22. | Czas do pogorszenia komponentu kwestionariusza QLQ-LC13 złożonego z objawów kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej u dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)* [8]..... | 42 |
| Tabela 23. | Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) [8]..... | 42 |
| Tabela 24. | Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%) | 43 |
| Tabela 25. | Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ^a : ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP ^b | 46 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 26. | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: ogółem oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥ 2 pacjentów w grupach leczonych PEMBR ^a dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP | 47 |
| Tabela 27. | Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) | 48 |
| Tabela 28. | Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) | 49 |
| Tabela 29. | Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) | 49 |
| Tabela 30. | Przerwanie terapii – wynik porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) | 50 |
| Tabela 31. | Porównanie pośrednie – AE uznane za związane z leczeniem i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. lub 3–4.) występujące u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX | 51 |
| Tabela 32. | Porównanie pośrednie – 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR vs PMX | 53 |
| Tabela 33. | Zdarzenia niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla pembrolizumabu, docetakselu oraz pemetreksedu | 58 |
| Tabela 34. | Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych | 60 |
| Tabela 35. | Podsumowanie wyników odnośnie do skuteczności (HR/RR [95%CI]) dla porównania PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) | 61 |
| Tabela 36. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej | 67 |
| | | 83 |
| | | 84 |
| | | 85 |
| | | 86 |
| | | 87 |
| | | 88 |
| | | 89 |
| Tabela 44. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych | 90 |
| Tabela 45. | Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem | 90 |
| Tabela 46. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook | 107 |
| Tabela 47. | Przeżycie całkowite dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 109 |
| Tabela 48. | Przeżycie całkowite w 12. i 18. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 109 |
| Tabela 49. | Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 110 |
| Tabela 50. | Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem (ang. <i>PFS event</i>) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 111 |
| Tabela 51. | Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) dla porównania PEMBR vs DCT w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 111 |
| Tabela 52. | Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 112 |
| Tabela 53. | Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w populacji chorych uzyskujących ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 112 |
| Tabela 54. | OS oraz PFS dla porównania PEMBR ^a vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 113 |
| Tabela 55. | Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR ^a vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 TPS | 113 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 56. | Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR ^a vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od statusu PD-L1 TPS oraz pochodzenia próbki guza (nowa vs archiwalna) ^b | 114 |
| Tabela 57. | Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 114 |
| Tabela 58. | Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP | 115 |
| Tabela 59. | Rodzaje terapii stosowanych po progresji NDRP po zastosowaniu PEMBR lub DCT | 116 |
| Tabela 60. | Zgony dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP ^a | 116 |
| Tabela 61. | Czas ekspozycji na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) | 117 |
| Tabela 62. | Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ^a : ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP | 117 |
| Tabela 63. | Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w grupach leczonych PEMBR ^a dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP | 123 |
| Tabela 64. | Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 126 |
| Tabela 65. | Odsetki pacjentów pozostających przy życiu po 1 roku (<i>1-year survival rate</i>) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 127 |
| Tabela 66. | Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 127 |
| Tabela 67. | Odsetki pacjentów ze zdarzeniem PFS (ang. <i>PFS event</i> ; progresja choroby lub zgon) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 128 |
| Tabela 68. | Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 128 |
| Tabela 69. | Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 129 |
| Tabela 70. | Przerwanie terapii dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 130 |
| Tabela 71. | Brak otrzymania planowanego leczenia dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 131 |
| Tabela 72. | Rodzaj terapii stosowanych po PMX lub DCT | 131 |
| Tabela 73. | Zgony dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 132 |
| Tabela 74. | Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 132 |
| Tabela 75. | Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4. dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 134 |
| Tabela 76. | Zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 136 |
| Tabela 77. | Zdarzenia niepożądane w stopniach 3–4. uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 138 |
| Tabela 78. | Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP | 139 |
| Tabela 79. | Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 147 |
| Tabela 80. | Przeżycie wolne od progresji – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 148 |
| Tabela 81. | Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 | 149 |
| Tabela 82. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP | 150 |
| Tabela 83. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za (prawdopodobnie) związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5. dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP | 153 |
| Tabela 84. | Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP | 161 |
| Tabela 85. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w ramach programu MHRA „ <i>Yellow Card Scheme</i> ” | 161 |
| Tabela 86. | Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance | 162 |
| Tabela 87. | Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP (data przeszukania: 8 czerwca 2016 roku) | 164 |
| Tabela 88. | Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie badań randomizowanych | 174 |

Tabela 89. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia –
przeszukanie badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych 174

14. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunki

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Schemat selekcji badań randomizowanych zgodnie z PRISMA [4]..... | 19 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [4]..... | 21 |

Wykresy

| | |
|--|-----|
| Wykres 1. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala dotycząca oceny funkcjonalnej) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) [16]..... | 38 |
| Wykres 2. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza eEORTC QLQ-C30 (skala oceny objawów) w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) [16]..... | 39 |
| Wykres 3. Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP (źródło: Barlesi 2016b) [8]..... | 41 |
| Wykres 4. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$; źródło: Barlesi 2016b) [8]..... | 43 |
| Wykres 5. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [11])..... | 110 |
| Wykres 6. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [11])..... | 111 |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted] | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | | |
| | | + | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

15.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 44.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 45.
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 badań włączonych do analizy

| KEYNOTE-010 (Herbst 2016a) | | | | | |
|--|------|--|------------------|--|------------------|
| <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II/III fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w 2 różnych dawkach (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.) w porównaniu ze standardowym leczeniem DCT u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1, po progresji ≥ 1 linii terapii (badanie w toku, NCT01905657, ostatnie dostępne i aktualizowane dane z marca 2016 roku).</p> <p>Ze względu na przedmiot niniejszej analizy poniżej zestawiono charakterystyki 2 spośród 3 badanych ramion, tj. PEMBR w dawce 2 mg/kg mc. oraz DCT.</p> <p>Do badania KEYNOTE-010 włączano chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), przeprowadzając przy tym stratyfikację pacjentów ze względu na status PD-L1 (PD-L1 TPS 1–49% vs $\geq 50\%$).</p> | | | | | |
| Kryteria włączenia | | | | | |
| <p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1. możliwą także do oceny wg irRC; 3) Progresja NDRP (kryteria oceny wg RECIST 1.1) po ≥ 2 cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP w stadium IIIB/IV lub z powodu choroby nawrotowej oraz odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib lub afatynib) u pacjentów z mutacją w genie EGFR (terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia; wyjątek stanowią pacjenci, u których po 4 cyklach CTH opartej na platynie nie wystąpiła progresja i w ciągu 28 dni od ostatniego podania CTH rozpoczęli terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR jako leczenie podtrzymujące – wówczas wystarczy potwierdzona progresja po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR) lub odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib) u pacjentów z rearanżacją genu ALK (terapia kryzotynibem może być stosowana oddzielnie od CTH opartej na platynie, kolejność leczenia nie ma znaczenia, ale progresja musi być wykazana dla obu schematów leczenia); 4) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 5) Dostarczona próbka guza do analizy biomarkerów PD-L1; 6) Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS $\geq 1\%$); 7) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 8) Zanik toksycznych efektów poprzedniej terapii przeciwko NDRP (CTH, radioterapii, powikłań pooperacyjnych); 9) Kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego; 10) U kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych.</p> | | | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | | | |
| <p>1) Uprzednie leczenie inhibitorem punktu kontrolnego PD-1, tj. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4 (w tym ipilimumabem) lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym PEMBR; 2) Uprzednie leczenie DCT; 3) Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem sytuacji gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby oraz z wyjątkiem skutecznej całkowitej resekcji raka podstawnomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>; 4) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym lek antynowotworowy jednocześnie lub w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 5) Systemowe leczenie steroidami w ciągu 3 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku lub stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego (premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczzonej DCT); 6) Konieczność stosowania silnych inhibitorów CYP3A4; 7) Stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia podczas udziału w badaniu (w tym terapii podtrzymującej lub radioterapii w leczeniu NDRP); 8) Aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 9) Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca stosowania steroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych; 10) Allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 11) Śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające stosowania steroidów systemowych w historii; 12) Szczepienie z użyciem żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; 13) Aktywna infekcja wymagająca użycia dożylniej terapii systemowej; 14) Zakażenie HIV; 15) Aktywne WZW typu B lub C; 16) Jakiegokolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; 17) Ciąża lub karmienie piersią.</p> | | | | | |
| POPULACJA* | | PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ($\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1) | | PD-L1 TPS $\geq 1\%$ ($\geq 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1) | |
| | | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT |
| Liczebność grup | | 139 | 152 | 344 | 343 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | | 62,0 (56,0–69,0) | 60,0 (54,0–69,5) | 63,0 (56,0–69,0) | 62,0 (56,0–69,0) |
| Płeć (% mężczyzn) | | 58% | 61% | 62% | 61% |
| Stan zaawansowania choroby | IIIB | 4% | 6% | 6% | 6% |
| | IV | 94% | 91% | 92% | 91% |
| Stan sprawności wg ECOG (% pacjentów) | 0 | 34% | 32% | 33% | 34% |
| | 1 | 65% | 67% | 67% | 65% |

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

| KEYNOTE-010 (Herbst 2016a) | | | | |
|---|---|-----|-----|-----|
| Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów) | 0% | 0% | <1% | 0% |
| Stabilne/bezobjawowe przerzuty do mózgu (% pacjentów) | 23% | 15% | 16% | 14% |
| INTERWENCJA | | | | |
| Schemat leczenia PEMBR | PEMBR i.v. we wlewie 30 min, w dawce 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | | |
| Schemat leczenia DCT | DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | | |
| Kointerwencje | Premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej DCT. | | | |
| Okres leczenia | Zaplanowany okres leczenia: 24 mies. lub do czasu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn; Mediana (IQR) okresu leczenia (populacja włączona do analizy bezpieczeństwa): • w grupie PEMBR 2 mg/kg: 3,5 mies. (1,4–7,2); • w grupie DCT: 2,0 mies. (0,8–3,6) | | | |
| Okres obserwacji | Mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7) – badanie w toku, dane na dzień (<i>cut-off</i>) 30 września 2015 roku Aktualizacja: mediana (IQR) 19,2 mies. (bd) – dane na dzień (<i>cut-off</i>) 31 marca 2016 roku | | | |
| Cross-over pacjentów | Według informacji zawartych w publikacji Herbst 2016a, zgodnie z protokołem, pacjenci po niepowodzeniu terapii DCT nie mogli być przeniesieni (cross-over) do grupy leczonej PEMBR. Zgodnie z raportem z clinicaltrials.gov (data ostatniej aktualizacji: kwiecień 2016), w oparciu o dobre wyniki dla analizy OS, nastąpiła zmiana protokołu do badania (poprawka nr 12): u pacjentów włączonych do badania do grupy DCT, u których doszło do progresji choroby, zezwala się na leczenie PEMBR (pacjenci włączeni do fazy cross-over). | | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IIA | | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | <i>Superiority</i> ; badanie zaprojektowane w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$); ponieważ założono, że połowa pacjentów włączonych do badania będzie miała PD-L1 TPS $\geq 50\%$ uznano, że OS zaobserwowane w tej podgrupie pacjentów zapewni wystarczającą moc do wykazania korzyści odnośnie do wszystkich I ^o punktów końcowych | | | |
| I ^o punkt końcowy | OS, PFS oceniany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 dla całkowitej populacji (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) oraz dla pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ | | | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja komputerowa z użyciem IVRS, blokowa (6 pacjentów w każdej stracie) ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 vs 1), region (wschodnia Azja vs pozostałe regiony) oraz status PD-L1 (1–49% vs $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1) | | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Prawidłowe | | | |
| Zaślepienie | NIE; brak zaślepienia pacjentów, lekarzy oraz zewnętrznego komitetu monitorującego badanie odnośnie do informacji o przypisanym leczeniu; zastosowano zaślepienie statystyków do momentu zakończenia finalnej analizy; pracownicy sponsora badania nie byli zaślepieni odnośnie do przypisanego leczenia, ale zaślepieni odnośnie do statusu PD-L1 | | | |
| Analiza wyników | Skuteczność: ITT – OS, PFS, odpowiedź na leczenie; mITT – DOR (pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (ORR)) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku) | | | |
| Utrata z badania n/N (%) | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: • PEMBR 2 mg/kg: 6/345 (2%) – progresja NDRP 3/345 (1%), niespełnienie wszystkich kryteriów włączenia do badania 2/345 (1%), decyzja lekarza 1/345 (<1%); • DCT: 34/343 (10%) – wycofanie zgody na udział w badaniu po otrzymaniu informacji o alokacji do grupy DCT 34/343 (10%); Przerwanie terapii: | | | |

| KEYNOTE-010 (Herbst 2016a) | | |
|--|---|---------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR 2 mg/kg: 271/345 (79%) – progresja NDRP 124/345 (36%), AE 34/345 (10%), wycofanie zgody 5/345 (1%), zgon 21/345 (6%), decyzja lekarza 82/345 (24%), naruszenie protokołu 2/345 (1%), inne 3/345 (1%); • DCT: 317/343 (92%) – progresja NDRP 89/343 (26%), AE 47/343 (14%), wycofanie zgody 45/343 (13%), zgon 21/343 (6%), decyzja lekarza 113/343 (33%), naruszenie protokołu 1/343 (<1%), inne 1/343 (<1%) | |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK | |
| Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego wg Cochrane | Proces randomizacji | Niskie |
| | Ukrycie kodu alokacji | Niskie |
| | Zaślepienie pacjentów i personelu | Wysokie |
| | Zaślepienie oceny wyników | Niskie |
| | Kompletność danych | Niskie |
| | Selektywne raportowanie wyników | Niskie |
| | Inne | Niskie |
| Ocena wg skali Jadad | 3/5 pkt. (punkty przyznane za randomizację wraz z prawidłowym opisem oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak zaślepienia) | |
| Sponsor badania | Merck & Co. | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR), • toksyczność terapii | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST 1.1 przez niezależną komisję oceniającą (skuteczność terapii) oraz irRC przez badacza (w celu informowania o decyzjach terapeutycznych) • toksyczność terapii – kryteria CTCAE wersja 4.0 | |

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); irRC – immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *immune-related Response Criteria*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); CTCAE – skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*);

* Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce nie uwzględniono ramienia obejmującego pacjentów leczonych PEMBR w dawce 10 mg/kg mc.

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

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

| Hanna 2004 | | |
|--|------------|------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PMX i DCT w drugiej linii leczenia u pacjentów z NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania; 2) Stosowanie uprzednio tyko jednego schematu CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej); 3) Obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 5) Prawidłowa funkcja szp ku kostnego, nerek i wątroby. | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 2) Występowanie neuropatii obwodowej w stopniu ≥ 3 (wg <i>Common Toxicity Criteria</i> , CTC); 3) Brak możliwości przerwania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; 4) Niekontrolowany wysięk w opłucnej; 5) Objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu; 6) Istotna utrata masy ciała ($\geq 10\%$ masy ciała w ciągu 6 tygodni przed udziałem w badaniu). | | |
| POPULACJA | DCT | PMX |

| Hanna 2004 | | | |
|--|-----------------------------------|------------|-----|
| Liczebność grup | 288 | 283 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 57 (28–87) | 59 (22–81) | |
| Płeć (% mężczyzn) | 75% | 69% | |
| Stan wg ECOG (% pacjentów) | 0 | 88% | 89% |
| | 1 | | |
| | 2 | 12% | 11% |
| | 3 | bd | bd |
| | Nieznany | bd | bd |
| Stopień zaawansowania NDRP | III | 25% | 25% |
| | IV | 75% | 75% |
| Pochodzenie /rasa (% pacjentów) | Biała | bd | bd |
| | Azjatycka | bd | bd |
| | Czarna/afroamerykańska | bd | bd |
| | Inne | bd | bd |
| | Nieznane | bd | bd |
| Status PD-L1 (% pacjentów) | 1%–49% komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| | ≥50% komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| Rodzaj NSCLC (% pacjentów) | Płaskonabłonkowy | 32% | 28% |
| | Niepłaskonabłonkowy ^a | 49% | 54% |
| | Inny | 19% | 18% |
| | Nieznany | 0% | 0% |
| Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów) | TAK (w przeszłości lub obecnie) | bd | bd |
| | NIE (nigdy nie palono papierosów) | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Status EGFR (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów) | 1 | 93% | 95% |
| | 2 | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd |

| Hanna 2004 | | | |
|--|--|---------|---------|
| | Liczba nieznana | bd | bd |
| Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów) | Chemioterapia (platyna/paklitaksel) | 90%/28% | 93%/26% |
| | Immunoterapia | bd | bd |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR | bd | bd |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK | bd | bd |
| | Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów) | bd | bd |
| | Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów) | bd | bd |
| | Przerzuty do mózgu (% pacjentów) | bd | bd |
| INTERWENCJA | | | |
| Schemat leczenia PMX | PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Schemat leczenia DCT | DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Kointerwencje | <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas foliowy p.o. w dawce 350–1000 µg (przyjmowany od 1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX i kontynuacja stosowania do 3 tygodnia po zakończeniu przyjmowania PMX; • witamina B₁₂ podawana domięśniowo w dawce 1000 µg (1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX, a następnie co 9 tygodni do momentu zaprzestania terapii PMX; • deksametazon p.o. w dawce 2 x 4 mg/ dzień (przyjmowany dzień przed stosowaniem PMX, w dniu stosowania PMX oraz dzień po zastosowaniu PMX) <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon p.o. w dawce 2 x 8 mg/ dzień (przyjmowany dzień przed stosowaniem PMX, w dniu stosowania PMX oraz dzień po zastosowaniu PMX) | | |
| Okres leczenia: | <p>Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu terapii.</p> <p>Mediana (zakres) cykli leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 4 (1–20) • DCT: 4 (1–14) | | |
| Okres obserwacji: | Mediana: 7,5 mies. dla obu grup | | |
| Cross-over pacjentów | Po wystąpieniu progresji, pacjenci leczeni PMX mogli zostać przeniesieni do grupy leczonej DCT (85/265 (32%) pacjentów przeniesionych z grupy PMX do DCT), natomiast pacjenci leczeni DCT nie mogli być przeniesieni do grupy leczonej PMX. | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTM) | IIA | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | <i>Noninferiority</i> : badanie zostało zaprojektowane tak, aby z 81% prawdopodobieństwem wykazać, że PMX „nie jest gorszy” od DCT odnośnie do czasu przeżycia całkowitego pacjentów | | |
| I°punkt końcowy | OS | | |
| Randomizacja | TAK, ze stratą kacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), wcześniejsze stosowanie platyny lub paklitakselu, liczbę stosowanych wcześniej CTH (1 vs 2), czas od poprzedniej CTH (<3 mies. vs ≥3 mies.), uzyskaną odpowiedź na poprzednie leczenie (objektywna odpowiedź/stabilna choroba vs progresja choroby/nieznana odpowiedź), wyjściowy poziom stężenia homocysteiny (<12 µmol/L vs ≥12 µmol/L) oraz ze względu na ośrodek badawczy. Brak opisu metody randomizacji. | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niejasne | | |
| Zaślepienie | Brak, badanie miało charakter otwarty | | |

| Hanna 2004 | | |
|---|--|----------|
| Analiza wyników | Skuteczność: ITT (OS) i mITT (odpowiedź na leczenie, oceniana u pacjentów, którzy otrzymali planowane leczenie (prawdopodobnie wymagano, by chory otrzymał ≥ 1 cykl terapii)) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali leczenie) | |
| Utrata z badania n/N (%) | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> PMX: 18/283 (6%) – niespełnione kryteria włączenia do badania 7/283 (2%), zgon z powodu choroby 5/283 (2%), inne AE 3/283 (1%), konflikt osobisty 2/283 (<1%), naruszenie protokołu 1/283 (<1%) DCT: 12/288 (4%) - niespełnione kryteria włączenia do badania 2/288 (<1%), zgon z powodu choroby 2/283 (<1%), konflikt osobisty 5/288 (2%), utrata z <i>follow-up</i> 3/288 (1%); Przerwanie terapii: bd | |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK | |
| Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane | Proces randomizacji | Niejasne |
| | Ukrycie kodu alokacji | Niejasne |
| | Zaślepienie pacjentów i personelu | Wysokie |
| | Zaślepienie oceny wyników | Niejasne |
| | Kompletność danych | Niejasne |
| | Selektywne raportowanie wyników | Niskie |
| Inne | Niskie | |
| Ocena wg skali Jadad | 2/5 pkt (punkty przyznane za randomizację oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia badania) | |
| Sponsor badania | Badanie przeprowadzono przy wsparciu Eli Lilly and Company | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby), • czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby, przerwania leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania klinicznych korzyści leczenia (od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu u pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR), • jakość życia (LCSS), • toksyczność terapii | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria <i>Southwest Oncology Group (SWOG)</i> • toksyczność terapii – kryteria <i>National Cancer Institute (NCI) CTC wersja 2</i> | |

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

Vergnenegre 2011

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

Vergnenegre 2011**Kryteria włączenia**

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

Kryteria wykluczenia

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

| POPULACJA | | DCT | PMX |
|--|---------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Liczebność grup | | 75 | 75 |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (95%CI) | | 59 (8,3) | 58 (8,7) |
| Płeć (% mężczyzn) | | 85% | 83% |
| Stan wg ECOG (% pacjentów) | 0 | 93% | 95% |
| | 1 | | |
| | 2 | 7% ^a | 5% ^a |
| | 3 | bd | bd |
| | Nieznany | bd | bd |
| Stopień zaawansowania NDRP | IIIB | bd | bd |
| | IV | 79% | 83% |
| Pochodzenie /rasa (% pacjentów) | Biała | bd | bd |
| | Azjatycka | bd | bd |
| | Czarna/afroamerykańska | bd | bd |
| | Inne | bd | bd |
| | Nieznane | bd | bd |
| Status PD-L1 (% pacjentów) | 1%–49% komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| | $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| Rodzaj NDRP(% pacjentów) | Płaskonabłonkowy | 31% | 24% |
| | Nie płaskonabłonkowy | 69% | 76% |
| | Inny | bd | bd |
| | Nieznany | bd | bd |
| Palenie tytoniu/papierosów (% pacjentów) | TAK (w przeszłości lub obecnie) | bd | bd |
| | NIE (nigdy nie palono papierosów) | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Status EGFR (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |

| Vergnenegre 2011 | | | |
|--|---|------|------|
| | Status nieznan | bd | bd |
| Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów) | 1 | bd | bd |
| | 2 | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd |
| | Liczba nieznan | bd | bd |
| Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów) | Chemioterapia | 100% | 100% |
| | Immunoterapia | bd | bd |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR | bd | bd |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Przerzuty do mózgu (% pacjentów) | | bd | bd |
| INTERWENCJA | | | |
| Schemat leczenia PMX | PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Schemat leczenia DCT | DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Kointerwencje | <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas foliowy w dziennej dawce 0,4 mg, • witamina B₁₂ podawana w dawce 1000 µg co 9 tygodni; <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bd | | |
| Okres leczenia: | <p>Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza lub pacjenta decyzji o przerwaniu terapii. Średnia (SD; zakres) otrzymanych cykli leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 3,6 (1,8; 1–7) cykli • DCT: 3,7 (1,9; 1–6) cykli | | |
| Okres obserwacji: | bd | | |
| Cross-over pacjentów | bd | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTM) | IIA | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | <i>Superiority</i> (odnośnie do wykazania przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii) | | |
| !punkt końcowy | Efektywność kosztowa DCT i PMX | | |
| Randomizacja | TAK, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0–1 vs 2) i liczbę przerzutów (≤1 vs >1). Brak opisu metody randomizacji. | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niejasne | | |

| Vergnenegre 2011 | | |
|---|---|----------|
| Zaślepienie | Brak, badanie miało charakter otwarty | |
| Analiza wyników | Skuteczność: niejasne Bezpieczeństwo: niejasne | |
| Utrata z badania n (%) | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 0/75 (0%); • DCT: 0/75 (0%); Przerwanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 20/75 (27%) – progresja 9/75 (12%), decyzja lekarza 2/75 (3%), AE 9/75 (12%), • DCT: 16/75 (21%) – progresja 5/75 (7%), decyzja lekarza 2/75 (3%), wycofanie zgody 2/75 (3%), AE 7/75 (9%) W badaniu Vergnenegre 2011 w diagramie obrazującym przerwanie terapii nie określono jasno którego ramienia dotyczy konkretny opis. Jednak ze względu na fakt, że całe badanie skonstruowano dla porównania DCT vs PMX na potrzeby niniejszej analizy założono, że lewa strona diagramu dotyczy pacjentów leczonych DCT, natomiast prawa dotyczy pacjentów leczonych PMX | |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK | |
| Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane | Proces randomizacji | Niejasne |
| | Ukrycie kodu alokacji | Niejasne |
| | Zaślepienie pacjentów i personelu | Wysokie |
| | Zaślepienie oceny wyników | Niejasne |
| | Kompletność danych | Niejasne |
| | Selektywne raportowanie wyników | Niskie |
| Inne | Niskie | |
| Ocena wg skali Jadad | 2/5 pkt (punkty przyznane za randomizację oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz za brak zaślepienia badania) | |
| Sponsor badania | Badanie przeprowadzono przy wsparciu Sanofi-Aventis i Amgen (grant) oraz Direction de la Recherche Clinique (Limoges University Hospital, wsparcie administracyjne) | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • efektywność kosztowa, • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST • toksyczność terapii – kryteria <i>National Cancer Institute</i> (NCI) CTC wersja 2 | |

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

| Sun 2013 |
|--|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące skuteczność DCT i PMX u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP |
| W ramach badania raportowano także wyniki skumulowane z wynikami badania Hanna 2004. W niniejszej analizie zaprezentowano wyniki pochodzące z badania Sun 2013, nieskumulowane z danymi pochodzącymi z Hanna 2004. |
| Kryteria włączenia* |
| 1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o IIIA, IIIB lub IV stopniu zaawansowania, niekwalifikujący się do zastosowania radioterapii lub leczenia operacyjnego; 3) Stosowanie uprzednio przynajmniej jednego schematu CTH terapii paliatywnej NDRP; 4) Obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; 5) Stan sprawności wg ECOG 0–2. |

| Sun 2013 | | | |
|---|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Kryteria wykluczenia* | | | |
| 1) Wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; 2) Występowanie neuropatii obwodowej w stopniu ≥ 3 . (wg <i>Common Toxicity Criteria</i> , CTC); 3) Obecność poważnych chorób towarzyszących; 4) Stosowanie jednocześnie innej terapii przeciwnowotworowej; 5) Cięża lub karmienie piersią; 6) Brak możliwości lub zgody do przyjmowania suplementacji kwasem foliowym lub witaminą B12. | | | |
| POPULACJA | DCT | PMX | |
| Liczebność grup | 104 | 107 | |
| Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) | 56 (32–77) | 56 (36–77) | |
| Płeć (% mężczyzn) | 59% | 68% | |
| Stan wg ECOG (% pacjentów) | 0 | 15% | 10% |
| | 1 | 74% | 79% |
| | 2 | 11% | 11% |
| | 3 | ND | ND |
| | Nieznany | bd | bd |
| Stopień zaawansowania NDRP | III | 19% | 24% |
| | IV | 81% | 76% |
| Pochodzenie / rasa (% pacjentów) | Biała | 0% | 0% |
| | Azjatycka | 100% (Chiny) | 100% (Chiny) |
| | Czarna/afroamerykańska | 0% | 0% |
| | Inne | 0% | 0% |
| | Nieznane | 0% | 0% |
| Status PD-L1 (% pacjentów) | 1%–49% komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| | $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 | bd | bd |
| Rodzaj NSCLC (% pacjentów) | Płaskonabłonkowy | 24% | 25% |
| | Niepełskonabłonkowy ^a | 70% | 70% |
| | Inny ^b | 3% | 3% |
| | Nieznany | 3% | 2% |
| Palenie tytoniu/papierosów w (% pacjentów) | TAK (w przeszłości lub obecnie) | 53% | 53% |
| | NIE (nigdy nie palono papierosów) | 47% | 47% |
| | Status nieznan | ND | ND |
| Status EGFR (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |

| Sun 2013 | | | |
|---|--|-----------------|-----------------|
| | Status nieznan | bd | bd |
| Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów) | 1 | bd | bd |
| | 2 | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd |
| | Liczba nieznan | bd | bd |
| Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów) | Chemioterapia | 99% | 100% |
| | Immunoterapia | | |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR | 7% ^c | 8% ^c |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Przerzuty do mózgu (% pacjentów) | | bd | bd |
| INTERWENCJA | | | |
| Schemat leczenia PMX | PMX i.v. we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Schemat leczenia DCT | DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Kointerwencje | Autorzy zadeklarowali, że pacjenci dostawali takie same terapie jak chorzy ujęci w badaniu Hanna 2004. | | |
| Okres leczenia: | <p>Cykle leczenia powtarzane do wystąpienia progresji, nieprzewidzianej toksyczności lub do momentu podjęcia przez badacza decyzji o przerwaniu terapii.</p> <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 106/107 (99%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku, • 48/106 (45%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii, • 32/106 (30%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii, <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 102/104 (98%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku, • 53/102 (52%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii, • 24/102 (24%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii. | | |
| Okres obserwacji: | Wszyscy pacjenci, którzy przerwali leczenie zostali włączeni do okresu <i>follow-up</i> trwającego do momentu ich śmierci lub upłynięcia 12 mies. od momentu włączenia ich do badania. We wstępnym planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres <i>follow-up</i> dla 1 ^o punktu końcowego (OS) został przedłużony do 30 mies. (planowany okres <i>follow-up</i> : 24 mies.). | | |
| Cross-over pacjentów | TAK; po zakończeniu badania 73/107 (68%) pacjentów z grupy PMX otrzymało kolejne leczenie, w tym 17/107 (16%) otrzymało DCT; natomiast z grupy DCT 73/104 (70%) pacjentów otrzymało kolejne leczenie, w tym 8/104 (8%) otrzymało PMX | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTM) | IIA | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | Dla danych skumulowanych z wynikami badania Hanna 2004: <i>noninferiority</i> ; badanie zaprojektowane tak, aby z 81% prawdopodobieństwem wykazać, że PMX „nie jest gorszy” od DCT pod względem czasu przeżycia pacjentów. Dla badania Sun 2013: brak przyjętej hipotezy. | | |
| 1^o punkt końcowy | OS | | |
| Randomizacja | TAK, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności oraz stan zaawansowania choroby | | |

| Sun 2013 | | |
|---|--|----------|
| Ukrycie kodu randomizacji | Niejasne | |
| Zaślepienie | Brak, badanie miało charakter otwarty | |
| Analiza wyników | Skuteczność: ITT (OS, PFS), mITT (odpowiedź na leczenie – oceniano pacjentów, którzy otrzymali leczenie i posiadali mierzalne zmiany nowotworowe) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leczenia) | |
| Utrata z badania n (%) | Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 1/107 (1%) – przerzuty do mózgu 1/107 (1%); • DCT: 2/104 (2%) – decyzja pacjenta 2/104 (2%); Przerwanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: w planowanym okresie <i>follow-up</i> 61/107 (57%) – zgon 57/107 (53%), decyzja lekarza 4/107 (4%); w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> 23/25 (92%) – zgon 23/25 (92%); • DCT: w planowanym okresie <i>follow-up</i> 57/104 (55%) – zgon 49/104 (47%), decyzja lekarza 2/104 (2%), wycofanie zgody – 3/104 (3%), utrata z <i>follow-up</i> 3/104 (3%); w przedłużonym okresie <i>follow-up</i> 20/25 (80%) – zgon 20/25 (80%) | |
| Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania | TAK | |
| Ocena wg skali Jadad | 2/5 (punkty przyznane za randomizację i podanie informacji o utracie pacjentów z badania / brak przyznanych punktów za brak opisu metody randomizacji oraz brak zaślepienia badania) | |
| Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane | Proces randomizacji | Niejasne |
| | Ukrycie kodu alokacji | Niejasne |
| | Zaślepienie pacjentów i personelu | Wysokie |
| | Zaślepienie oceny wyników | Niejasne |
| | Kompletność danych | Niejasne |
| | Selektywne raportowanie wyników | Niskie |
| | Inne | Niskie |
| Sponsor badania | Eli Lilly and Company | |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR), • jakość życia (LCSS), • toksyczność terapii. | |
| Metody oceny stosowane w badaniu | <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria RECIST • toksyczność terapii – kryteria CTCAE wersja 3.0 | |

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

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

a) Gruzołakorak.

b) Mieszany typ histologiczny raka.

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

| Dong 2014 | |
|---|--|
| Jednoośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, w układzie grup równoległych porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PMX i DCT (jako terapię ratunkową, <i>salvage therapy</i>) u pacjentów z NDRP po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) | |
| Kryteria włączenia | |

Dong 2014

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

Kryteria wykluczenia

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

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

| Dong 2014 | | | |
|--|--|------|------|
| Translokacja ALK (rearanżacja ALK) (% pacjentów) | NIE | bd | bd |
| | TAK | bd | bd |
| | Status nieznan | bd | bd |
| Liczba wcześniej stosowanych linii leczenia zaawansowanego NSCLC (% pacjentów) | 1 | bd | bd |
| | 2 | bd | bd |
| | ≥3 | bd | bd |
| | Liczba nieznan | bd | bd |
| Rodzaj wcześniejszego leczenia systemowego (% pacjentów) | Chemioterapia (platyna/PAC) | bd | bd |
| | Immunoterapia | bd | bd |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR ^e | 100% | 100% |
| | Inhibitor kinazy tyrozynowej ALK | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia adjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (% pacjentów) | | bd | bd |
| Przerzuty do mózgu (% pacjentów) | | bd | bd |
| INTERWENCJA | | | |
| Schemat leczenia PMX | PMX i.v. we wlewie 60–70 min, w dawce 500 mg/m ² /dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Schemat leczenia DCT | DCT i.v. we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² /dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) | | |
| Kointerwencje | <p>Grupa DCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon p.o. w dawce 2 x (7,5–8) mg (przyjmowany przez 3 dni od 1 dnia przed rozpoczęciem stosowania PMX) <p>Grupa PMX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas foliowy p.o. w dawce 0,4 mg (przyjmowany na 1 tydzień przed rozpoczęciem przyjmowania PMX i kontynuacja stosowania do 3 tygodnia po zakończeniu przyjmowania PMX); • witamina B₁₂ podawana domięśniowo w dawce 1000 µg (1–2 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania PMX, a następnie co 9 tygodni do momentu zaprzestania terapii PMX); • deksametazon p.o. w dawce 2 x 4 mg/ dzień (przyjmowany przez 3 dni od 1 dnia przed rozpoczęciem stosowania PMX) | | |
| Okres leczenia: | <p>Brak informacji o zaplanowanym czasie leczenia. W obu grupach podano 1–6 cykli leczenia; średnia (SD) otrzymanych cykli leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 3,2 (0,7) cykli, • DCT: 2,8 (0,7) cykli | | |
| Okres obserwacji: | Okres <i>follow-up</i> wynosił 2 lata od zakończenia leczenia; wszyscy pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu <i>follow-up</i> . | | |
| Cross-over pacjentów | bd | | |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTM) | IIA | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | Niejasne | | |
| I°punkt końcowy | OS | | |
| Randomizacja | TAK; randomizacja komputerowa | | |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niejasne | | |

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

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

b) Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy.

c) Gruczolakorak.

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

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

15.4. Ocena wiarygodności badań zgodnie z Cochrane

Tabela 46.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|--------------------|---------------------|---|---|-----------------------------------|--|--|---|--|
| | Ryzyko | Niskie | Niskie | Wysokie | Niskie | Niskie | Niskie | |
| KEYNOTE-010 | Uzasadnienie | Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja komputerowa blokowa ze stratyfikacją | Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralny system IVRS | Badanie nie podlegało zaślepieniu | Ocena wyników na podstawie badania niezależnych zaślepionych radiologów ^a | Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania oraz informację o metodzie imputacji brakujących danych | Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób | Badanie wolne od innych błędów systematycznych |
| | Ryzyko | Niejasne | Niejasne | Wysokie | Niejasne | Niskie | Niskie | |
| Hanna 2004 | Uzasadnienie | Badanie określono jako randomizowane, jednak nie podano informacji dotyczącej metody przeprowadzenia randomizacji | Nie przedstawiono informacji dotyczącej ukrycia kodu alokacji | Badanie nie podlegało zaślepieniu | Nie przedstawiono wystarczających informacji dotyczących zaślepienia oceny wyników | Nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych, ani o odsetkach pacjentów, którzy przerwali terapię (raportowano jedynie liczbę pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: 6% vs 4%) | Protokół do badania niedostępny, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób | Badanie wolne od innych błędów systematycznych |
| | Ryzyko | Niejasne | Niejasne | Wysokie | Niejasne | Niskie | Niskie | |

| Badanie | Proces randomizacji | Ukrycie kodu alokacji | Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego | Zaślepienie oceny wyników | Kompletność danych | Selektywne raportowanie wyników | Inne | |
|-------------------------|---------------------|---|---|-----------------------------------|--|--|---|--|
| Vergnenegre 2011 | Uzasadnienie | Badanie określono jako randomizowane, jednak nie podano informacji dotyczącej metody przeprowadzenia randomizacji | Nie przedstawiono informacji dotyczącej ukrycia kodu alokacji | Badanie nie podlegało zaślepieniu | Nie przedstawiono wystarczających informacji dotyczących zaślepienia oceny wyników | Podano informację o utracie z badania, ale w diagramie obrazującym przerwanie terapii nie określono jasno którego ramienia dotyczy konkretny opis. Nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych | Protokół do badania niedostępny, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób | Badanie wolne od innych błędów systematycznych |
| Ryzyko | Niejasne | Niejasne | Wysokie | Niejasne | Niejasne | Niskie | Niskie | |
| Sun 2013 | Uzasadnienie | Badanie określono jako randomizowane, jednak nie podano informacji dotyczącej metody przeprowadzenia randomizacji | Nie przedstawiono informacji dotyczącej ukrycia kodu alokacji | Badanie nie podlegało zaślepieniu | Nie przedstawiono wystarczających informacji dotyczących zaślepienia oceny wyników | Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania (>50% pacjentów w obu ramionach przerwało terapię). Nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych | Protokół do badania niedostępny, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób | Badanie wolne od innych błędów systematycznych |
| Ryzyko | Niskie | Niejasne | Wysokie | Niejasne | Niejasne | Niskie | Niskie | |
| Dong 2014 | Uzasadnienie | Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja wg generowanego komputerowo schematu | Nie przedstawiono informacji dotyczącej ukrycia kodu alokacji | Badanie nie podlegało zaślepieniu | Nie przedstawiono wystarczających informacji dotyczących zaślepienia oceny wyników | Nie podano informacji o utracie pacjentów z badania ani o metodzie imputacji brakujących danych | Protokół do badania niedostępny, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób | Badanie wolne od innych błędów systematycznych |

a) The primary efficacy endpoints are overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) per RECIST 1.1 based on blinded independent radiologists' review. The secondary objectives for this trial are overall response rate (ORR) and response duration per RECIST 1.1 based on blinded independent radiologists' review (suplement str. 106).

15.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

15.5.1. Wyniki porównania PEMBR vs DCT

15.5.1.1. Analiza skuteczności w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

Tabela 47.

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

| OB, mediana (IQR) | PEMBR | | DCT | | PEMBR vs DCT | | Wartość p dla interakcji ^a |
|--------------------------|-------|--------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | Nb | Mediana [95% CI] | Nk | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | Wartość p | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 139 | 14,9 mies. [10,4; NR] | 152 | 8,2 mies. [6,4; 10,7] | 0,54 [0,38; 0,77] | 0,0002 | 0,097 |
| 19,2 mies. (bd) | 139 | 15,8 mies. [11,0; 26,0] ^b | 152 | 8,2 mies. [6,6; 10,4] ^b | 0,54 [0,39; 0,73]^b | bd | |
| PD-L1 TPS 1–49% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 205 | 9,4 mies. [bd] ^c | 191 | 8,6 mies. [bd] ^c | 0,79 [0,61; 1,04] ^c | bd | |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 344 | 10,4 mies. [9,4; 11,9] | 343 | 8,5 mies. [7,5; 9,8] | 0,71 [0,58; 0,88] | 0,0008 | x |
| 19,2 mies. (bd) | 344 | 10,5 mies. [9,6; 12,4] ^b | 343 | 8,6 mies. [7,9; 9,8] ^b | 0,72 [0,60; 0,87]^b | 0,0003^d | |

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

a) Obliczenia własne. Wartość p dla interakcji dla tego samego okresu obserwacji, tj. mediany 13,1 mies.

b) Dane z publikacji Herbst 2016c.

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

d) Dane z prezentacji NICE oceniającej lek Keytruda®.

Tabela 48.

Przeżycie całkowite w 12. i 18. miesiącu leczenia dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

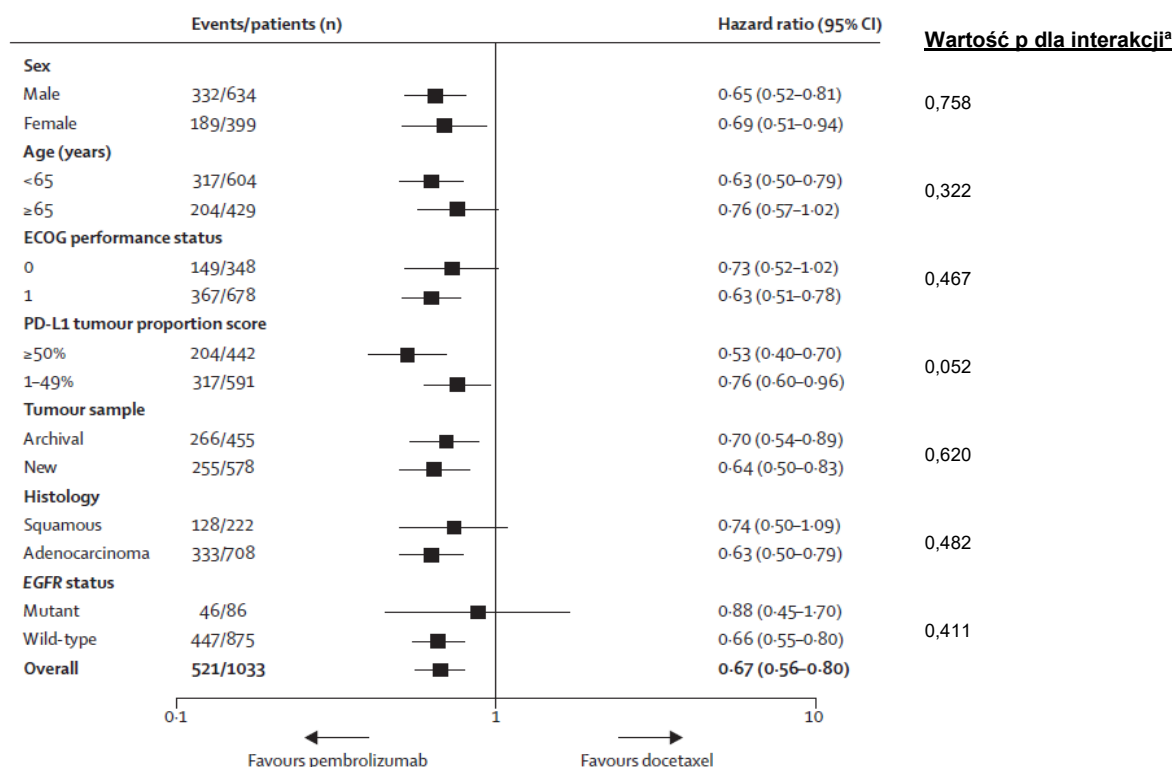
| OB [mies.] | PEMBR | DCT | PEMBR vs DCT | | Wartość p |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT [95% CI] | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | |
| 18 mies. | 64/139 (46%) ^a | 36/152 (24%) ^a | 1,94 [1,25; 3,03] | NNT = 5 [3; 13] | bd |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | |
| 12 mies. | 149/344 (43%) | 119/343 (35%) | 1,25 [1,03; 1,51] | NNT = 12 [7; 74] | bd |
| 18 mies. | 127/344 (37%) ^a | 82/343 (24%) ^a | 1,54 [1,14; 2,10] | NNT = 8 [5; 25] | bd |

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

a) Dane z publikacji Herbst 2016c.

Wykres 5.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [11])



Źródło danych: Herbst 2016a

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

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

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

Tabela 49.

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

| OB, mediana (IQR) | PEMBR | | DCT | | PEMBR vs DCT | | Wartość p dla interakcji ^a |
|------------------------|-------|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | Nb | Mediana [95% CI] | Nk | Mediana [95% CI] | HR [95%CI] | Wartość p | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6-17,7) | 139 | 5,0 mies. [4,0; 6,5] | 152 | 4,1 mies. [3,6; 4,3] | 0,59 [0,44; 0,78] | 0,0001 | 0,001 |
| PD-L1 TPS 1-49% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6-17,7) | 205 | 3,1 mies. [bd] ^b | 191 | 3,9 mies. [bd] ^b | 1,07 [0,85; 1,34] ^b | bd | |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6-17,7) | 344 | 3,9 mies. [3,1; 4,1] | 343 | 4,0 mies. [3,1; 4,2] | 0,88 [0,74; 1,05] | 0,07 | x |
| 19,2 mies. (bd) | 344 | 3,8 mies. [bd] ^c | 343 | 4,1 mies. [bd] ^c | 0,87 [0,74; 1,03] ^c | 0,06758 ^c | |

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

a) Obliczenia własne.

b) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*. c) Dane z prezentacji NICE oceniającej lek Keytruda®.

c) Dane z publikacji Herbst 2016c.

Tabela 50.

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

| OB, mediana (IQR) | PEMBR | DCT | PEMBR vs DCT | | |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|------------------------|-----------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT [95% CI] | Wartość p |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 89/139 (64%) | 118/152 (78%) | 0,82 [0,71; 0,96] | NNT = 8 [5; 31] | bd |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 266/344 (77%) | 256/343 (75%) | 1,04 [0,95; 1,13] | 0,03 [-0,04; 0,09] | bd |

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

Tabela 51.

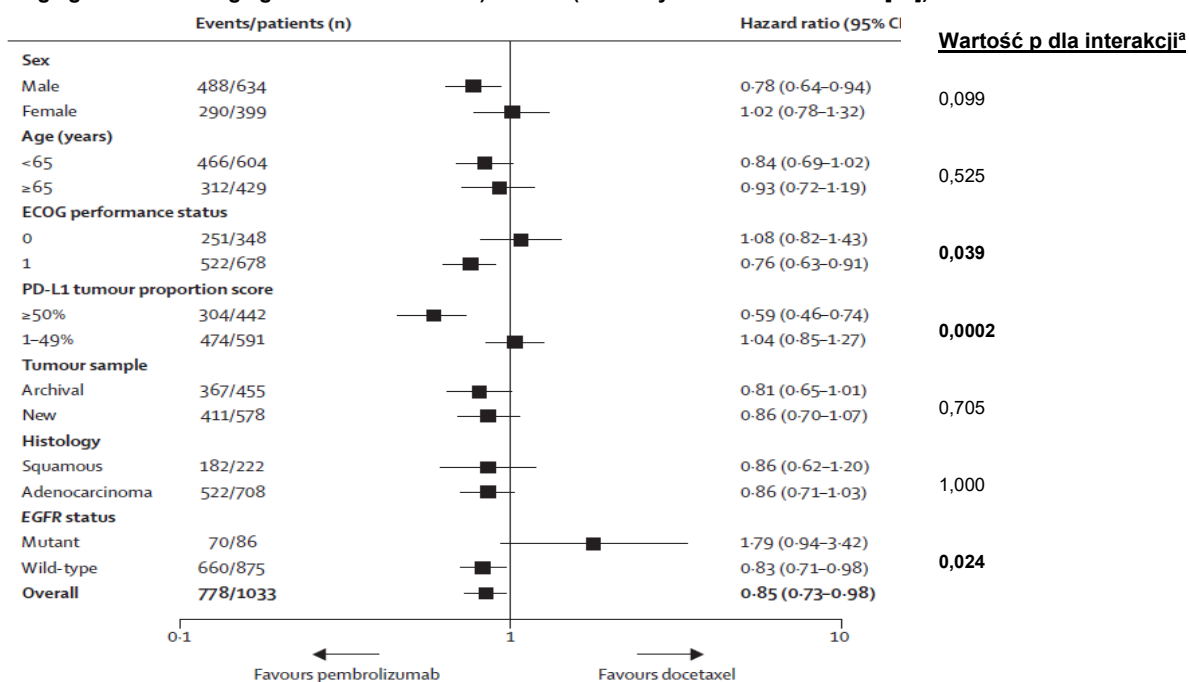
Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję) dla porównania PEMBR vs DCT w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

| OB, mediana (IQR) | PEMBR | DCT | PEMBR vs DCT | | |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------------|-----------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT [95% CI] | Wartość p |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 37/42 (88%) | 7/12 (58%) | 1,51 [0,92; 2,47] | NNT = 4 [2; 504] | bd |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | |
| 13,1 mies. (8,6–17,7) | 50/62 (81%) | 19/32 (59%) | 1,36 [0,99; 1,85] | NNT = 5 [3; 62] | bd |

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

Wykres 6.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z NDRP leczonych PEMBR (2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. – dane zbiorcze) vs DCT (źródło rysunku: Herbst 2016a [11])



Źródło danych: Herbst 2016a

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

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

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

Tabela 52.

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

| Punkt końcowy | OB, mediana (IQR) | PEMB R | DCT | PEMB R vs DCT | | | Wartość p | Wartość p dla interakcji ^b |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | Odsetek [95%CI] ^a | | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | | | | |
| ORR (PR)* | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 42/139 (30%) | 12/152 (8%) | 3,83 [2,10; 6,97] | NNT = 5 [4; 8] | 23,3% [14,8; 32,1] | <0,0001 | Dla ORR: 0,001 Dla CR: ND |
| ORR | 19,2 mies. (bd) | 40/139 (29%) ^c | 14/152 (9%) ^c | 3,12 [1,49; 6,55] | NNT = 6 [4; 13] | bd | bd | |
| CR | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 0/139 (0%) | 0/152 (0%) | ND | ND | bd | bd | |
| PD-L1 TPS 1–49% | | | | | | | | |
| ORR (PR)* | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 20/205 (10%) ^d | 20/191 (10%) ^d | 0,93 [0,52; 1,68] | -0,01 [-0,07; 0,05] | bd | bd | x |
| CR | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 0/205 (0%) ^d | 0/191 (0%) ^d | ND | ND | bd | bd | |
| ORR (PR)* | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 62/344 (18%) | 32/343 (9%) | 1,93 [1,30; 2,88] | NNT = 12 [8; 28] | 8,7% [3,6; 13,9] | 0,0005 | |
| ORR | 19,2 mies. (bd) | 65/344 (19%) ^c | 34/343 (10%) ^c | 1,91 [1,15; 3,17] | NNT = 12 [7; 47] | bd | bd | |
| CR | 13,1 mies. (8,6–17,7) | 0/344 (0%) | 0/343 (0%) | ND | ND | bd | bd | |

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

*Wszystkie uzyskane odpowiedzi miały charakter częściowych odpowiedzi na leczenie.

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

b) Obliczenia własne. Wartość p dla interakcji dla tego samego okresu obserwacji, tj. mediany 13,1 mies.

c) Dane z publikacji Herbst 2016c.

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

Tabela 53.

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

| Punkt końcowy | PEMB R | | DCT | |
|------------------------|--------|-----------------------------|-----|-----------------------------|
| | nb | Mediana (IQR) | nk | Mediana (IQR) |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | |
| TTR | 42 | 9 tyg. (9–17) | 12 | 9 tyg. (9–18) |
| DOR | 42 | NR (4,2–10,4) ^c | 12 | 8 mies. (2,6–8,3) |
| PD-L1 TPS 1–49% | | | | |
| DOR | 20 | 46 tyg. (9–87) ^a | 20 | 26 tyg. (6–31) ^a |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | |
| TTR | 62 | 9 tyg. (9–18) | 32 | 9 tyg. (9–18) |

| Punkt końcowy | PEMBR | | DCT | |
|---------------|-------|----------------------------|-----|-------------------|
| | nb | Mediana (IQR) | nk | Mediana (IQR) |
| DOR | 62 | NR (4,2–10,5) ^c | 32 | 6 mies. (2,7–6,1) |

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

a) Dane z publikacji Garon 2016, analiza *post-hoc*. Mediana (zakres). Dostłowny zapis z publikacji to: 46 mies. (9+–87+) oraz 26 mies. (6+–31).
c) Miesiące.

Tabela 54.
OS oraz PFS dla porównania PEMBR^a vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1

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

Źródło danych: Baas 2016; PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1;

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

Tabela 55.
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania PEMBR^a vs DCT u pacjentów z NDRP w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 TPS

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

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

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

15.5.1.2. Potencjalny wpływ pochodzenia próbki guza na wyniki analiz

Tabela 56.

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

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

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

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

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

15.5.1.3. Przerwanie terapii

Tabela 57.

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

| Przerwanie terapii | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] |
|--|--------------|---------------|--------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | |
| Ogółem | 93/139 (67%) | 142/152 (93%) | 0,72 [0,63; 0,81] | NNT = 4 [3; 6] |
| Z powodu AE | 17/139 (12%) | 17/152 (11%) | 1,09 [0,58; 2,06] | 0,01 [-0,06; 0,08] |
| Z powodu progresji | 34/139 (24%) | 40/152 (26%) | 0,93 [0,63; 1,38] | -0,02 [-0,12; 0,08] |
| Wycofanie zgody na udział w badaniu | 3/139 (2%) | 22/152 (14%) | 0,15 [0,05; 0,49] | NNT = 9 [6; 17] |
| Z powodu zgonu | 9/139 (6%) | 6/152 (4%) | 1,64 [0,60; 4,49] | 0,03 [-0,03; 0,08] |
| Na podstawie decyzji lekarza | 28/139 (20%) | 56/152 (37%) | 0,55 [0,37; 0,81] | NNT = 6 [4; 16] |

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

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

a) Progresja choroby obserwowana wyłącznie radiologicznie.

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

15.5.1.4. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Tabela 58.

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

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

Źródło danych: Herbst 2016a.

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

15.5.1.5. Terapie stosowane po progresji choroby

Tabela 59.

Rodzaje terapii stosowanych po progresji NDRP po zastosowaniu PEMBR lub DCT

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

Źródło danych: Herbst 2016a (suplement);

a) Pacjenci mogli otrzymać ≥1 rodzaj terapii.

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

15.5.1.6. Zgony

Tabela 60.

Zgony dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP^a

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

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

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

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

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

15.5.1.7. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Tabela 61.
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$)

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

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

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem^a: ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

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

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

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Stopnie 3–5. | | | |
|--|----------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|--------------------|-----------------------|
| | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Ból | 2/339 (1%) | 3/309 (1%) | 0,61 [0,10; 3,61] | -0,004 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Gorączka | 10/339 (3%) | 17/309 (6%) | 0,54 [0,25; 1,15] | -0,03 [-0,06; 0,01] | 1/339 (<1%) | 1/309 (<1%) | 0,91 [0,06; 14,51] | -0,0003 [-0,01; 0,01] |
| Nadwrażliwość na lek | 0/339 (0%) | 4/309 (1%) | 0,10 [0,01; 1,87] | -0,01 [-0,03; 0,001] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Nadwrażliwość | 1/339 (<1%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zakażenie płuc | 1/339 (<1%) | 4/309 (1%) | 0,23 [0,03; 2,03] | -0,01 [-0,02; 0,004] | 0/339 (0%) | 1/309 (<1%) | 0,30 [0,01; 7,43] | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Kandydoza jamy ustnej | 1/339 (<1%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) | 5/339 (2%) | 5/309 (2%) | 0,91 [0,27; 3,12] | -0,001 [-0,02; 0,02] | 3/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,68 [0,15; 3,03] | -0,004 [-0,02; 0,01] |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 0/339 (0%) | 6/309 (2%) | 0,07 [0,004; 1,24] | NNT = 52 [28; 339] | 0/339 (0%) | 2/309 (1%) | 0,18 [0,01; 3,78] | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Zakażenie dróg moczowych | 1/339 (<1%) | 4/309 (1%) | 0,23 [0,03; 2,03] | -0,01 [-0,02; 0,004] | 0/339 (0%) | 2/309 (1%) | 0,18 [0,01; 3,78] | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Reakcja związana z infuzją | 1/339 (<1%) | 8/309 (3%) | 0,11 [0,01; 0,91] | NNT = 44 [25; 232] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | 16/339 (5%) | 4/309 (1%) | 3,65 [1,23; 10,79] | NNH = 29 [16; 119] | 2/339 (1%) | 0/309 (0%) | 4,56 [0,22; 94,59] | 0,01 [-0,004; 0,02] |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej | 10/339 (3%) | 3/309 (1%) | 3,04 [0,84; 10,94] | 0,02 [-0,001; 0,04] | 2/339 (1%) | 0/309 (0%) | 4,56 [0,22; 94,59] | 0,01 [-0,004; 0,02] |
| Zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej we krwi | 3/339 (1%) | 2/309 (1%) | 1,37 [0,23; 8,13] | 0,002 [-0,01; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | 6/339 (2%) | 0/309 (0%) | 11,85 [0,67; 209,54] | NNH = 56 [30; 404] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |

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

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

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Stopnie 3–5. | | | |
|---|----------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|--------------------|----------------------|
| | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR 2 mg/kg mc. | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Łysienie | 3/339 (1%) | 101/309 (33%) | 0,03 [0,01; 0,08] | NNT = 4 [3; 4] | 0/339 (0%) | 2/309 (1%) | 0,18 [0,01; 3,78] | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Suchość skóry | 4/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,91 [0,23; 3,61] | -0,001 [-0,02; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Odbarwienie paznokci | 0/339 (0%) | 7/309 (2%) | 0,06 [0,003; 1,06] | NNT = 45 [25; 198] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Choroba paznokci | 1/339 (<1%) | 11/309 (4%) | 0,08 [0,01; 0,64] | NNT = 31 [19; 90] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Działanie toksyczne na paznokcie | 1/339 (<1%) | 5/309 (2%) | 0,18 [0,02; 1,55] | -0,01 [-0,03; 0,002] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Onycholiza | 0/339 (0%) | 8/309 (3%) | 0,05 [0,003; 0,93] | NNT = 39 [23; 138] | 0/339 (0%) | 1/309 (<1%) | 0,30 [0,01; 7,43] | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa | 1/339 (<1%) | 4/309 (1%) | 0,23 [0,03; 2,03] | -0,01 [-0,02; 0,004] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Świąd | 25/339 (7%) | 5/309 (2%) | 4,56 [1,77; 11,76] | NNH = 17 [11; 37] | 0/339 (0%) | 1/309 (<1%) | 0,30 [0,01; 7,43] | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Wysypka | 29/339 (9%) | 14/309 (5%) | 1,89 [1,02; 3,51] | NNH = 24 [12; 400] | 1/339 (<1%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90] | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Wysypka płamkowo-grudkowa | 6/339 (2%) | 0/309 (0%) | 11,85 [0,67; 209,54] | NNH = 56 [30; 404] | 1/339 (<1%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90] | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Wysypka ze świądem | 1/339 (<1%) | 2/309 (1%) | 0,46 [0,04; 5,00] | -0,004 [-0,01; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Pokrzywka | 0/339 (0%) | 3/309 (1%) | 0,13 [0,01; 2,51] | -0,01 [-0,02; 0,003] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Niedociśnienie | 1/339 (<1%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91] | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 1/309 (<1%) | 0,30 [0,01; 7,43] | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zapalenie żył | 0/339 (0%) | 6/309 (2%) | 0,07 [0,004; 1,24] | NNT = 52 [28; 339] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |

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

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

Tabela 63.

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

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Uznane za związane z leczeniem | | | |
|---|---------------|---------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| SAE ogółem | 115/339 (34%) | 107/309 (35%) | 0,98 [0,79; 1,21]** | -0,01 [-0,08; 0,07] | 32/339 (9%) | 42/309 (14%) | 0,69 [0,45; 1,07]** | -0,04 [-0,09; 0,01] |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 5/339 (1%) | 19/309 (6%) | 0,24 [0,09; 0,63]* | NNT = 22 [14; 59] | 0/339 (0%) | 15/309 (5%) | 0,03 [0,002; 0,49]* | NNT = 21 [14; 42] |
| Gorączka neutropeniczna | 1/339 (<1%) | 11/309 (4%) | 0,08 [0,01; 0,64]* | NNT = 31 [19; 90] | 0/339 (0%) | 10/309 (3%) | 0,04 [0,003; 0,74]* | NNT = 31 [19; 85] |
| Neutropenia | 0/339 (0%) | 5/309 (2%) | 0,08 [0,005; 1,49]** | NNT = 62 [32; 1074] | 0/339 (0%) | 4/309 (1%) | 0,10 [0,005; 1,87]** | -0,01 [-0,03; 0,001] |
| Zaburzenia serca | 14/339 (4%) | 8/309 (3%) | 1,60 [0,68; 3,75]** | 0,02 [-0,01; 0,04] | 0/339 (0%) | 2/309 (1%) | 0,18 [0,01; 3,78]** | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Wysięk osierdziowy | 4/339 (1%) | 1/309 (<1%) | 3,65 [0,41; 32,44]** | 0,01 [-0,005; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 2/339 (1%) | 0/309 (0%) | 4,56 [0,22; 94,59]** | 0,01 [-0,004; 0,02] | 2/339 (1%) | 0/309 (0%) | 4,56 [0,22; 94,59]** | 0,01 [-0,004; 0,02] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 11/339 (3%) | 13/309 (4%) | 0,77 [0,35; 1,70]** | -0,01 [-0,04; 0,02] | 4/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,91 [0,23; 3,61]** | -0,001 [-0,02; 0,02] |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 14/339 (4%) | 10/309 (3%) | 1,28 [0,58; 2,83]** | 0,01 [-0,02; 0,04] | 1/339 (0%) | 4/309 (1%) | 0,23 [0,03; 2,03]** | -0,01 [-0,02; 0,004] |
| Zgon | 3/339 (1%) | 1/309 (<1%) | 2,73 [0,29; 26,15]** | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Gorączka | 2/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,46 [0,08; 2,47]** | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,30 [0,01; 7,43]** | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zakażenia i zarażenia | 29/339 (9%) | 38/309 (12%) | 0,70 [0,44; 1,10]** | -0,04 [-0,08; 0,01] | 3/339 (1%) | 12/309 (4%) | 0,23 [0,06; 0,80]* | NNT = 34 [19; 161] |
| Zapalenie oskrzeli | 1/339 (<1%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91]** | -0,01 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zakażenie płuc | 2/339 (1%) | 3/309 (1%) | 0,61 [0,10; 3,61]** | -0,004 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,30 [0,01; 7,43]** | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) | 15/339 (4%) | 16/309 (5%) | 0,85 [0,43; 1,70]** | -0,01 [-0,04; 0,03] | 3/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,68 [0,15; 3,03]** | -0,004 [-0,02; 0,01] |

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Uznane za związane z leczeniem | | | |
|---|-------------|-------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Zakażenie dróg oddechowych | 3/339 (1%) | 3/309 (1%) | 0,91 [0,19; 4,48]** | -0,001 [-0,02; 0,01] | 0/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,30 [0,01; 7,43]** | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Urazy, zatrucia i powikłania związane z zabiegami | 5/339 (1%) | 6/309 (2%) | 0,76 [0,23; 2,46]** | -0,005 [-0,02; 0,02] | 1/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,91 [0,06; 14,51]** | -0,0003 [-0,01; 0,01] |
| Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych | 6/339 (2%) | 1/309 (<1%) | 5,47 [0,66; 45,17]** | 0,01 [-0,001; 0,03] | 1/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,91 [0,06; 14,51]** | -0,0003 [-0,01; 0,01] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 5/339 (1%) | 8/309 (3%) | 0,57 [0,19; 1,72]** | -0,01 [-0,03; 0,01] | 2/339 (1%) | 4/309 (1%) | 0,46 [0,08; 2,47]** | -0,01 [-0,02; 0,01] |
| Zmniejszony apetyt | 1/339 (<1%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91]** | -0,01 [-0,02; 0,01] | 1/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,91 [0,06; 14,51]** | -0,0003 [-0,01; 0,01] |
| Odwodnienie | 1/339 (<1%) | 4/309 (1%) | 0,23 [0,03; 2,03]** | -0,01 [-0,02; 0,004] | 0/339 (0%) | 3/309 (1%) | 0,13 [0,01; 2,51]** | -0,01 [-0,02; 0,003] |
| Hiperkalcemia | 1/339 (<1%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 10/339 (3%) | 4/309 (1%) | 2,28 [0,72; 7,19]** | 0,02 [-0,01; 0,04] | 4/339 (1%) | 0/309 (0%) | 8,21 [0,44; 151,80]** | 0,01 [-0,001; 0,02] |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4/339 (1%) | 2/309 (1%) | 1,82 [0,34; 9,88]** | 0,01 [-0,01; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Zaburzenia układu nerwowego | 8/339 (2%) | 4/309 (1%) | 1,82 [0,55; 5,99]** | 0,01 [-0,01; 0,03] | 2/339 (1%) | 1/309 (0%) | 1,82 [0,17; 20,01]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zaburzenia psychiczne | 4/339 (1%) | 2/309 (1%) | 1,82 [0,34; 9,88]** | 0,01 [-0,01; 0,02] | 1/339 (0%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 4/339 (1%) | 3/309 (1%) | 1,22 [0,27; 5,39]** | 0,002 [-0,01; 0,02] | 1/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,91 [0,06; 14,51]** | -0,0003 [-0,01; 0,01] |

| Punkt końcowy | Ogółem | | | | Uznane za związane z leczeniem | | | |
|---|--------------|-------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|------------|----------------------|----------------------|
| | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | PEMBR | DCT | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] |
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | | |
| Ostra niewydolność nerek | 2/339 (1%) | 1/309 (<1%) | 1,82 [0,17; 20,01]** | 0,003 [-0,01; 0,01] | 0/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,30 [0,01; 7,43]** | -0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zapalenie nerek cewkowo-jelitowe (tubulointestinal nephritis) | 1/339 (<1%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] | 1/339 (0%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 33/339 (10%) | 24/309 (8%) | 1,25 [0,76; 2,07]** | 0,02 [-0,02; 0,06] | 11/339 (3%) | 8/309 (3%) | 1,25 [0,51; 3,08]** | 0,01 [-0,02; 0,03] |
| Przewlekła obturacyjna choroba płuc | 6/339 (2%) | 1/309 (<1%) | 5,47 [0,66; 45,17]** | 0,01 [-0,001; 0,03] | 1/339 (0%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Duszności | 6/339 (2%) | 6/309 (2%) | 0,91 [0,30; 2,80]** | -0,002 [-0,02; 0,02] | 1/339 (0%) | 3/309 (1%) | 0,30 [0,03; 2,91]** | -0,01 [-0,02; 0,01] |
| Krwioplucie | 3/339 (1%) | 0/309 (0%) | 6,38 [0,33; 123,07]** | 0,01 [-0,003; 0,02] | 0/339 (0%) | 0/309 (0%) | ND | ND |
| Wysięk opłucnowy | 4/339 (1%) | 3/309 (1%) | 1,22 [0,27; 5,39]** | 0,002 [-0,01; 0,02] | 2/339 (1%) | 2/309 (1%) | 0,91 [0,13; 6,43]** | -0,001 [-0,01; 0,01] |
| Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis) | 8/339 (2%) | 2/309 (1%) | 3,65 [0,78; 17,04]** | 0,02 [-0,001; 0,04] | 7/339 (2%) | 2/309 (1%) | 3,19 [0,67; 15,24]** | 0,01 [-0,003; 0,03] |
| Zatorowość płucna | 8/339 (2%) | 5/309 (2%) | 1,46 [0,48; 4,41]** | 0,01 [-0,01; 0,03] | 1/339 (0%) | 0/309 (0%) | 2,74 [0,11; 66,90]** | 0,003 [-0,01; 0,01] |
| Zaburzenia naczyniowe | 6/339 (2%) | 5/309 (2%) | 1,09 [0,34; 3,55]** | 0,002 [-0,02; 0,02] | 0/339 (0%) | 1/309 (0%) | 0,30 [0,01; 7,43]** | -0,003 [-0,01; 0,01] |

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

15.5.2. Wyniki porównania PMX vs DCT

15.5.2.1. Przeżycie całkowite

Tabela 64.

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

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

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

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

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

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

d) Mediana (zakres).

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

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

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

h) Mediana (SD).

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

Tabela 65.

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

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

NS – wartość nieistotna statystycznie; OB – okres obserwacji;

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

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

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

15.5.2.2. Progresja choroby

Tabela 66.

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

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

NS – wartość nieistotna statystycznie

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

b) Mediana (zakres).

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

Tabela 67.

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

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

OB – okres obserwacji; brak wyników dla pozostałych RCT

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

15.5.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 68.

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

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

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

NS – wartość nieistotna statystycznie

Stabilizację choroby traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

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

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

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

Tabela 69.

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

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

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

15.5.2.4. Jakość życia

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

15.5.2.5. Przerwanie terapii

Tabela 70.
Przerwanie terapii dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

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

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

a) Kliniczna progresja choroby.

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

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

15.5.2.6. Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia

Tabela 71.

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

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

15.5.2.7. Terapie stosowane po progresji choroby

Tabela 72.

Rodzaj terapii stosowanych po PMX lub DCT

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

a) Dane na podstawie publikacji Cohen 2005.

15.5.2.8. Zgony

Tabela 73.

Zgony dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

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

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

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

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

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

15.5.2.9. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 74.

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

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

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|--------------|---------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| METAANALIZA | 38/319 (12%) | 72/331 (22%) | 0,55 [0,38; 0,79] | NNT = 11 [7;25] | 0,52 |
| Łysienie/wypadanie włosów | | | | | |
| Hanna 2004^b | 17/265 (6%) | 104/276 (38%) | 0,17 [0,10; 0,28] | NNT = 4 [3; 5] | <0,001 |
| Dong 2014^c | 3/54 (6%) | 19/55 (35%) | 0,16 [0,05; 0,51] | NNT = 4 [3; 7] | <0,05 |
| METAANALIZA | 20/319 (6%) | 123/331 (37%) | 0,17 [0,11; 0,26] | NNT = 4 [3; 4] | 0,93 |
| Neuropatia | | | | | |
| Hanna 2004 | 13/265 (5%) | 44/276 (16%) | 0,31 [0,17; 0,56] | NNT = 10 [7; 17] | bd |
| Hanna 2004^d | 8/265 (3%) | 22/276 (8%) | 0,38 [0,17; 0,84] | NNT = 21 [12; 87] | 0,014 |
| Neurotoksyczność | | | | | |
| Dong 2014 | 24/54 (44%) | 26/55 (47%) | 0,94 [0,62; 1,41] | -0,03 [-0,22; 0,16] | bd |
| Neutropenia | | | | | |
| Dong 2014 | 15/54 (28%) | 38/55 (69%) | 0,40 [0,25; 0,64] | NNT = 3 [2; 5] | <0,05 |
| Nudności | | | | | |
| Hanna 2004 | 82/265 (31%) | 46/276 (17%) | 1,86 [1,35; 2,55] | NNH = 7 [4; 13] | bd |
| Dong 2014 | 6/54 (11%) | 25/55 (45%) | 0,24 [0,11; 0,55] | NNT = 3 [3; 6] | <0,05 |
| METAANALIZA | 88/319 (28%) | 71/331 (21%) | 1,28 [0,97; 1,70] | 0,06 [-0,003; 0,13] | <0,0001 |
| Obrzęk | | | | | |
| Hanna 2004 | 12/265 (5%) | 23/276 (8%) | 0,54 [0,28; 1,07] | -0,04 [-0,08; 0,003] | bd |
| Rumień | | | | | |
| Dong 2014 | 3/54 (6%) | 4/55 (7%) | 0,76 [0,18; 3,25] | -0,02 [-0,11; 0,07] | bd |
| Spadek masy ciała | | | | | |
| Hanna 2004 | 3/265 (1%) | 5/276 (2%) | 0,62 [0,15; 2,59] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Toksyczność płucna/w obrębie płuc | | | | | |
| Hanna 2004 | 2/265 (1%) | 6/276 (2%) | 0,35 [0,07; 1,70] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd |
| Trombocytopenia | | | | | |
| Dong 2014 | 5/54 (9%) | 30/55 (55%) | 0,17 [0,07; 0,40] | NNT = 3 [2; 4] | <0,05 |
| Uszkodzenie nerek | | | | | |
| Dong 2014 | 5/54 (9%) | 15/55 (27%) | 0,34 [0,13; 0,87] | NNT = 6 [4; 26] | <0,05 |
| Uszkodzenie wątroby | | | | | |
| Dong 2014 | 3/54 (6%) | 3/55 (5%) | 1,02 [0,21; 4,83] | 0,001 [-0,08; 0,09] | bd |
| Wymioty | | | | | |
| Hanna 2004 | 43/265 (16%) | 33/276 (12%) | 1,36 [0,89; 2,07] | 0,04 [-0,02; 0,10] | bd |
| Wysypka | | | | | |
| Hanna 2004 | 37/265 (14%) | 17/276 (6%) | 2,27 [1,31; 3,92] | NNH = 12 [7; 36] | bd |

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|--------------|--------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| Zapalenie jamy ustnej | | | | | |
| Hanna 2004 | 39/265 (15%) | 48/276 (17%) | 0,85 [0,57; 1,25] | -0,03 [-0,09; 0,04] | bd |
| Zmęczenie | | | | | |
| Hanna 2004 | 90/265 (34%) | 99/276 (36%) | 0,95 [0,75; 1,19] | -0,02 [-0,10; 0,06] | bd |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | | | | | |
| Hanna 2004 | 21/265 (8%) | 4/276 (1%) | 5,47 [1,90; 15,72] | NNH = 15 [9; 34] | 0,028 |

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

b) Łysienie (*alopecia*).

c) Wypadanie włosów (*hair loss*).

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

Tabela 75.

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

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

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|-------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| Vergnenegre 2011^d | 0/75 (0%) | 4/75 (5%) | 0,11 [0,01; 2,03] | -0,05 [-0,11; 0,004] | bd |
| Dong 2014^d | 0/54 (0%) | 1/55 (2%) | 0,34 [0,01; 8,15] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| METAANALIZA | 0/129 (0%) | 5/130 (4%) | 0,17 [0,02; 1,37] | -0,04 [-0,08; 0,001] | 0,61 |
| Nefrotoksyczność | | | | | |
| Vergnenegre 2011 | 1/75 (1%) | 0/75 (0%) | 3,00 [0,12; 72,49] | 0,01 [-0,02; 0,05] | NS |
| Neuropatia | | | | | |
| Hanna 2004 | 0/265 (0%) | 3/276 (1%) | 0,15 [0,01; 2,87] | -0,01 [-0,03; 0,003] | bd |
| Neuropatia obwodowa | | | | | |
| Vergnenegre 2011 | 1/75 (1%) | 2/75 (3%) | 0,50 [0,05; 5,40] | -0,01 [-0,06; 0,03] | NS |
| Neurotoksyczność | | | | | |
| Dong 2014 | 2/54 (4%) | 3/55 (5%) | 0,68 [0,12; 3,90] | -0,02 [-0,10; 0,06] | bd |
| Neutropenia | | | | | |
| Hanna 2004 | 14/265 (5%) | 111/276 (40%) | 0,13 [0,08; 0,22] | NNT = 3 [3; 4] | <0,001 |
| Vergnenegre 2011 | 6/75 (8%) | 26/75 (35%) | 0,23 [0,10; 0,53] | NNT = 4 [3; 8] | <0,001 |
| Dong 2014 | 2/54 (4%) | 7/55 (13%) | 0,29 [0,06; 1,34] | -0,09 [-0,19; 0,01] | bd |
| METAANALIZA | 22/394 (6%) | 144/406 (35%) | 0,16 [0,10; 0,24] | NNT = 4 [3; 5] | 0,39 |
| Neutropenia z infekcją | | | | | |
| Hanna 2004 | 0/265 (0%) | 9/276 (3%) | 0,05 [0,003; 0,94] | NNT = 31 [19; 95] | 0,004 |
| Nudności | | | | | |
| Hanna 2004 | 7/265 (3%) | 5/276 (2%) | 1,46 [0,47; 4,54] | 0,01 [-0,02; 0,03] | 0,57 |
| Dong 2014 | 0/54 (0%) | 4/55 (7%) | 0,11 [0,01; 2,05] | -0,07 [-0,15; 0,004] | bd |
| METAANALIZA | 7/319 (2%) | 9/331 (3%) | 0,82 [0,32; 2,10] | -0,01 [-0,03; 0,02] | 0,1 |
| Nudności i wymioty | | | | | |
| Vergnenegre 2011 | 2/75 (3%) | 2/75 (3%) | 1,00 [0,14; 6,91] | 0,00 [-0,05; 0,05] | NS |
| Obrzęk | | | | | |
| Hanna 2004 | 0/265 (0%) | 0/276 (0%) | ND | ND | bd |
| Oslabienie mięśni | | | | | |
| Hanna 2004^e | 2/265 (1%) | 2/286 (1%) | 1,08 [0,15; 7,61] | 0,001 [-0,01; 0,01] | bd |
| Reakcja nadwrażliwości | | | | | |
| Hanna 2004^c | 0/265 (0%) | 3/276 (1%) | 0,15 [0,01; 2,87] | -0,01 [-0,03; 0,003] | bd |
| Rumień | | | | | |
| Dong 2014 | 0/54 (0%) | 0/55 (0%) | ND | ND | bd |
| Spadek masy ciała | | | | | |
| Hanna 2004 | 0/265 (0%) | 0/276 (0%) | ND | ND | bd |
| Toksyczność płucna/w obrębie płuc | | | | | |

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|-------------|-------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| Hanna 2004 | 0/265 (0%) | 4/276 (1%) | 0,12 [0,01; 2,14] | -0,01 [-0,03; 0,001] | bd |
| Trombocytopenia | | | | | |
| Hanna 2004 | 5/265 (2%) | 1/276 (<1%) | 5,21 [0,61; 44,28] | 0,02 [-0,003; 0,03] | 0,116 |
| Vergnenegre 2011 | 5/75 (7%) | 1/75 (1%) | 5,00 [0,60; 41,78] | 0,05 [-0,01; 0,12] | NS |
| Dong 2014 | 0/54 (0%) | 5/55 (9%) | 0,09 [0,01; 1,63] | NNT = 11 [6; 111] | bd |
| METAANALIZA | 10/394 (3%) | 7/406 (2%) | 1,43 [0,56; 3,62] | 0,01 [-0,01; 0,03] | 0,04 |
| Uszkodzenie nerek | | | | | |
| Dong 2014 | 0/54 (0%) | 1/55 (2%) | 0,34 [0,01; 8,15] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| Uszkodzenie wątroby | | | | | |
| Dong 2014 | 0/54 (0%) | 0/55 (0%) | ND | ND | bd |
| Wymioty | | | | | |
| Hanna 2004 | 4/265 (2%) | 3/276 (1%) | 1,39 [0,31; 6,15] | 0,004 [-0,01; 0,02] | 0,72 |
| Wysypka | | | | | |
| Hanna 2004 | 2/265 (1%) | 2/276 (1%) | 1,04 [0,15; 7,34] | 0,0003 [-0,01; 0,01] | 1,00 |
| Zapalenie jamy ustnej | | | | | |
| Hanna 2004 | 3/265 (1%) | 3/276 (1%) | 1,04 [0,21; 5,11] | 0,0005 [-0,02; 0,02] | 0,99 |
| Zmęczenie | | | | | |
| Hanna 2004 | 14/265 (5%) | 15/276 (5%) | 0,97 [0,48; 1,97] | -0,002 [-0,04; 0,04] | 0,99 |
| Vergnenegre 2011 | 6/75 (8%) | 12/75 (16%) | 0,50 [0,20; 1,26] | -0,08 [-0,18; 0,02] | NS |
| METAANALIZA | 20/340 (6%) | 27/351 (8%) | 0,76 [0,44; 1,32] | -0,02 [-0,06; 0,02] | 0,26 |
| Zmiana stężenia hemoglobiny | | | | | |
| Hanna 2004^e | 11/265 (4%) | 12/286 (4%) | 0,99 [0,44; 2,20] | -0,0004 [-0,03; 0,03] | bd |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | | | | | |
| Hanna 2004 | 5/265 (2%) | 0/276 (0%) | 11,45 [0,64; 206,15] | NNH = 53 [27; 950] | 0,028 |
| Inne | | | | | |
| Vergnenegre 2011 | 2/75 (3%) | 3/75 (4%) | 0,67 [0,11; 3,88] | -0,01 [-0,07; 0,04] | NS |

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

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

b) Dane z publikacji Cohen 2005.

c) Dane z publikacji Manegold 2003a.

d) Wypadanie włosów (*hair loss*).

e) Dane z publikacji Weiss 2006.

Tabela 76.

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

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------------|---------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^b |
| AE ogółem^a | | | | | |
| Sun 2013 | 79/106 (75%) | 80/102 (78%) | 0,95 [0,82; 1,10] | -0,04 [-0,15; 0,08] | bd |

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|--------------|--------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^b |
| AE prowadzące do przerwania terapii^a | | | | | |
| Sun 2013 | 2/106 (2%) | 6/102 (6%) | 0,32 [0,07; 1,55] | -0,04 [-0,09; 0,01] | bd |
| Biegunka | | | | | |
| Sun 2013 | 7/106 (7%) | 13/102 (13%) | 0,52 [0,22; 1,25] | -0,06 [-0,14; 0,02] | 0,161 |
| Gorączka | | | | | |
| Sun 2013 | 5/106 (5%) | 6/102 (6%) | 0,80 [0,25; 2,55] | -0,01 [-0,07; 0,05] | 0,765 |
| Łysienie/wypadanie włosów | | | | | |
| Sun 2013 ^c | 0/106 (0%) | 17/102 (17%) | 0,03 [0,002; 0,45] | NNT = 6 [5; 11] | <0,001 |
| Nudności | | | | | |
| Sun 2013 | 18/106 (17%) | 12/102 (12%) | 1,44 [0,73; 2,84] | 0,05 [-0,04; 0,15] | 0,327 |
| Zmniejszenie stężenia hemoglobiny | | | | | |
| Sun 2013 | 13/106 (12%) | 12/102 (12%) | 1,04 [0,50; 2,18] | 0,005 [-0,08; 0,09] | 1,000 |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | | | | | |
| Sun 2013 | 5/106 (5%) | 6/102 (6%) | 0,80 [0,25; 2,55] | -0,01 [-0,07; 0,05] | 0,765 |
| Utrata łaknienia (anoreksja) | | | | | |
| Sun 2013 | 27/106 (25%) | 23/102 (23%) | 1,13 [0,70; 1,84] | 0,03 [-0,09; 0,15] | 0,631 |
| Wymioty | | | | | |
| Sun 2013 | 15/106 (14%) | 4/102 (4%) | 3,61 [1,24; 10,51] | NNH = 9 [5; 38] | 0,015 |
| Wysypka | | | | | |
| Sun 2013 | 19/106 (18%) | 3/102 (3%) | 6,09 [1,86; 19,97] | NNH = 6 [4; 14] | <0,001 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | |
| Sun 2013 | 10/106 (9%) | 12/102 (12%) | 0,80 [0,36; 1,77] | -0,02 [-0,11; 0,06] | 0,655 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | |
| Sun 2013 | 27/106 (25%) | 24/102 (24%) | 1,08 [0,67; 1,75] | 0,02 [-0,10; 0,14] | 0,750 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | |
| Sun 2013 | 6/106 (6%) | 9/102 (9%) | 0,64 [0,24; 1,74] | -0,03 [-0,10; 0,04] | 0,430 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | |
| Sun 2013 | 11/106 (10%) | 8/102 (8%) | 1,32 [0,55; 3,16] | 0,03 [-0,05; 0,10] | 0,633 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | |
| Sun 2013 | 38/106 (36%) | 35/106 (34%) | 1,04 [0,72; 1,51] | 0,02 [-0,11; 0,15] | 0,885 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | |
| Sun 2013 | 27/106 (25%) | 21/102 (21%) | 1,24 [0,75; 2,04] | 0,05 [-0,07; 0,16] | 0,416 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | |
| Sun 2013 | 7/106 (7%) | 9/102 (9%) | 0,75 [0,29; 1,93] | -0,02 [-0,09; 0,05] | 0,609 |
| Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych | | | | | |
| Sun 2013 | 50/106 (47%) | 44/102 (43%) | 1,09 [0,81; 1,48] | 0,04 [-0,09; 0,18] | 0,580 |

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|--------------|--------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^b |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | |
| Sun 2013 | 34/106 (32%) | 31/102 (30%) | 1,06 [0,70; 1,58] | 0,02 [-0,11; 0,14] | 0,881 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | |
| Sun 2013 | 1/106 (1%) | 11/102 (11%) | 0,09 [0,01; 0,67] | NNT = 11 [7; 29] | 0,002 |
| Zmęczenie | | | | | |
| Sun 2013 | 34/106 (32%) | 29/106 (28%) | 1,13 [0,75; 1,71] | 0,04 [-0,09; 0,16] | 0,651 |
| Zmniejszenie liczby krwinek białych | | | | | |
| Sun 2013 | 14/106 (13%) | 29/102 (28%) | 0,46 [0,26; 0,83] | NNT = 7 [4; 23] | 0,010 |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | | | | | |
| Sun 2013 | 13/106 (12%) | 29/102 (28%) | 0,43 [0,24; 0,78] | NNT = 7 [4; 19] | 0,005 |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | | | | | |
| Sun 2013 | 9/106 (8%) | 5/102 (5%) | 1,73 [0,60; 4,99] | 0,04 [-0,03; 0,10] | 0,409 |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | | | | | |
| Sun 2013 | 27/106 (25%) | 7/102 (7%) | 3,71 [1,69; 8,14] | NNH = 5 [3; 11] | <0,001 |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej | | | | | |
| Sun 2013 | 18/106 (17%) | 4/102 (4%) | 4,33 [1,52; 12,36] | NNH = 7 [4; 20] | 0,003 |

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

b) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji.

c) Łysienie (*alopecia*).

Tabela 77.

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

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

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

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

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

Tabela 78.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) dla porównania PMX vs DCT u pacjentów z NDRP

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|--|---------|---------|------------|---------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| Ogółem – uznane za związane z leczeniem | | | | | |

| Badanie | PMX | DCT | PMX vs DCT | | |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95%CI] | RD/NNT/NNH [95% CI] | Wartość p ^a |
| Hanna 2004^b | 27/265 (10%) | 66/276 (24%) | 0,43 [0,28; 0,65] | NNT = 8 [6; 14] | bd |
| Sun 2013 | 5/106 (5%) | 8/102 (8%) | 0,60 [0,20; 1,78] | -0,03 [-0,10; 0,03] | bd |
| METAANALIZA | 32/371 (9%) | 74/378 (20%) | 0,45 [0,30; 0,66] | NNT = 10 [7; 17] | 0,56 |
| Ogółem | | | | | |
| Sun 2013 | 10/106 (9%) | 12/102 (12%) | 0,80 [0,36; 1,77] | -0,02 [-0,11; 0,06] | bd |
| Anemia | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Biegunka | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Duszność | | | | | |
| Sun 2013 | 2/106 (2%) | 1/102 (1%) | 1,92 [0,18; 20,90] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Gorączka | | | | | |
| Sun 2013 | 2/106 (2%) | 0/102 (0%) | 4,81 [0,23; 99,05] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Gorączka neutropeniczna | | | | | |
| Sun 2013 | 2/106 (2%) ^c | 0/102 (0%) | 4,81 [0,23; 99,05] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) ^c | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Neutropenia | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Niewydolność oddechowa | | | | | |
| Sun 2013 | 3/106 (3%) | 1/102 (1%) | 2,89 [0,31; 27,30] | 0,02 [-0,02; 0,06] | bd |
| Obwodowa neuropatia ruchowa | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Trombocytopenia | | | | | |
| Sun 2013 | 1/106 (1%) | 0/102 (0%) | 2,89 [0,12; 70,08] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Wstrząs | | | | | |
| Sun 2013 | 1/106 (1%) | 0/102 (0%) | 2,89 [0,12; 70,08] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Wysięk osierdziowy | | | | | |
| Sun 2013 | 2/106 (2%) | 0/102 (0%) | 4,81 [0,23; 99,05] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Zakażenie płuc | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Zakrzepica żylna | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) | | | | | |
| Sun 2013 | 0/106 (0%) | 1/102 (1%) | 0,32 [0,01; 7,79] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Zapalenie płuc wywołane <i>Klebsiella</i> | | | | | |

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

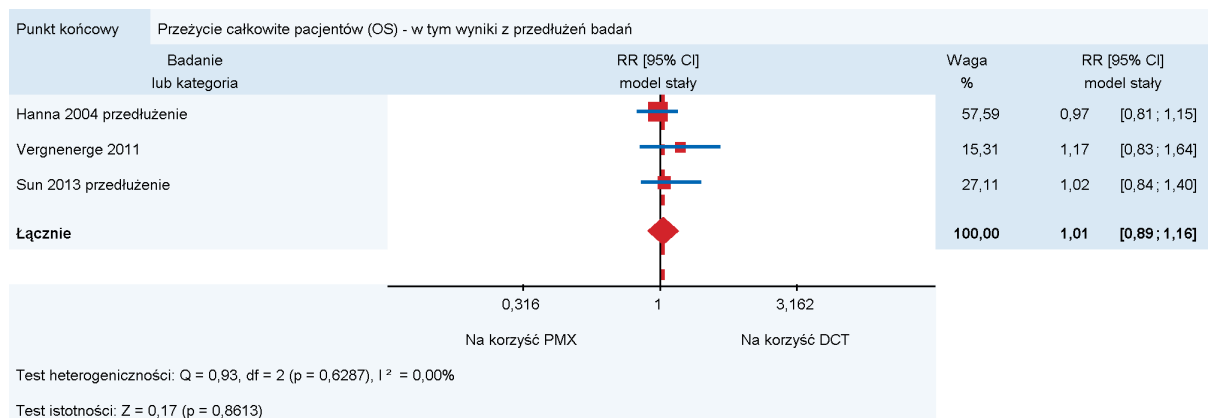
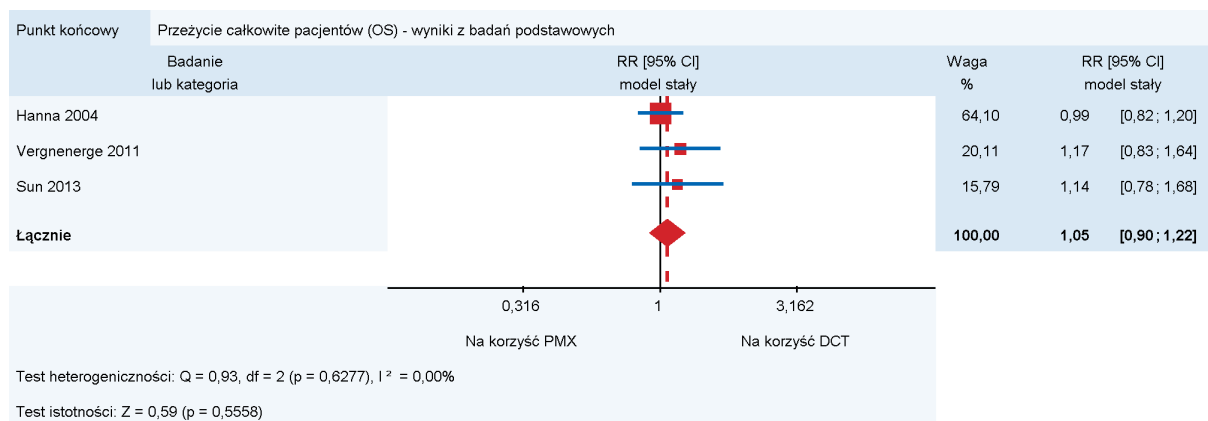
Dane dotyczące badania Sun 2013 pochodzą z raportu z clinicaltrials.gov.

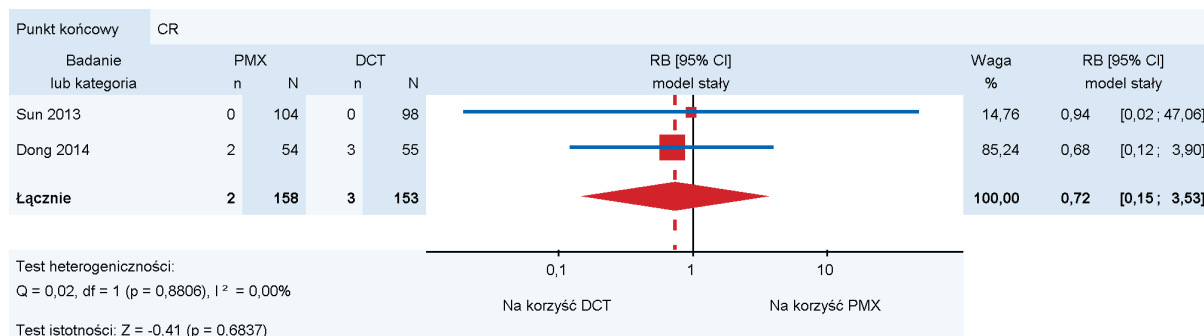
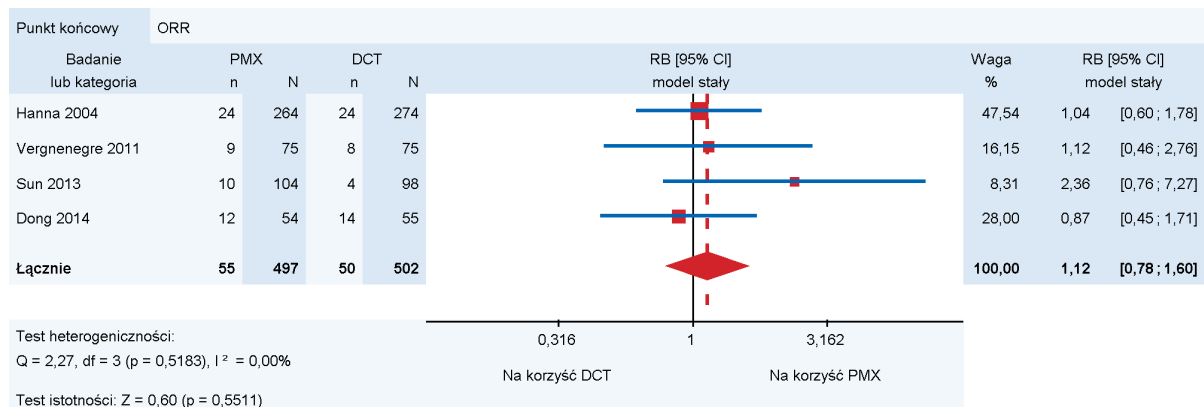
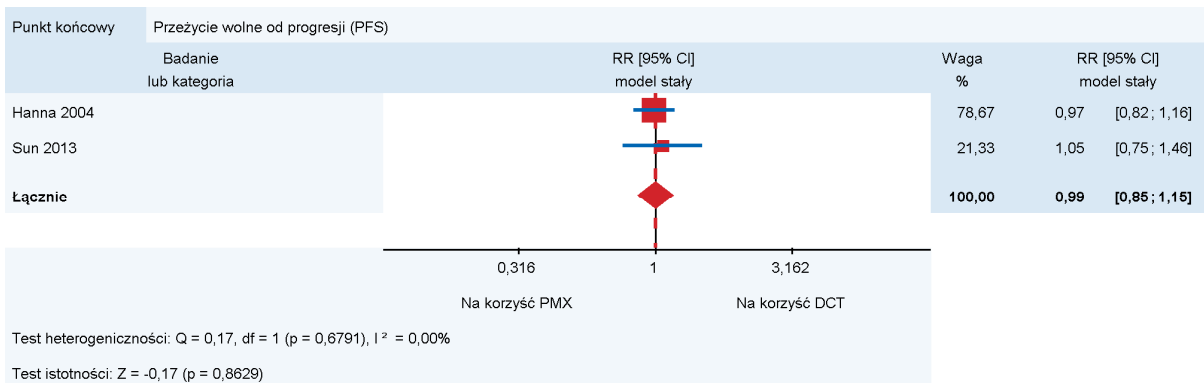
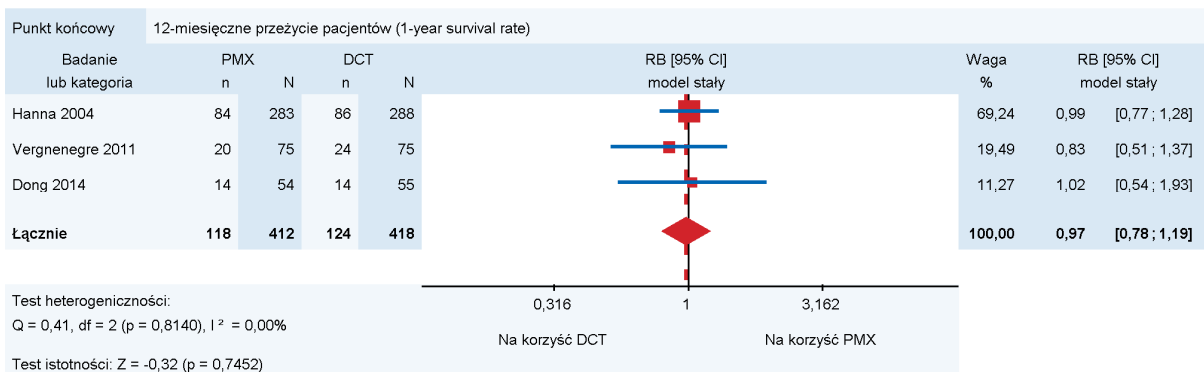
a) Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

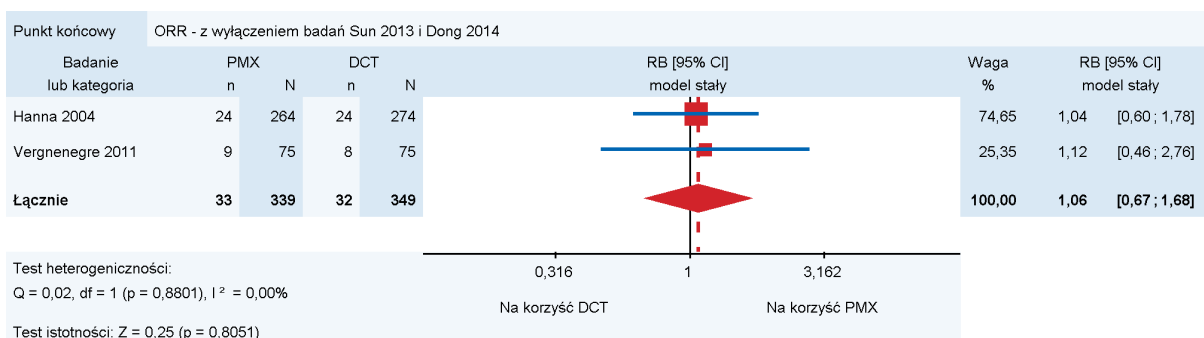
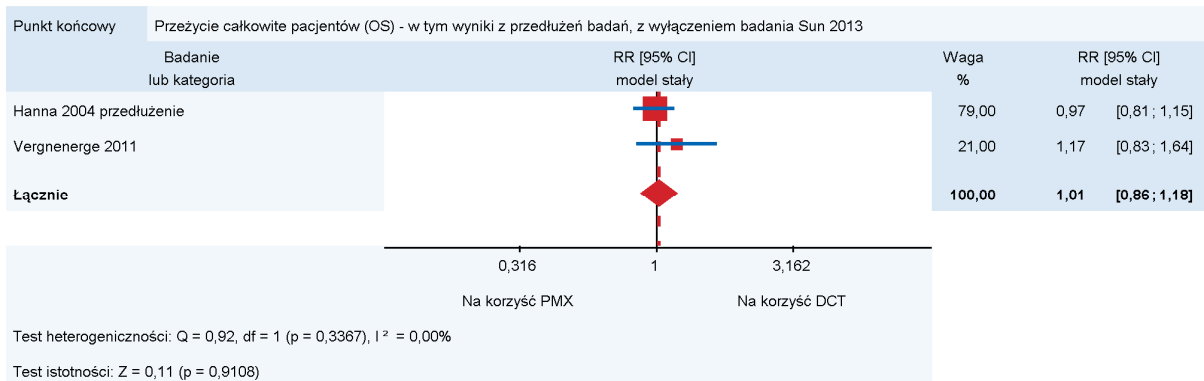
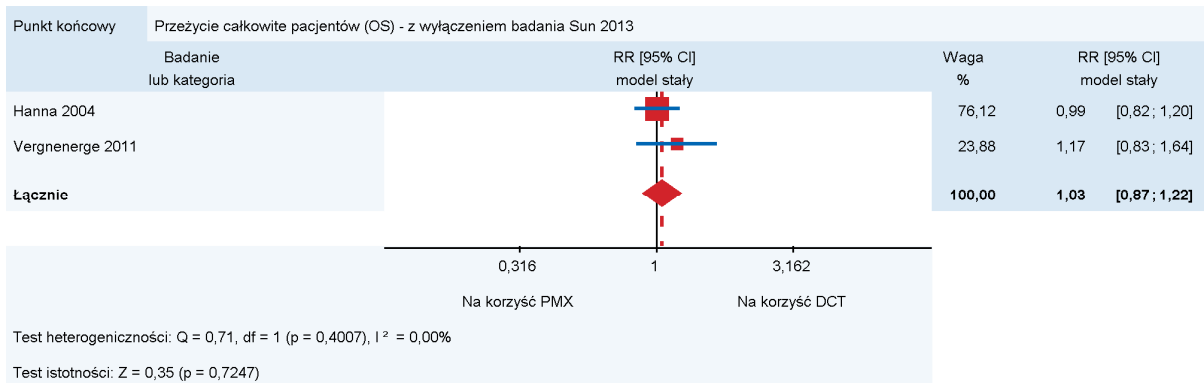
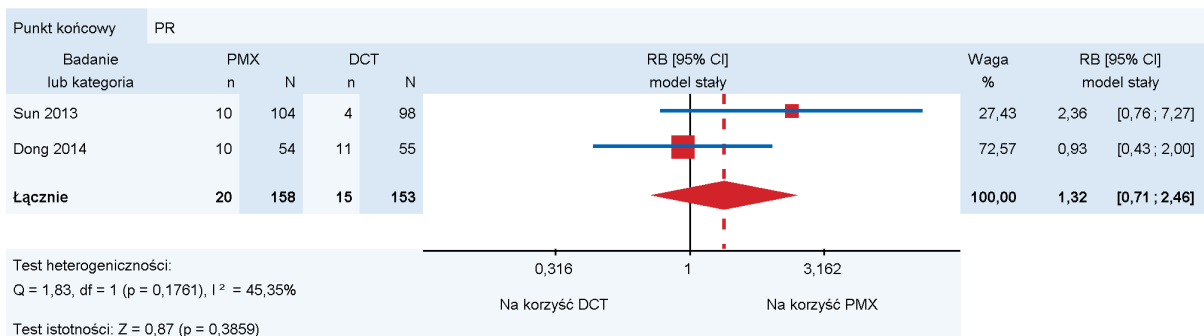
b) Dane z publikacji Manegold 2003a.

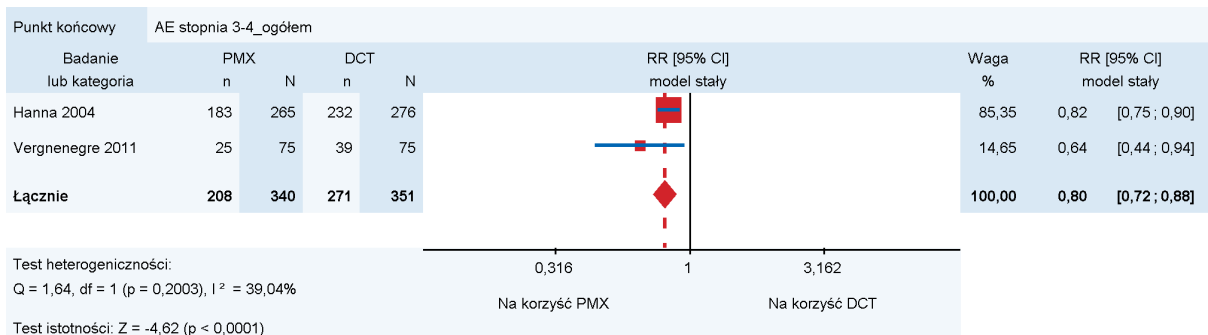
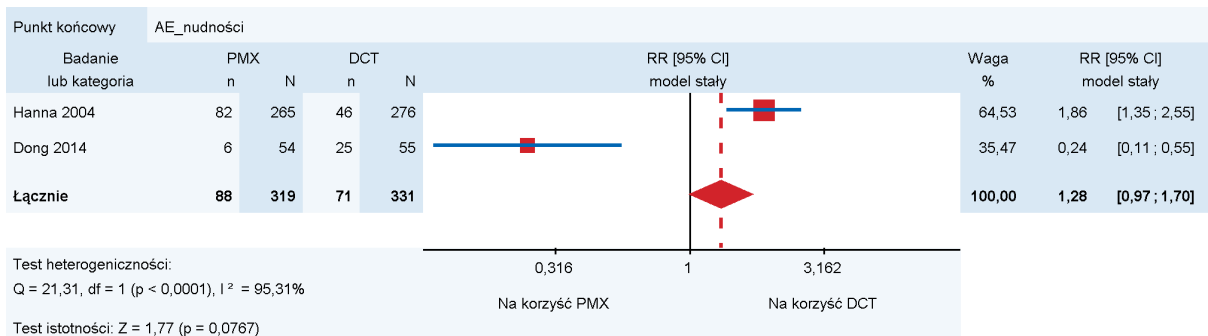
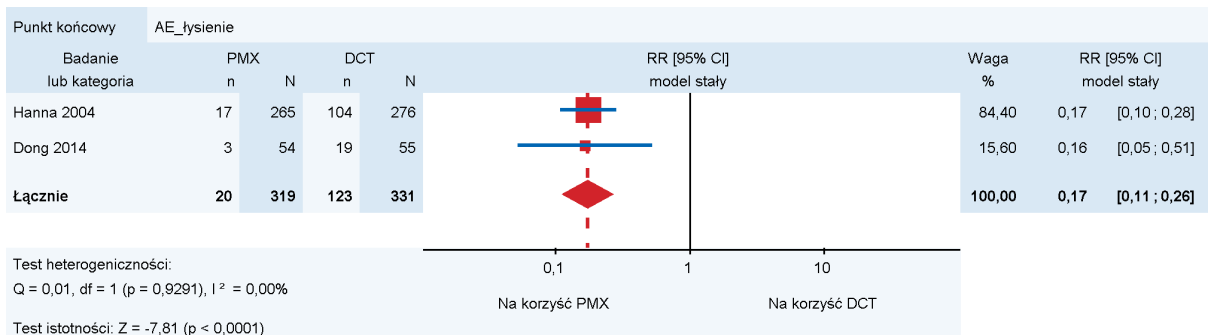
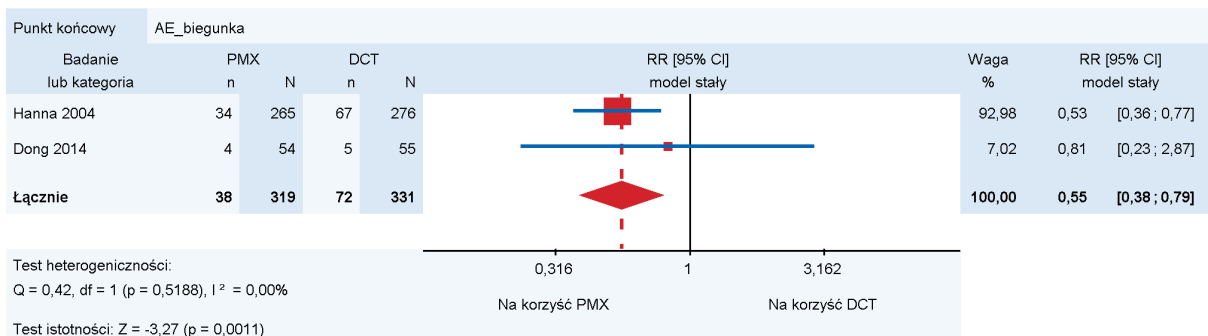
c) SAE skutkujące zgonem u 1 pacjenta.

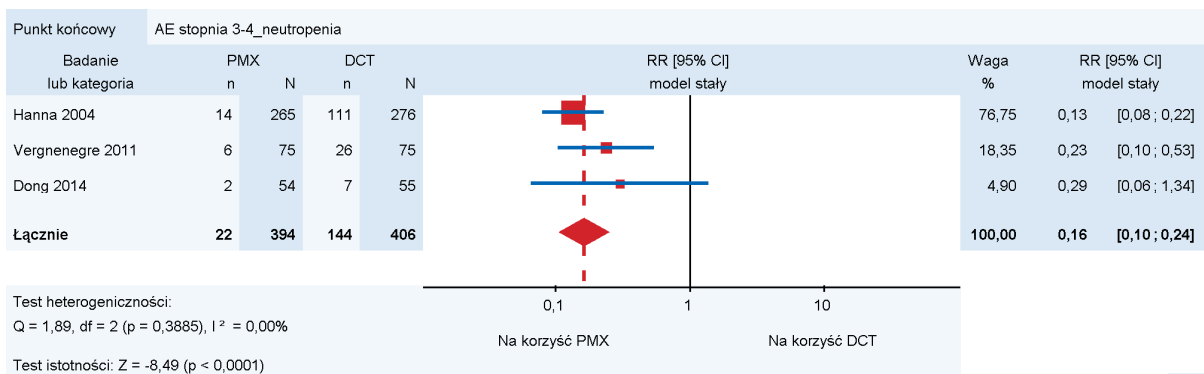
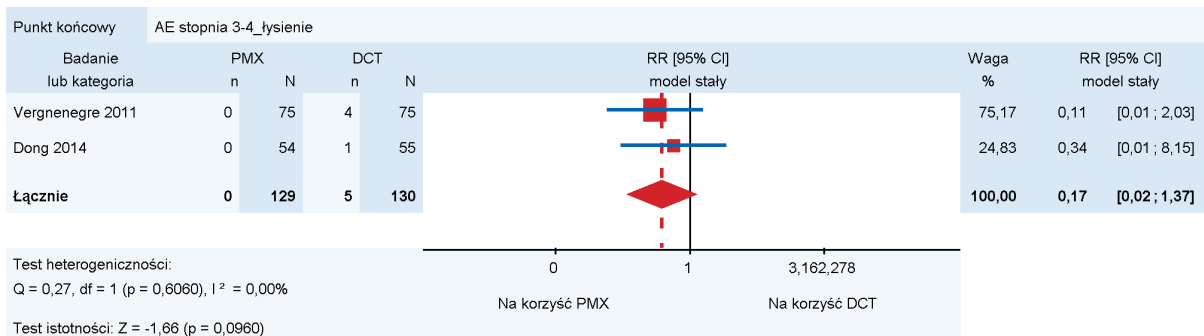
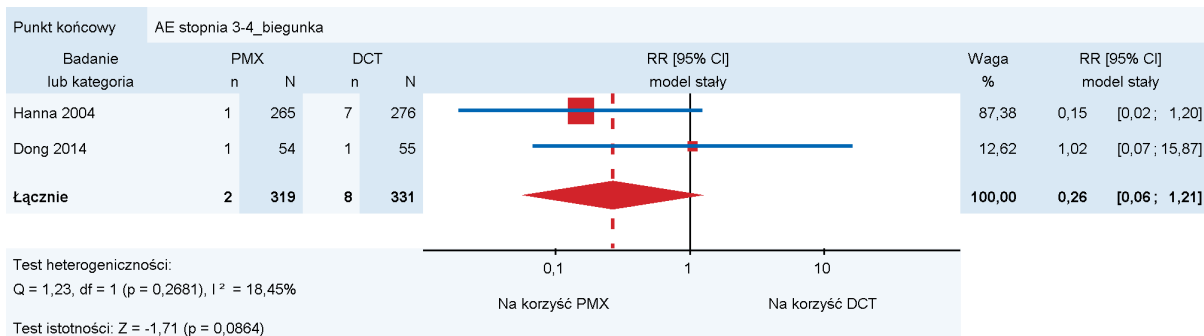
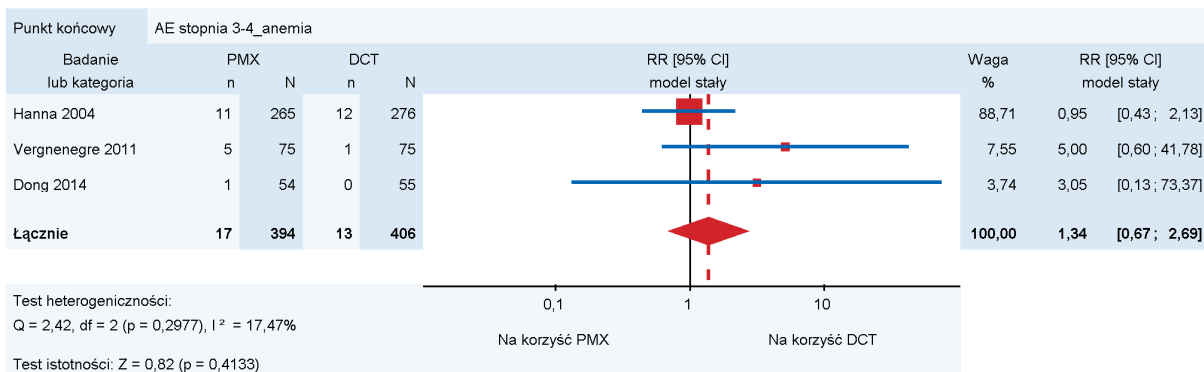
15.5.2.10. Wyniki metaanaliz – forest-plot

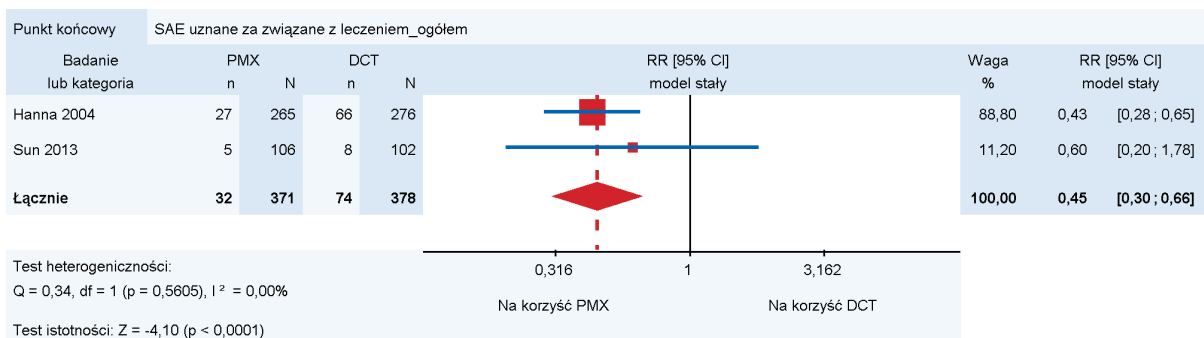
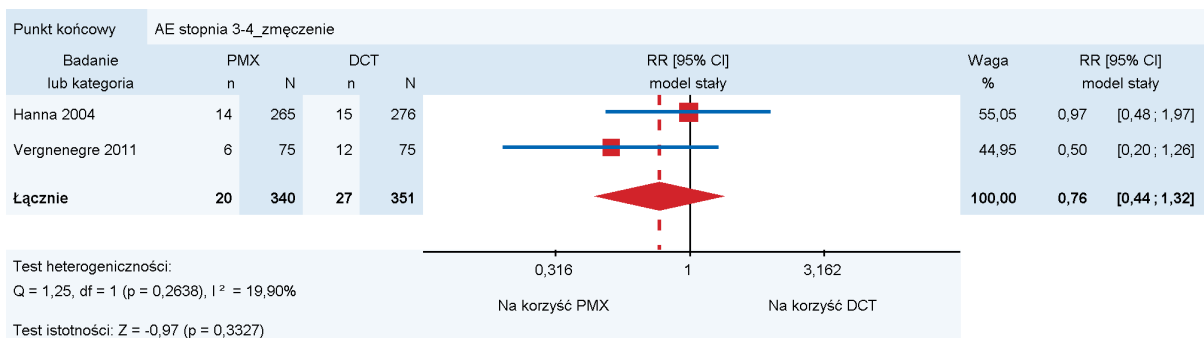
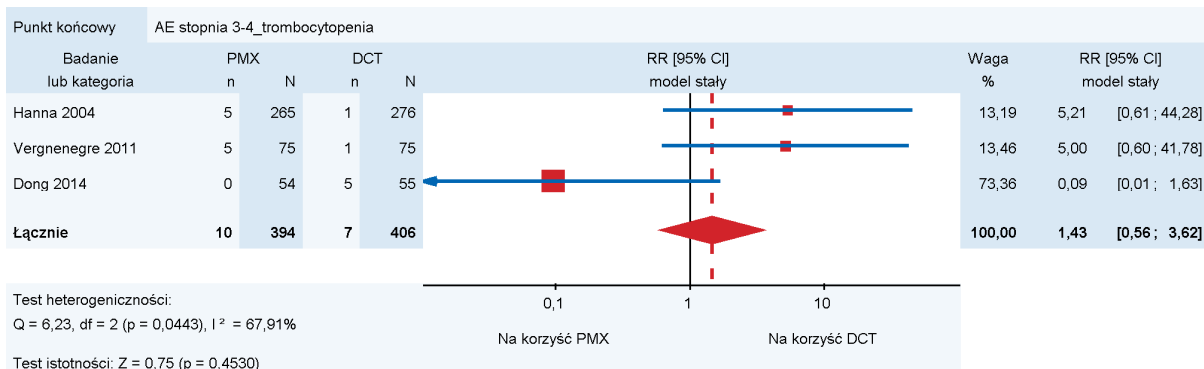
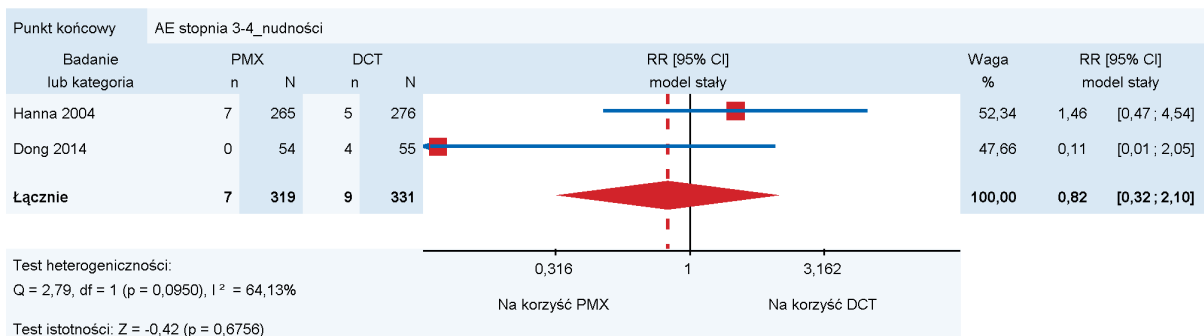












15.5.3. Wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX

15.5.3.1. Przeżycie całkowite (analiza wrażliwości)

Tabela 79.

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

| Nb | PEMBR | Nk | PMX | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|-----------------------|---------------------------|-----|------------------------|--------------------------|---|
| | Mediana [95%CI] | | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | |
| 139 | 14,9 mies. [10,4; NR]* | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,55 [0,37; 0,81] | Hanna 2004 |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,52 [0,35; 0,78] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,51 [0,35; 0,76] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013 |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,56 [0,38; 0,83] | Hanna 2004 ^a |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,53 [0,36; 0,79] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,53 [0,37; 0,78] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b |
| 139 | 15,8 mies. [11,0; 26,0]** | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,55 [0,38; 0,79] | Hanna 2004 |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,52 [0,37; 0,75] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,51 [0,36; 0,73] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013 |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,56 [0,39; 0,80] | Hanna 2004 ^a |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,53 [0,38; 0,76] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,53 [0,38; 0,75] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | |
| 344 | 10,4 mies. [9,4; 11,9] | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,72 [0,54; 0,95] | Hanna 2004 |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,69 [0,53; 0,90] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |

| PEMBR | | PMX | | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|-------|--------------------------|-----|------------------------|--------------------------|---|
| Nb | Mediana [95%CI] | Nk | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | |
| 344 | 10,5 mies. [9,6; 12,4]** | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,68 [0,52; 0,88] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013 |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,73 [0,56; 0,96] | Hanna 2004 ^a |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,70 [0,54; 0,91] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,70 [0,55; 0,90] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,73 [0,56; 0,95] | Hanna 2004 |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,70 [0,54; 0,90] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,7 mies. | 0,69 [0,54; 0,87] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013 |
| | | 283 | 8,3 mies. [7,0; 9,4] | 0,74 [0,57; 0,96] | Hanna 2004 ^a |
| | | 358 | Zakres: 6,4–8,3 mies. | 0,71 [0,56; 0,91] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011 |
| | | 465 | Zakres: 6,4–11,4 mies. | 0,71 [0,57; 0,90] | Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b |

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

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

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

15.5.3.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (analiza wrażliwości)

Tabela 80.

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

| PEMBR | | PMX | | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|-----------------------|----------------------|-----|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Nb | Mediana [95%CI] | Nk | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | | |
| 139 | 5,0 mies. [4,0; 6,5] | 283 | 2,9 mies. (0–18,2) ^a | 0,61 [0,44; 0,85] | Hanna 2004 |
| | | 390 | Zakres: 2,8–2,9 mies. | 0,60 [0,43; 0,82] | Hanna 2004, Sun 2013 |

| Nb | PEMBR | Nk | PMX | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|----------------------|----------------------|-----|---------------------------------|-------------------|------------------------------|
| | Mediana [95%CI] | | Mediana [95%CI] | HR [95%CI] | |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | | |
| 344 | 3,9 mies. [3,1; 4,1] | 283 | 2,9 mies. (0–18,2) ^a | 0,91 [0,71; 1,16] | Hanna 2004 |
| | | 390 | Zakres: 2,8–2,9 mies. | 0,89 [0,71; 1,12] | Hanna 2004, Sun 2013 |

a) Mediana (zakres).

15.5.3.3. Odpowiedź na leczenie (analiza wrażliwości)

Tabela 81.

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

| Odpowiedź na leczenie | PEMBR | PMX | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------------------|---|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | |
| PD-L1 TPS ≥50% | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)* | 42/139 (30%) | 24/264 (9%) | 3,68 [1,64; 8,27] | Hanna 2004 |
| | | 33/339 (10%) | 3,61 [1,70; 7,69] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 55/497 (11%) | 3,42 [1,70; 6,88] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)** | 40/139 (29%) | 24/264 (9%) | 3,00 [1,20; 7,52] | Hanna 2004 |
| | | 33/339 (10%) | 2,94 [1,23; 7,04] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 55/497 (11%) | 2,79 [1,22; 6,34] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | 0/139 (0%) | 2/54 (4%) | ND | Dong 2014 |
| | | 2/158 (1%) | | Sun 2013, Dong 2014 |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | 42/139 (30%) | 10/54 (19%) | 4,12 [1,55; 10,92] | Dong 2014 |
| | | 20/158 (13%) | 2,90 [1,22; 6,88] | Sun 2013, Dong 2014 |

| Odpowiedź na leczenie | PEMBR | PMX | PEMBR vs PMX | Uwzględnione badania dla PMX |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|---|
| | nb/Nb (%) | nk/Nk (%) | RR [95%CI] | |
| PD-L1 TPS ≥1% | | | | |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)* | 62/344 (18%) | 24/264 (9%) | 1,86 [0,95; 3,64] | Hanna 2004 |
| | | 33/339 (10%) | 1,82 [0,99; 3,34] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 55/497 (11%) | 1,72 [1,01; 2,95] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)** | 65/344 (19%) | 24/264 (9%) | 1,84 [0,87; 3,86] | Hanna 2004 |
| | | 33/339 (10%) | 1,80 [0,91; 3,57] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011 |
| | | 55/497 (11%) | 1,71 [0,92; 3,17] | Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) | 0/344 (0%) | 2/158 (1%) | ND | Sun 2013, Dong 2014 |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) | 62/344 (18%) | 20/158 (13%) | 1,46 [0,70; 3,06] | Sun 2013, Dong 2014 |

*Dane z Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7)

**Dane z Herbst 2016c mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd)

15.5.3.4. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 82.

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

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

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

| AE | Ogółem, n/N (%) | | Źródło ^a | Stopnie 3–4/5., n/N (%) | | Źródło ^a |
|--|--------------------|------------------|---------------------|-------------------------|------------------|--|
| | PEMBR ^b | PMX ^c | | PEMBR ^b | PMX ^c | |
| Nudności i wymioty | x | x | x | x | 2/75 (3%) | Vergnenegre 2011 |
| Obrzęk | x | 12/265 (5%) | Hanna 2004 | x | 0/265 (0%) | Hanna 2004 |
| Oslabienie mięśni | x | x | x | x | 2/265 (1%) | Hanna 2004 |
| Reakcja nadwrażliwości | x | x | x | x | 0/265 (0%) | Hanna 2004 |
| Rumień | x | 3/54 (6%) | Dong 2014 | x | 0/54 (0%) | Dong 2014 |
| Spadek masy ciała | x | 3/265 (1%) | Hanna 2004 | x | 0/265 (0%) | Hanna 2004 |
| Toksyczność płucna/w obrzębie płuc | x | 2/265 (1%) | Hanna 2004 | x | 0/265 (0%) | Hanna 2004 |
| Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) | 16/339 (5%) | x | x | 7/339 (2%) | x | x |
| Trombocytopenia | x | 5/54 (9%) | Dong 2014 | x | 10/394 (3%) | MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014) |
| Wymioty | x | 43/265 (16%) | Hanna 2004 | x | 4/265 (2%) | Hanna 2004 |
| Wysypka | x | 37/265 (14%) | Hanna 2004 | x | 2/265 (1%) | Hanna 2004 |
| Zapalenie jamy ustnej | x | 39/265 (15%) | Hanna 2004 | x | 3/265 (1%) | Hanna 2004 |
| Zapalenie mięśni | 2/339 (1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Zapalenie okrężnicy | 4/339 (1%) | x | x | 3/339 (1%) | x | x |
| Zapalenie przysadki mózgowej | 1/339 (<1%) | x | x | 1/339 (<1%) | x | x |
| Zapalenie tarczycy | 2/339 (1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Zapalenie trzustki | 3/339 (1%) | x | x | 2/339 (1%) | x | x |
| Zmęczenie | x | 90/265 (34%) | Hanna 2004 | x | 20/340 (6%) | MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011) |
| Zmiana stężenia hemoglobiny | x | x | x | x | 11/265 (4%) | Hanna 2004 |

| AE | Ogółem, n/N (%) | | Źródło ^a | Stopnie 3–4/5., n/N (%) | | Źródło ^a |
|---|--------------------|------------------|---------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| | PEMBR ^b | PMX ^c | | PEMBR ^b | PMX ^c | |
| Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | x | 21/265 (8%) | Hanna 2004 | x | 5/265 (2%) | Hanna 2004 |
| Inne | x | x | x | x | 2/75 (3%) | Vergnenegre 2011 |

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

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

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

Tabela 83.

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

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

| AE | Ogółem, n/N (%) | | Źródło ^a | Stopnie 3–4/5., n/N (%) | | Źródło ^a |
|--|--------------------|------------------|---------------------|-------------------------|------------------|---------------------|
| | PEMBR ^b | PMX ^c | | PEMBR ^b | PMX ^c | |
| Ból stawów | 13/339 (4%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Ból w jamie ustnej | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Choroba grypopodobna | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Choroba paznokci | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Czkawka | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Dreszcze | 2/339 (1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Duszność | 7/339 (2%) | x | x | 2/339 (1%) | x | x |
| Działanie toksyczne na paznokcie | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Gorączka | 10/339 (3%) | 5/106 (5%) | Sun 2013 | 1/339 (<1%) | x | x |
| Gorączka neutropeniczna | 0/339 (0%) | x | x | 0/339 (0%) | 2/106 (2%) | Sun 2013 |
| Hipertrójglicerydemia | 3/339 (1%) | x | x | 1/339 (<1%) | x | x |
| Hipoalbuminemia | 4/339 (1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Hipoestezja | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Hipofosfatemia | 0/339 (0%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Hipokaliemia | x | x | x | x | 0/106 (0%) | Sun 2013 |
| Hipomagnezemia | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Infekcje kliniczne / mikrobiologiczne oceniane na podstawie liczby neutrofilii | x | x | x | x | 0/106 (0%) | Sun 2013 |
| Kandydoza jamy ustnej | 1/339 (<1%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |
| Kaszel | 9/339 (3%) | x | x | 0/339 (0%) | x | x |

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

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

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

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

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

a) Uwzględnione badania dla ramienia PMX.

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

- c) Dla ramienia PMX raportowano AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4. W publikacji Sun 2013 niejasno określono czy zdarzenia niepożądane są uznane za związane z leczeniem (opisy w tekście) czy też uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (opisy w tabeli, w niniejszej analizie przyjęto to założenie).
- d) Wynik na podstawie Herbst 2016a, mediana (IQR) okresu obserwacji: 13,1 mies. (8,6-17,7). Zgodnie z aktualizacją: 217/339 (64%) – dane z Herbst 2016c, mediana (IQR) okresu obserwacji: 19,2 mies. (bd).

Tabela 84.

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

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

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

Tabela 85.

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

| Zdarzenia niepożądane | Pembrolizumab [49] | Pemetreksed [78] | Docetaksel [79] |
|--|--------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 225 | 726 | 3019 |
| Ogólna liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych | 16 | 46 | 97 |
| Ogólna liczba raportów | 92 | 241 | 1063 |
| Infekcje | 8/225 2/16 | 52/726 5/46 | 233/3019 29/97 |
| Nieprawidłowe wyniki badań | 6/225 0/16 | 64/726 0/46 | 110/3019 1/97 |
| Nowotwory | 17/225 1/16 | 48/726 5/46 | 26/3019 7/97 |
| Problemy związane z lekiem | x | x | 14/3019 0/97 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | x | 1/726 0/46 | 3/3019 0/97 |
| Urazy | 7/225 0/16 | 4/617 0/46 | 27/3019 1/93 |
| Wady wrodzone | x | x | 1/3019 0/97 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 3/225 0/16 | x | 1/3019 0/97 |
| Zaburzenia krwi | 2/225 0/16 | 44/726 1/46 | 144/3019 4/97 |
| Zaburzenia metaboliczne | 17/225 0/16 | 23/726 1/46 | 45/3019 0/97 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe | 10/225 0/16 | 23 ^a /726 0/45 | 178 ^a /3019 2/97 |
| Zaburzenia naczyniowe | 2/225 0/16 | 24/726 0/46 | 193/3019 3/97 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 7/225 0/16 | 38/726 0/46 | 28/3019 0/97 |
| Zaburzenia oddechowe | 20/225 1/16 | 66/726 13/46 | 256/3019 7/97 |
| Zaburzenia ogólne | 31/225 8/16 | 85/726 11/46 | 496/3019 24/97 |

| Zdarzenia niepożądane | Pembrolizumab [49] | Pemetreksed [78] | Docetaksel [79] |
|--|--------------------|------------------|------------------|
| Zaburzenia oka | 16/225 0/16 | 14/726 0/46 | 55/3019 0/97 |
| Zaburzenia psychiczne | 3/225 0/16 | 15/726 0/46 | 40/3019 0/97 |
| Zaburzenia przewodu pokarmowego | 31/225 1/16 | 77/726 1/46 | 317/3019 8/97 |
| Zaburzenia serca | 7/225 1/16 | 29/726 9/46 | 77/3019 6/97 |
| Zaburzenia skóry | 11/225 0/16 | 47/726 0/46 | 348/3019 0/97 |
| Zaburzenia społeczne | x | x | 3/3019 0/97 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 1/225 0/16 | 1/726 0/46 | 8/3019 0/97 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 3/225 0/16 | 3/726 0/46 | 174/3019 2/97 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 10/225 0/16 | 41/726 1/46 | 203/3019 1/97 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | x | x | 10/3019 0/97 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 13/225 2/16 | 8/726 0/46 | 25/3019 2/97 |
| Zaburzenie śledziony, choroby układu chłonnego i siatkówki śródbłonkowej | 1/225 0/16 | x | x |

a) W tym także zaburzenia tkanki łącznej.

Tabela 86.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance

| Zdarzenia niepożądane | Pembrolizumab [117] | Pemetreksed [55] | Docetaksel [62] |
|---|---------------------|------------------|-----------------|
| Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych | 5 503 | 15 416 | 51 782 |
| Infekcje i zarażenia pasożytnicze | 222/5 503 | 937/15 416 | 2 883/51 782 |
| Komplikacje związane z ciążą i porodem | 2/5 503 | 0/15 416 | 35/51 782 |
| Nieprawidłowe wyniki badań | 223/5 503 | 1 093/15 416 | 2 814/51 782 |
| Nowotwory | 781/5 503 | 1 268/15 416 | 1 251/51 782 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 63/5 503 | 72/15 416 | 74/51 782 |
| Problemy związane z lekiem | 1/5 503 | 1/15 416 | 86/51 782 |
| Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne | 590/5 503 | 719/15 416 | 1 932/51 782 |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne | 1/5 503 | 43/15 416 | 89/51 782 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 176/5 503 | 26/15 416 | 72/51 782 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 118/5 503 | 2 273/15 416 | 5 994/51 782 |
| Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe | 183/5 503 | 507/15 416 | 1 106/51 782 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe | 185/5 503 | 202/15 416 | 1 889/51 782 |
| Zaburzenia naczyniowe | 90/5 503 | 376/15 416 | 2 104/51 782 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 139/5 503 | 830/15 416 | 652/51 782 |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | 395/5 503 | 1 317/15 416 | 5 202/51 782 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 1 002/5 503 | 1 888/15 416 | 7 163/51 782 |

| Zdarzenia niepożądane | Pembrolizumab [117] | Pemetreksed [55] | Docetaksel [62] |
|--|---------------------|------------------|-----------------|
| Zaburzenia oka | 84/5 503 | 119/15 416 | 640/51 782 |
| Zaburzenia psychiczne | 78/5 503 | 133/15 416 | 1 362/51 782 |
| Zaburzenia serca | 109/5 503 | 384/15 416 | 1 379/51 782 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 237/5 503 | 929/15 416 | 5 539/51 782 |
| Zaburzenia społeczne | 8/5 503 | 10/15 416 | 714/51 782 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 15/5 503 | 58/15 416 | 124/51 782 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 58/5 503 | 159/15 416 | 1 885/51 782 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 264/5 503 | 586/15 416 | 2 457/51 782 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 9/5 503 | 22/15 416 | 115/51 782 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 143/5 503 | 280/15 416 | 507/51 782 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 327/5 503 | 1 184/15 416 | 4 214/51 782 |

15.7. Badania w toku

Tabela 87.
Zestawienie badań w toku dotyczących PEMBR w terapii NDRP (data przeszukania: 8 czerwca 2016 roku)

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania (sponsor) |
|---|-------------|-------------------------|---|--------------------------|--|---|
| NCT02444741 (faza I, II) [80] | 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/brak danych (M.D. Anderson Cancer Center) |
| NCT02382406 (faza I, II) [81] | nRC T, 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) |
| NCT02574598 (faza II) [82] | RCT, O | Przed etapem rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV stadium lub po nawrocie choroby, leczonej uprzednio chirurgicznie lub poprzez RTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 70 | PEMBR + DCT DCT | Czerwiec 2016 2015/Październik 2017 (Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico) |
| NCT02775435 (MK-3475-407/KEYNOTE-407) (faza III) [83] | RCT, Z | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieleczonym uprzednio systemową CTH płaskonabłonkowym NDRP w IV stadium zaawansowania, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, z oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies. | 560 | PEMBR + CBP + PAC/Nab-PAC PLC + CBP + PAC/Nab-PAC | Czerwiec 2016/Sierpień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02142738, (MK-3475-024/KEYNOTE-024) (faza III) [84] | 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 PMX + CBP PMX + CIS GEM + CBP GEM + CIS | Sierpień 2014/Maj 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02638090 (faza I, II) [85] | RCT, Z | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania, po progresji (z zastosowaniem co najmniej 1 poprzedniej linii leczenia) z mierzalną postacią choroby, ze stanem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG | 100 | PEMBR PEMBR + Vorinostat | Luty 2016/Listopad 2017 (H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute) |
| NCT02364609 (faza I) [86] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z nieuleczalnym, zaawansowanym przerzutowym/nawrotowym NDRP, ze stwierdzoną aktywującą mutacją EGFR, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies., u których występuje oporność na erlotynib | 38 | PEMBR + AFA | Wrzesień 2015/Grudzień 2018 (University of California, Davis) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---|-------------|-----------------------|---|--------------------------|--|---|
| NCT02621398 (faza I) [87] | nRC T, 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) |
| NCT02581943 (faza II) [88] | RCT, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci powyżej ≥ 18 roku życia z zaawansowanym/przerzutowym (stadium zaawansowania IIIB/IV) lub nawrotowym (progresja po zabiegu chirurgicznym lub CTH + RTH) NDRP, ze stanem sprawności 2 wg ECOG | 20 | PEMBR PEMBR + CBP + PAC | Październik 2015/Październik 2018 (Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University) |
| NCT01905657/M K-3475-KEYNOT E-010 (faza II, III) [15] | RCT, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci powyżej ≥ 18 roku życia z NDRP, z potwierdzoną ekspresją PD-L1(+), z progresją po wcześniejszym leczeniu przynajmniej 2 cyklami z zastosowaniem schematów opartych na pochodnych platyny, z oczekiwaną długością życia co najmniej 3 mies. oraz stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 1034 | PEMBR (wysoka dawka) PEMBR (niska dawka) DCT | Sierpień 2013/Marzec 2019 (Merck Sharp&Dohme Corp.) |
| NCT02511184 (faza I) [89] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci powyżej ≥ 18 roku życia z nieleczonym uprzednio systemową CTH niepłaskonabłonkowym NDRP ze stwierdzoną rearanżacją genu ALK, który nie podlega lokalnie zaawansowanemu leczeniu | 70 | PEMBR + kryzotynib | Październik 2015/Wrzesień 2018 (Pfizer) |
| NCT02316002 (faza II) [90] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia po zakończeniu jakiegokolwiek terapii w leczeniu przerzutowego (oligometastatycznego) NDRP, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 42 | PEMBR | Grudzień 2014/Grudzień 2017 (Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania) |
| NCT02492568 (faza II) [91] | RCT, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w IV stadium zaawansowania, leczeni co najmniej 1 wcześniejszym schematem CTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 74 | PEMBR + RTH stereotaktyczna PEMBR | Lipiec 2015/Październik 2016 (The Netherlands Cancer Institute) |
| NCT02504372/M K-2475-091 KEYNOTE-091, PEARLS (faza III) [92] | 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/Wrzesień 2022 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---|-------------|-----------------------|--|--------------------------|---|--|
| NCT02578680; MK-3475-189/KEYNOTE-189 (faza III) [93] | RCT, Z | Zakończona rekrutacja | Dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, bez określonego statusu genu EGFR i ALK, którzy nie otrzymywali wcześniej złożonej terapii, , których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies. a stan sprawności wynosi 0 lub 1 wg skali ECOG | 570 | PEMBR + CBP/CIS + PMX PLC + CBP/CIS + PMX | Styczeń 2016/Marzec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02451930 (faza I) [94] | nRC T, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV, z progresją po co najmniej 1 schemacie CTH opartej na pochodnych platyny, z mierzalną postacią choroby, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG | 75 | PEMBR + necitumumab | Wrzesień 2015/Maj 2018 (Eli Lilly and Company) |
| NCT02681549 (II faza) [95] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci powyżej ≥18 roku życia z niepłaskonabłonkowym NDRP lub czerniakiem, u których występują wcześniej nielezione przerzuty do mózgu, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG | 53 | PEMBR + BEW | Maj 2016/ Maj 2019 (Yale University) |
| NCT02220894, MK-3475-042/KEYNOTE-042 (faza III) [96] | RCT, O | Zakończona rekrutacja | 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) [97] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥20 roku życia z: • litym guzem, chorobą ulegającą progresji z przerzutami lub w zaawansowanym stadium, nieskłonni do terapii miejscowej, • NDRP w stadium IIIB/IV | 48 | PEMBR (2 mg, 10 mg) PEMBR (200 mg) + CIS/PMX PEMBR (200 mg) + CBP/PAC PEMBR (200 mg) + CBP/Nab-PAC PEMBR (200 mg) + CBP/PMX | Kwiecień 2013/Grudzień 2017 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02658097 (faza II) [98] | RCT, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z uprzednio leczonym NDRP w stadium zaawansowania IV, ze stanem sprawności ≥2 wg skali ECOG | 48 | PEMBR + SFRT PEMBR | Czerwiec 2016/Czerwiec 2018 (Case Comprehensive Cancer Center) |
| NCT02443324 (faza I) [99] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym: • NDRP z udokumentowaną progresją po 1–3 liniach leczenia, • gruczolakorakiem GEJ z udokumentowaną progresją po 1–2 liniach leczenia, • rakiem dróg moczowych po 1–3 liniach leczenia. | 92 | PEMBR + ramucyrumab | Lipiec 2015/Luty 2017 (Eli Lilly and Company) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|--|-------------|-------------------------|---|--------------------------|---|---|
| NCT02475213 (I faza) [100] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, czerniakiem lub rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 75 | PEMBR + MGA271 | Lipiec 2015/Sierpień 2020 (MacroGenics) |
| NCT02422381 (faza I/II) [101] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym NDRP, którzy stosowali wcześniej 1–3 linie leczenia CTH, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG | 46 | PEMBR + GEM | Kwiecień 2015/Kwiecień 2021 (Providence Health & Services) |
| NCT02043665, STORM KEYNOTE 200 (faza I) [102] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z potwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> • NDRP, • rakiem pęcherza, • przerzutowym rakiem prostaty, • czerniakiem w IIIC lub IV stadium zaawansowania. | 90 | PEMBR + CV21 | Styczeń 2014/Sierpień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02085070 (II faza) [103] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP (stadium IV; z ekspresją PD-L1, przerzuty do mózgu) lub z przerzutowym czerniakiem z nieleczonymi przerzutami do mózgu, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies., a stan sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG | 64 | PEMBR | Marzec 2014/Grudzień 2018 (Yale University) |
| NCT02546986 (II faza) [104] | RCT, Z | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP (stadium zaawansowania IIIB lub IV), którzy stosowali wcześniej 1 linię leczenia opartą na pochodnych platyny, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 90 | PEMBR + azacytydyna PEMBR + PLC | Październik 2015/Maj 2017 (Celgene Corporation) |
| NCT02733250, URCOH-PMS-001 (faza I, II) [105] | nRC T, O | Przed etapem rekrutacji | Pacjenci powyżej ≥18 roku życia z wcześniej nieleczonym zaawansowanym/przerzutowym (stadium zaawansowania III/IV) NDRP | 36 | PEMBR + Nab-PAC | Kwiecień 2016/Grudzień 2020 (Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)) |
| NCT02039674/ KEYNOTE-021 (faza I, II) [106] | RCT, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP (stadium zaawansowania IIIB lub IV) lub w stadium I–IIIA (z progresją po >1 roku stosowania adjuwantowej CTH i braku nawrotowej choroby), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 308 | PEMBR + CBP + PAC +/- BEW PEMBR + CBP + PMX PEMBR + IPI PEMBR + erlotyn b PEMBR + GEF | Luty 2014/Czerwiec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02713529 (faza I, II) [107] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym NDRP, rakiem jelita grubego, rakiem trzustki, oporni lub nietolerujący standardowego leczenia przeciwnowotworowego, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 197 | PEMBR + AMG820 | Kwiecień 2016/Styczeń 2019 (AMGEN) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---|---|--------------------------------|---|--------------------------|--|---|
| NCT02661100 (faza I, II) [108] | nRC T, O | Przed etapem rekrutacji | Uprzednio leczeni pacjenci ≥ 18 roku życia NDRP, rakiem piersi, rakiem układu moczowego lub czerniakiem, ze ekspresją NY-ESO-1, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 26 | CDX-1401 + Poly-ICLC + PEMBR | Lipiec 2016/Lipiec 2018 (Case Comprehensive Cancer Center) |
| NCT02407171 (faza I, II) [109] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP lub przerzutowym czerniakiem, ze stanem sprawności 0–2 wg ECOG | 60 | PEMBR + RTH stereotaktyczna | Marzec 2015/Grudzień 2018 (Yale University) |
| NCT02733159 (II faza) [110] | nRC T, O | Przed etapem rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP i stwierdzoną ekspresją PD-L1, ze stanem sprawności 2 wg ECOG oraz z oczekiwaną długością życia > 12 tyg. | 60 | PEMBR | Kwiecień 2016/ Marzec 2019 (University of Birmingham) |
| NCT02448303, KEYNOTE 166 (faza II) [111] | RCT, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥ 18 roku życia z nawrotowym lub przerzutowym NDRP, jak również z progresją choroby po wcześniejszym stosowaniu 1 schematu CTH opartego na pochodnych platyny, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 74 | PEMBR PEMBR + ACP-196 | Maj 2015/Grudzień 2017 (Acerta Pharma BV) |
| NCT01295827 MK-3475-001/KEYNOTE-001 (I faza) [112] | nRC T (części A, C, D), RCT (części B, E, F), O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥ 18 roku życia z postępującym zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym guzem. <ul style="list-style-type: none"> • A – pacjenci z czerniakiem, każdego typu rakiem, postępującą przerzutową chorobą, postępującą zaawansowaną miejscowo chorobą, którą nie leczy się terapią umiejscowioną, • B, D – pacjenci z czerniakiem, • C, E – pacjenci z NDRP, • F – pacjenci z NDRP w stadium IV z ekspresją PD-L1. | 1260 | PEMBR w różnych dawkach (1,3,10 mg/kg) | Marzec 2011/Styczeń 2018 (Merck Sharp & Dohme Corp.) |
| NCT02705820, SWIPE (II faza) [44] | nRC T, O | Przed etapem rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym NDRP, leczonych dwulekowymi schematami CTH opartymi na pochodnych platyny, u których nie doszło do progresji, ze stanem sprawności 0 do 2 wg ECOG | 48 | PEMBR | Kwiecień 2016/ Lipiec 2020 (Bank of Cyprus Oncology Centre) |
| NCT02564380, PRIMUS (faza II) [113] | RCT, Z | W trakcie rekrutacji pacjentów | Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP w IV stopniu zaawansowania, leczonych schematami CTH opartymi na pochodnych platyny | 130 | PEMBR PLC | Styczeń 2016/Wrzesień 2019 (AIO-Studien-gmbH) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---------------------------------------|-------------|----------------------|---|--------------------------|---|--|
| NCT02528357 (faza I) [114] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z miejscowo zaawansowanym, opornym lub przerzutowym litym nowotworem (NDRP, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak nerkowo komórkowy, czerniak, rak pęcherza moczowego, mięsak tkanek miękkich, potrójnie ujemny rak piersi, rak jelita grubego) ulegającym progresji po zastosowaniu standardowej terapii właściwej dla danego typu guza (max. 5 linii terapii), których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg. | 264 | PEMBR + GSK3174998 GSK3174998 | Wrzesień 2015/Styczeń 2020 (GlaxoSmithKline) |
| NCT02437136 (faza I, II) [115] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z opornym/przerzutowym NDRP lub czerniakiem, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 170 | PEMBR + entinostat | Lipiec 2015/Październik 2019 (Syndax Pharmaceuticals) |
| NCT02637531 (faza I) [116] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP lub czerniakiem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe oraz których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies. | 150 | PEMBR + IPI-549 IPI-549 | Grudzień 2015/Wrzesień 2019 (Infinity Pharmaceuticals, Inc.) |
| NCT02595866 (faza I) [117] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z HIV i nawrotowym, opornym lub rozsiałym nowotworem złośliwym (m.in. przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym NDRP w stadium IIIA, IIIB, IV, ulegającym progresji po co najmniej 1 linii wcześniejszej terapii) | 36 | PEMBR | Luty 2016/Kwiecień 2018 (National Cancer Institute (NCI)) |
| NCT02452424 (faza I, II) [118] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanym czerniakiem lub innym litym guzem (NDRP, rakiem jajnika, potrójnie ujemnym rakiem piersi, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, rakiem pęcherza, gruczolakorakiem przewodów trzustkowych, rakiem żołądka), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 400 | PEMBR + PLX3397 | Czerwiec 2015/Lipiec 2019 (Plexxikon) |
| NCT02684461 (faza II) [119] | RCT, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z przerzutowym NDRP (stadium IV), uprzednio leczeniu 4–6 cyklami CTH opartej na związkach platyny, która nie zawiera taksanów | 105 | PEMBR + Nab-PAC PEMBR->Nab-PAC Nab-PAC->PEMBR | Czerwiec 2016/ Czerwiec 2019 (UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center) |
| NCT02646748 (faza I) [120] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (rakiem endometrium, rakiem jelita grubego, guzami z niedoborem MMR, rakiem nerkowokomórkowym, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, potrójnie ujemnym rakiem piersi, rakiem układu moczowo-płciowego (z nabłonka przejściowego)), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 78 | PEMBR + INCB039110 PEMBR + INCB050465 | Styczeń 2016/Grudzień 2017 (Incyte Corporation) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------|---|--------------------------|---|--|
| NCT02501096 (faza I, II) [121] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (NDRP, rakiem nerki, rakiem trzonu macicy, rakiem urotelialnym, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, czerniakiem), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg. | 150 | PEMBR + lenvatin b | Lipiec 2015/Październik 2017 (Eisai Inc.) |
| NCT02343952 (faza II) [122] | nRC T, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z nieoperacyjnym NDRP stopnia IIIA i IIIB, po leczeniu RTH + CTH | 93 | PEMBR | Marzec 2015/Styczeń 2018 (Nasser Hanna, M.D.) |
| NCT02608385 (faza I) [123] | nRC T, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z nieuleczalnym zaawansowanym litym guzem (NDRP, rakiem nerki), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 35 | PEMBR + RTH stereotaktyczna | Grudzień 2015/ Grudzień 2017 (University of Chicago) |
| NCT02432963 (faza I) [124] | nRC T, O | Zakończona rekrutacja | Pacjenci ≥18 roku życia z nieuleczalnym zaawansowanym litym guzem (rakiem pęcherza moczowego, rakiem jelita grubego, rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, rakiem wątrobowokomórkowym, czerniakiem, NDRP, rakiem odbytnicy, rakiem nerkowokomórkowym, mięsakiem tkanek miękkich, potrójnie negatywnym rakiem piersi) | 12 | PEMBR + MVA-p53 vaccine | Listopad 2015/Listopad 2016 (City of Hope Medical Center) |
| NCT02079636 (faza I) [125] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP w stadium IV, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg. | 180 | PEMBR + ademacicl b abemacicl b + PMX abemacicl b + GEM abemacicl b + ramucirumab abemacicl b + LY3023414 | Marzec 2014/Luty 2017 (Eli Lilly and Company) |
| NCT02178722 (faza I, II) [126] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z NDRP, rakiem komórek przejściowych przewodu moczowo-płciowego, rakiem nerki, potrójnie negatywnym rakiem piersi, gruczolakorakiem endometrium, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 12 tyg. | 374 | PEMBR + INCB024360 | Czerwiec 2014/ Listopad 2017 (Incyte Corporation) |
| NCT02758587 (faza I, II) [127] | nRC T, O | Przed etapem rekrutacji | Pacjenci ≥18 roku życia z zaawansowanymi litymi guzami (NDRP, rakiem trzustki, międzybłoniakiem), ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG, których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 3 mies. | 59 | PEMBR + Defacetyninib | Czerwiec 2016/Grudzień 2020 (NHS Greater Glasgow and Clyde) |
| NCT02779751 (faza II) [128] | nRC T, 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 + ademacicl b | Lipiec 2016/Lipiec 2018 (Eli Lilly and Company) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|--|-------------|-----------------------|--|--------------------------|--|---|
| NCT02591615 (faza II) [129] | 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 lub 1 wg ECOG | 90 | PEMBR + CBP + PAC + PMX CBP + PAC + PMX | Marzec 2016/Marzec 2017 (Alliance Foundation Trials, LLC.) |
| NCT02563548 (faza I) [130] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, po niepowodzeniu 1 cyklu CTH opartej na platynie lub gruczolakorakiem żółądka po niepowodzeniu 1 cyklu CTH | 81 | PEMBR + enzym PEGPH20 | Październik 2015/Kwiecień 2018 (Halozyme Therapeutics) |
| NCT02346955 (faza I) [131] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z nawrotowym nowotworem złośliwym, w tym NDRP, czerniakiem, rakiem jajnika, rakiem pęcherza moczowego, rakiem jelit, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 196 | CM-24 +PEMBR CM-24 | Luty 2015/Maj 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp) |
| NCT02303990 (faza I) [132] | bd | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP lub czerniakiem w IV stadium zaawansowania po wcześniejszym leczeniu anti-PD1 lub rakiem piersi, rakiem trzustki lub innymi nowotworami przerzutowymi po niepowodzeniu 1 terapii systemowej | 70 | PEMBR + RTH hipofrakcyjna | Luty 2015/Luty 2017 (bramson Cancer Center of the University of Pennsylvania) |
| NCT02835690 (faza I)/ MK-3475-10/KEY NOTE-032 | RCT, O | Zakończona rekrutacja | Chińscy pacjenci ≥ 18 roku życia z zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP po niepowodzeniu, nietolerancji standardowego leczenia przeciwnowotworowego, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 42 | PEMBR (2 mg/kg) PRMBR (10 mg/kg) PEMBR (200mg/kg – złożone dawkowanie) | Sierpień 2016/Kwiecień 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp) |
| NCT03003468 (faza I i II) | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV, bez mutacji EGFR lub translokacji ALK, u których wystąpiła progresja po 1 liniowej CTH ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 36 | PEMBR + Imprime PGG | Grudzień 2016/Marzec 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp) |
| NCT02879760 (faza I i II) | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP i z ekspresją MAGA-A3, u których wystąpiła progresja po co najmniej jednym cyklu CTH opartej na platynie, ze stanem sprawności wg ECOG 0 lub 2) | 55 | PEMBR + MG1-MAGEA3, Ad/MAGEA3 | Sierpień 2016/Marzec 2017 (Turnstone Biologics, Inc.) |
| NCT03166254 (faza I) | nRC T, O | Przed rekrutacją | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV, po 4 cyklach CTH opartej na platynie, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 20 | PEMBR + spersonalizowana szczepionka | Sierpień 2017/ Listopad 2026 (Washington School of Medicine) |
| NCT03083808 (faza II) | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IV z progresją po CTH opartej na platynie oraz z progresją po jakimkolwiek inhibitorze punktów kontrolnych (PD-1, PD-L1, w tym PEMB R) i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 35 | PEMBR | Marzec 2017/ Grudzień 2018 (Greg Durm) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|---|-------------|----------------------|--|--------------------------|---|--|
| NCT02955758 (faza II) | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z nawrotowym lub przerzutowym NDRP, po leczeniu co najmniej jedną linią terapii systemowej (w przypadku pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR lub translokacją w ALK, po co najmniej jednej linii terapii celowanej) i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 25 | PEMBR | Październik 2016/Październik 2020 (Joel Neal) |
| NCT03134456 (faza IV) | nRC T, O | Przed rekrutacją | Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowym NDRP z progresją po CTH opartej na platynie(w przypadku pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR lub translokacją w ALK, po progresji celowanej) i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 50 | PEMBR | Czerwiec 2017/ Luty 2020 (Samsung Medical Center) |
| NCT02824965 (faza I) | nRC T, O | Przed rekrutacją | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 40 | PEMBR + CVA21 (wirus) | Lipiec 2016/Lipiec 2019 |
| NCT02858869 (faza I) [133] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP lub czerniakiem, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 43 | PEMBR + RTH stereotaktyczna 6 Gy) PEMBR + RTH stereotaktyczna (9gy) | Październik 2016/Październik 2020 (Merck Sharp & Dohme Corp) |
| NCT02864394/M K-3475-033 (faza III) [134] | RCT, O | W trakcie rekrutacji | Chińscy pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV z progresją po co najmniej 2 cyklach CTH opartej na platynie i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 740 | PEMBR vs DCT | Wrzesień 2016/Styczeń 2019 (Merck Sharp & Dohme Corp) |
| NCT02998567 (faza I) [135] | nRC T, O | Przed rekrutacją | Pacjenci ≥ 18 roku życia z potwierdzonym guzem litym (w tym NDRP) oporni na standardową terapię przeciwnowotworową platynie i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 35 | PEMBR + guadecytabina | Grudzień 2016/Listopad 2018 (Royal Marsden NHS Foundation Trust) |
| NCT02949843 (faza II) [136] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci z nawrotem NDRP w stadium zaawansowania IV, z aktywnymi mutacjami w genach EGFR, MET, BRAF RET, HER2, translokacją ALK lub ROS-1 i ze stanem sprawności 0–3 wg ECOG | 75 | PEMBR, Niwolumab CTH, inhibitory kinazowe, immunoterapia Inhibitory kinazowe, terapie celowane, inne terapie | Marzec 2017/ Luty 2021 (Wake Forest University Health Sciences) |
| NCT02733159 (PePS2) (faza II) [137] | nRC T, O | Przed rekrutacją | Pacjenci ≥ 18 roku życia z NDRP i potwierdzoną ekspresją PD-L1 oraz ze stanem sprawności 2 wg ECOG | 60 | PEMBR | Kwiecień 2016/ Marzec 2019 (University of Birmingham) |
| NCT02959437 (ECHO-206) (faza I i II) [138] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci z nawrotem NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy byli leczeni wcześniej terapia systemową (w tym CTH opartą na platynie, inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami punktów kontrolnych) | 142 | PEMBR + Azacytydyna + epacado stat | Styczeń 2017/Październik 2021 (Incyte Corporation) |

| Identyfikator (faza badania) | Typ badania | Etap badania | Populacja | Planowana wielkość próby | Ramię badania | Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor) |
|------------------------------------|-------------|----------------------|---|--------------------------|--|--|
| NCT03049618 (faza II) [139] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z progresją po co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem CTH opartej na platynie (do badania włączano także pacjentów, którzy odmówili leczenia I-liniową CTH) ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 50 | PEMBR + rekombinowane białko fuzyjne EphB4-HSA | Marzec 2017/ Marzec 2010 (University of Southern California) |
| NCT02964013 (faza I) [140] | nRC T, O | W trakcie rekrutacji | Pacjenci ≥ 18 roku życia z przerzutowymi nowotworami, w tym z przerzutowym NDRP i ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG | 336 | PEMBR + MK-7684 | Grudzień 2016/Marzec 2021 ((Merck Sharp & Dohme Corp) |

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

15.8. Badania wykluczone z analizy

Tabela 88.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie badań randomizowanych

| Lp. | Autor i rok | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Ref. |
|--------------------------------|---------------|---------------------|---|-------|
| Przeszukanie podstawowe | | | | |
| 1. | Aguiar 2015 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [141] |
| 2. | Aguiar 2016 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [142] |
| 3. | Barbee 2015 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [143] |
| 4. | Bianic 2011 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [144] |
| 5. | Di Maio 2009 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [145] |
| 6. | Ganguli 2013 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [146] |
| 7. | Garon 2014a | Interwencja | PEMBR w dawce 10 mg/kg | [147] |
| 8. | Garon 2014b | Interwencja | PEMBR w dawce 10 mg/kg | [148] |
| 9. | Garon 2015 | Populacja | Populacja mieszana (pacjenci uprzednio nieleczeni – I linia 67%) | [149] |
| 10. | He 2015 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [150] |
| 11. | Herbst 2017 | Punkty końcowe | Brak wyników dla PK będących przedmiotem analizy | [151] |
| 12. | Huang 2016 | Inne | Analiza użyteczności (analiza ekonomiczna) | [152] |
| 13. | Huang 2017 | Metodyka | Model przedstawiający oczekiwaną długość życia na podstawie odsetka komórek wykazujących ekspresję PD-L1 w NDRP | [153] |
| 14. | Karayama 2013 | Populacja | Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie I linii | [154] |
| 15. | Li 2012 | Interwencja | Analiza ograniczona tylko do 2-ch cykli leczenia, po której dokonano oceny niezależnie od statusu choroby (progresja/odpowiedź na leczenie itp.). Zaplanowano podanie i ocenę efektywności po tyko 2 cyklach (1 cykl: 21 dni) terapii PMX/DCT. Pacjenci bez progresji choroby po 2 cyklu leczenia mogli dalej stosować PMX/DCT, jednak wyniki analizy ich nie obejmują. | [155] |
| 16. | Mok 2016 | Populacja | Pacjenci uprzednio nieleczeni | [156] |
| 17. | Morris 2016 | Punkty końcowe | Brak odrębnych wyników dla ramienia PMX i DCT | [157] |
| 18. | Noble 2006 | Metodyka | Opracowanie wtórne | [158] |
| 19. | Shaw 2012 | Interwencja | Pacjenci leczeni PMX lub DCT analizowani jako jedno ramię badania | [159] |
| 20. | Shimizu 2016 | Metodyka | Badanie nierandomizowane | [160] |
| 21. | Shukuya 2015 | Metodyka | Badanie nierandomizowane | [161] |

Tabela 89.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych

| Lp. | Autor i rok | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Ref. |
|-----|---------------|---------------------|--|-------|
| 1. | NIHR HSC 2013 | Metodyka | Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym | [162] |

| Lp. | Autor i rok | Obszar niezgodności | Szczegóły wykluczenia | Ref. |
|-----|-------------|---------------------|--|-------|
| 2. | Judd 2016 | Metodyka | Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów | [163] |
| 3. | Rizvi 2015 | Metodyka | Walidacyjne badanie kohortowe z brakiem konsekwentności; brak informacji dotyczącej poziomu ekspresji PD-L1 u pacjentów poddanych analizie | [164] |
| 4. | Kanz 2016 | Metodyka | Badanie retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów | [165] |
| 5. | Quin 2017 | Populacja | Brak informacji dotyczącej poziomu ekspresji PD-L1 u pacjentów poddanych analizie | [166] |
| 6. | Cabel 2017 | Interwencja | Stosowanie niwolumabu w populacji pacjentów z NDRP | [167] |